

Transtornos de humor e de ansiedade comórbidos em vítimas de violência com transtorno do estresse pós-traumático

Comorbid mood and anxiety disorders in victims of violence with posttraumatic stress disorder

Lucas C. Quarantini*¹, Liana R. Netto*¹, Monica Andrade-Nascimento*^{1,3},
Amanda Galvão-de Almeida^{1,4}, Aline S. Sampaio⁵, Angela Miranda-Scippa¹,
Rodrigo A. Bressan⁴, Karestan C. Koenen^{2,6}

Resumo

Objetivo: Buscar estudos que avaliem a comorbidade entre transtorno de estresse pós-traumático e transtornos do humor, bem como entre transtorno de estresse pós-traumático e outros transtornos de ansiedade. **Método:** Revisamos a base de dados do Medline em busca de estudos publicados em inglês até abril de 2009, com as seguintes palavras-chave: “transtorno de estresse pós-traumático”, “TEPT”, “transtorno de humor”, “transtorno depressivo maior”, “depressão maior”, “transtorno bipolar”, “distímia”, “transtorno de ansiedade”, “transtorno de ansiedade generalizada”, “agorafobia”, “transtorno obsessivo-compulsivo”, “transtorno de pânico”, “fobia social” e “comorbidade”. **Resultados:** Depressão maior é uma das condições comórbidas mais frequentes em indivíduos com transtorno de estresse pós-traumático, mas eles também apresentam transtorno bipolar e outros transtornos ansiosos. Essas comorbidades impõem um prejuízo clínico adicional e comprometem a qualidade de vida desses indivíduos. Comportamento suicida em pacientes com transtorno de estresse pós-traumático, com ou sem depressão maior comórbida, é também uma questão relevante, e sintomas depressivos mediam a gravidade da dor em sujeitos com transtorno de estresse pós-traumático e dor crônica. **Conclusão:** Os estudos disponíveis sugerem que pacientes com transtorno de estresse pós-traumático têm um risco maior de desenvolver transtornos afetivos e, por outro lado, transtornos afetivos pré-existent aumentam a propensão ao transtorno de estresse pós-traumático após eventos traumáticos. Além disso, vulnerabilidades genéticas em comum podem ajudar a explicar esse padrão de comorbidades. No entanto, diante dos poucos estudos encontrados, mais trabalhos são necessários para avaliar adequadamente essas comorbidades e suas implicações clínicas e terapêuticas.

Descritores: Comorbidade; Transtorno de estresse pós-traumático; Transtornos de ansiedade; Transtornos do humor; Violência

Abstract

Objective: To review studies that have evaluated the comorbidity between posttraumatic stress disorder and mood disorders, as well as between posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders. **Method:** We searched Medline for studies, published in English through April, 2009, using the following keywords: “posttraumatic stress disorder”, “PTSD”, “mood disorder”, “major depressive disorder”, “major depression”, “bipolar disorder”, “dysthymia”, “anxiety disorder”, “generalized anxiety disorder”, “agoraphobia”, “obsessive-compulsive disorder”, “panic disorder”, “social phobia”, and “comorbidity”. **Results:** Major depression is one of the most frequent comorbid conditions in posttraumatic stress disorder individuals, but individuals with posttraumatic stress disorder are also more likely to present with bipolar disorder, other anxiety disorders and suicidal behaviors. These comorbid conditions are associated with greater clinical severity, functional impairment, and impaired quality of life in already compromised individuals with posttraumatic stress disorder. Depression symptoms also mediate the association between posttraumatic stress disorder and severity of pain among patients with chronic pain. **Conclusion:** Available studies suggest that individuals with posttraumatic stress disorder are at increased risk of developing affective disorders compared with trauma-exposed individuals who do not develop posttraumatic stress disorder. Conversely, pre-existing affective disorders increase a person’s vulnerability to the posttraumatic stress disorder--inducing effects of traumatic events. Also, common genetic vulnerabilities can help to explain these comorbidity patterns. However, because the studies addressing this issue are few in number, heterogeneous and based on a limited sample, more studies are needed in order to adequately evaluate these comorbidities, as well as their clinical and therapeutic implications.

Descriptors: Comorbidity; Stress disorders, post-traumatic; Anxiety disorders; Mood disorders; Violence

¹ Hospital-Escola, Serviço Psiquiátrico, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador (BA), Brasil

² Harvard School of Public Health, Department of Society, Human Development, and Health, Boston (MA), EUA

³ Departamento de Saúde, Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana (BA), Brasil

⁴ Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

⁵ Universidade de São Paulo (USP), São Paulo (SP), Brasil

⁶ Harvard School of Public Health, Department of Epidemiology, Boston (MA), EUA

*Estes autores contribuíram de forma igual a este artigo.

Correspondência
Lucas Quarantini
Hospital das Clínicas, Serviço de Psiquiatria
Rua Augusto Viana, SN
40110-909 Salvador, BA, Brasil
E-mail: lcq@ufba.br

Introdução

As vítimas de violência na comunidade geralmente desenvolvem transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), uma condição frequentemente crônica, associada à grave morbidade e incapacitação psicossocial. A descrição do TEPT no DSM-III e nas edições subsequentes do DSM (*American Psychiatric Association* 1980, 1987, 1994) define uma síndrome que se desenvolve em resposta a uma classe específica de estressores, que é um evento catastrófico, ou a eventos traumáticos que se distinguem das situações estressantes normais da vida, como perda de um emprego ou desavença conjugal. Por outro lado, quaisquer estressores psicológicos, tanto os que preenchem como os que não preenchem os requisitos para a definição de causadores de TEPT, poderiam precipitar depressão maior. Além disso, ao contrário do TEPT, uma depressão maior pode ocorrer independentemente de estressores e não necessita de um evento etiológico como um fator essencial para o diagnóstico¹.

Dados da *National Comorbidity Survey in the United States of America*² demonstraram que o TEPT está associado ao desemprego ou prejuízo educacional e que comumente é comórbido com outros transtornos psiquiátricos, apontando que 88,3% dos homens e 79,0% das mulheres com TEPT também preenchem os critérios para pelo menos um diagnóstico psiquiátrico adicional. Por exemplo, depressões maiores comórbidas foram relatadas em 30% a 50% das pessoas diagnosticadas com TEPT²⁻⁴.

O TEPT é uma consequência psicopatológica comum da violência, mas não é a única; Dutra et al. relataram que abuso na infância e trauma interpessoal crônico foram frequentemente associados ao risco de se desenvolver um amplo espectro de transtornos psiquiátricos, incluindo transtornos de humor, dissociativos, de adição, alimentares e de personalidade⁵. De acordo com Brady, é particularmente provável que o TEPT se sobreponha a transtornos de humor, outros transtornos de ansiedade, somatização, abuso de substâncias e transtornos dissociativos, concluindo que se deve sempre pesquisar a comorbidade psiquiátrica em indivíduos com TEPT⁶.

Um estudo longitudinal que examinou o histórico de desenvolvimento de saúde mental de adultos com TEPT observou que quase todos os que haviam sido diagnosticados com TEPT também haviam sido diagnosticados previamente com outro transtorno mental. A maioria desses indivíduos com TEPT havia recebido outro diagnóstico de transtorno mental quando tinha 15 anos e esses índices de comorbidade durante a vida eram mais altos do que os que foram observados para outros transtornos mentais comuns⁷. Além dos fatores de risco ambientais em comum, as influências genéticas no TEPT se sobrepõem às de outros transtornos psiquiátricos⁸. Os limitados dados disponíveis sugerem que a maioria dos genes que afetam o risco de TEPT estão também associados a outros transtornos psiquiátricos.

É sabido que transtornos psiquiátricos sobrepostos podem estar associados à incapacitação social e ocupacional adicionais. De fato, Olfson et al. realizaram um estudo transversal para avaliar a incapacitação associada a vários transtornos mentais graves em pacientes ambulatoriais e demonstraram que, comparados a pacientes que tinham um único transtorno mental, indivíduos com transtornos psiquiátricos associados relataram incapacitação significativamente maior no funcionamento social e ocupacional⁹. Ainda é controverso se o TEPT tem um efeito único na incapacitação e na qualidade de vida após ajustar-se para outros transtornos mentais comuns. No entanto, Sareen et al., estudando o impacto do TEPT na comorbidade, incapacitação e tendência ao suicídio

em uma grande amostra da população geral, concluíram que o TEPT não somente esteve associado a comorbidade com condições mentais e físicas de saúde, mas também se relacionou à incapacitação e à tendência ao suicídio mais altas, mesmo quando a influência das comorbidades estava controlada¹⁰.

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão dos estudos que avaliaram a comorbidade entre TEPT e transtornos de humor (transtorno depressivo maior – TDM - e transtorno bipolar), assim como entre TEPT e transtornos de ansiedade.

Método

Realizamos um estudo de pesquisa bibliográfica dos artigos que investigaram a comorbidade de transtorno de humor e de ansiedade em vítimas de violência com TEPT, publicados em inglês até Abril de 2009 (excluindo fobias específicas). Os artigos foram pesquisados nas bases de dados do Medline com as seguintes palavras-chave: “transtorno de estresse pós-traumático”, “TEPT”, “transtorno de humor”, “transtorno depressivo maior”, “depressão maior”, “transtorno bipolar”, “distímia”, “transtorno de ansiedade”, “transtorno de ansiedade generalizada”, “agorafobia”, “transtorno obsessivo-compulsivo”, “transtorno de pânico”, “fobia social” e “comorbidade”. Os estudos relevantes nas referências dos artigos também foram obtidos.

Resultados

Para examinar a comorbidade entre TEPT e depressão, e entre TEPT e transtornos de ansiedade em vítimas de violência, resumimos a literatura (26 artigos).

1. Comorbidade de TEPT com transtornos de humor

1) Transtorno depressivo maior (TDM)

Ainda que alguns estressores possam precipitar o TDM, este transtorno afetivo ocorre na ausência de estressores e, ao contrário do TEPT, não exige um evento etiológico como um fator essencial¹. A depressão é uma das condições comórbidas mais comuns associadas ao TEPT e está tipicamente presente em 30-50% dos casos de TEPT. Indivíduos com TEPT e depressão comórbida têm geralmente desfechos piores após o tratamento do que indivíduos sem TEPT^{2,11-17}.

Salcioglu et al. alcançaram uma separação razoavelmente clara entre os sintomas de TEPT e de depressão, exceto no que se refere aos sintomas compartilhados por ambos os transtornos (perda de interesse, problemas de memória e de concentração, irritabilidade e distúrbios do sono)¹⁸. A composição dos grupos de sintomas das referidas patologias foram muito similares às observadas em estudos prévios¹⁹⁻²¹. Os autores agruparam os sintomas de re-experiência, esquiva cognitiva e comportamental e hipervigilância como sintomas tipicamente encontrados no TEPT, ao passo que insensibilidade e sintomas depressivos foram agrupados em um fator separado, junto com insensibilidade emocional, despersonalização, falta de perspectiva de futuro, dificuldades de dormir, irritabilidade, e dificuldade de memória e de concentração. Esses sintomas lembram muito os da depressão, e baseados em estudos com outras populações que sofreram traumas²²⁻²⁴, Salcioglu et al. sugeriram que os sintomas de insensibilidade não devem ser classificados com os sintomas de esquiva no DSM-V¹⁸.

Reações duradouras de luto (Luto Complicado - LC) constituem um transtorno controverso e multidimensional e que foi conceituado como uma combinação mais imbricada entre depressão e TEPT^{25,26}, especialmente quando o luto é subsequente a uma morte violenta, tal como nos casos de homicídio ou ataque terrorista. Na edição

atual do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (2000), reações relacionadas ao luto são diagnosticadas como depressão, TEPT ou outro transtorno de ansiedade²⁷.

Em contraste frontal com esta visão, há um movimento crescente entre alguns pesquisadores e teóricos do luto para elevar o LC a uma entidade diagnóstica separada e única^{28,29}, argumentando que tanto os tratamentos para depressão como os para TEPT não são eficazes para casos de reações graves e duradouras de luto³⁰, e que, em geral, os sintomas de LC e TEPT apresentaram reações opostas de ritmo cardíaco e de resposta de reatividade autonômica³¹: o TEPT aumentou a resposta autonômica a sinais que serviam como recordações do evento traumático, ao passo que as reações de luto intenso estavam associadas à reatividade autonômica reduzida a sinais da perda³².

Estudos em animais demonstraram que os filhotes separados de suas mães apresentaram um pico inicial na excitação seguido por um padrão prolongado similar de inibição cardiovascular^{33,34}. O mesmo tipo de padrão autonômico parece caracterizar as respostas de separação em humanos^{35,36}. O pareamento desta resposta aos sintomas de LC pode sugerir que a ausência de responsividade cardiovascular poderia ser uma consequência de angústia de separação aguda e preocupação com a perda^{32,37}. Em vez de ser uma reação contrária, a falta de responsividade cardiovascular poderia ser compreendida como um efeito de um estresse autonômico crônico e cumulativo³⁸.

Em um experimento com ratos da Noruega, Richter observou que a primeira resposta ao estresse foi um aumento na frequência cardíaca, seguida pela diminuição da frequência cardíaca e morte devida à descarga vagal, quando a situação de estresse era contínua³⁹.

Não houve acordo na literatura revisada com relação à melhor explicação para a associação entre TEPT e TDM. Estudos prospectivos deram suporte a várias explicações alternativas: 1) o

TDM pré-existente aumenta a propensão das pessoas aos eventos traumáticos que induzem TEPT^{40,41}; 2) o TEPT aumenta o risco do primeiro episódio de TDM^{2,40}; 3) o TDM aumenta o risco de exposição a eventos traumáticos⁴⁰, assim como de exposição a eventos estressantes da vida normal⁴²; 4) TEPT e TDM compartilham vulnerabilidades genéticas ou ambientais.

Com relação às vulnerabilidades ambientais compartilhadas, os eventos traumáticos que conduzem ao TEPT poderiam também amplificar o risco de depressão maior⁴. Além dos eventos traumáticos, outros fatores foram associados ao risco aumentado tanto de TEPT como de TDM. Por exemplo, a agressão psicológica foi significativamente relacionada aos sintomas depressivos^{14,43-45}. O TEPT foi altamente prevalente em mulheres expostas à violência conjugal (VC). Esta condição está associada à disfunção originada em problemas para sustentar-se e dificuldade para sair de casa. Astin et al. relataram índices de prevalência de TEPT de até 58% em mulheres espancadas⁴⁶. Johnson et al. realizaram um estudo transversal com uma amostra de 177 mulheres espancadas, albergadas em um refúgio, para investigar a contribuição da gravidade da VC e da gravidade do TEPT na morbidade psiquiátrica dessas mulheres (i.e., comorbidade e gravidade psiquiátrica) e dano social. Seus resultados foram consistentes com outros estudos, e a gravidade da VC foi relacionada a vários índices de incapacitação, assim como à gravidade do TEPT. No entanto, ao controlar para a gravidade da VC, a gravidade do TEPT esteve significativamente relacionada a um grau mais alto de morbidade psiquiátrica e níveis mais altos de disfunção social. A gravidade do TEPT também mediou significativamente a relação entre a gravidade da VC e a gravidade dos transtornos psiquiátricos, assim como a perda de recursos⁴⁷.

Esse achado não é surpreendente, dado o provável efeito da agressão psicológica na percepção do indivíduo sobre si mesmo, particularmente nas crenças com relação a autoestima, competência e valor. Uma ameaça intensa ou uma linguagem que provoque

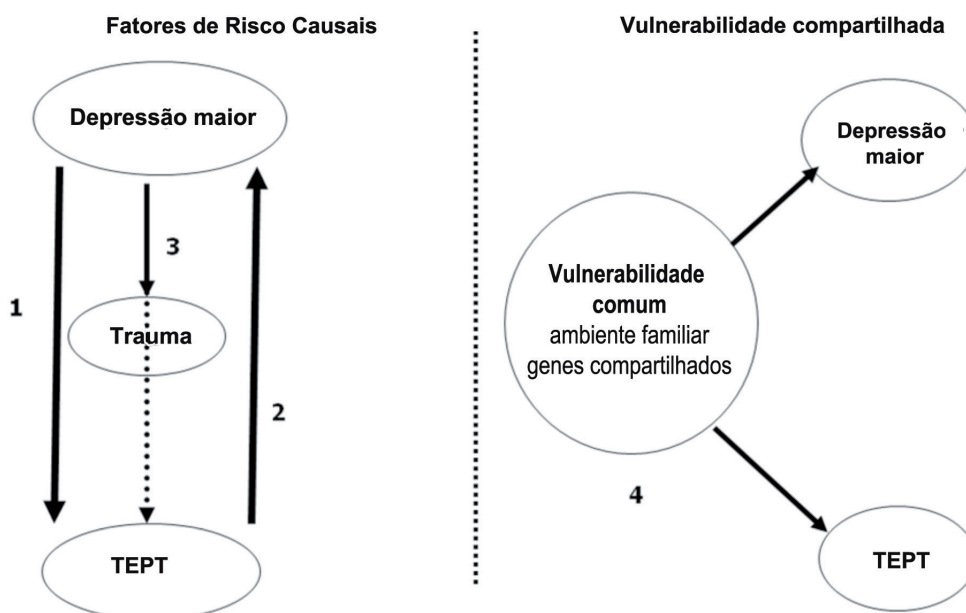


Figura 1 – A Associação entre TEPT e depressão maior

o medo pode criar vergonha intensa e imobilizadora, com um esquema consequente que prejudica o uso de redes sociais e de suporte para melhorar a dor psicológica. Nixon et al. corroboram a crença de que as cognições e os esquemas podem desempenhar uma função importante para se compreender por que a depressão que se desenvolve no contexto de TEPT é mais crítica do que um estilo cognitivo negativo geral, já que está diretamente relacionada ao trauma¹⁴. Dunmore et al. sugerem que a depressão precede os esquemas disfuncionais, como uma vulnerabilidade cognitiva que se manifesta por meio da interpretação inadequada⁴⁸, às vezes evidenciada inclusive antes do início da depressão⁴⁹. Isso cria um senso de desamparo que é responsável pelos escores mais elevados nas escalas de depressão e de sintomas somáticos.

Indivíduos com TEPT e TDM comórbidos parecem ter estilos cognitivos depressogênicos mais inadequados do que indivíduos somente com TEPT¹⁴. Observou-se que a culpa relacionada ao trauma, especialmente a que ocorre no contexto de vítimas de estupro^{50,51}, veteranos do Vietnã⁵² e vítimas de violência conjugal⁵³, está mais fortemente associada à sintomatologia depressiva do que ao TEPT, e a culpa excessiva ou inapropriada é um sintoma de depressão⁵⁴. Andrews sugere que a vergonha acarreta experiências abusivas, seguida pela culpa, e depois a depressão⁵⁵.

Os achados de Vranceanu et al., em uma amostra de crianças que sofriam de múltiplas formas de abuso e negligência, sugerem novamente que TEPT e TDM podem ter dois mecanismos de desenvolvimento diferentes, em que o estresse cumpre uma função central no desenvolvimento de depressão assim como ocorre com a falta de suporte social no desenvolvimento de TEPT⁵⁶. No entanto, há uma alta correlação entre o estresse e o suporte social, o que ressalta a vulnerabilidade que um transtorno cria, permitindo o desenvolvimento do outro. Pessoas com um histórico de abuso na infância são mais suscetíveis aos efeitos dos estressores diários⁵⁷, e esses indivíduos relatam mais estresse quando comparados aos seus correspondentes não maltratados⁵⁸. Ademais, os sobreviventes de maus-tratos podem perceber os eventos da vida como mais estressantes, devido a sua predisposição a um sentimento global de desamparo⁵⁹ e aos recursos menores para lidar com as situações^{60,61}. Geralmente, eles possuem redes de suporte menores, que consideram insatisfatórias^{58,62}. Uma explicação potencial para esses efeitos é que os maus-tratos causam distorções nas cognições das crianças em relação a elas mesmas e aos demais. Essas distorções se tornam internalizadas, levando a relações adultas não saudáveis⁶³. É também provável que crianças maltratadas tenham menor suporte real na idade adulta devido ao fato de que seu suporte familiar potencial é limitado; seus pais e irmãos podem ter sido os perpetradores, ou podem eles próprios ter sofrido experiências de maus-tratos⁶⁴, sendo, desta forma, ineficazes como provedores de suporte⁶⁵. Além disso, frequentemente, as crianças que foram maltratadas crescem em ambientes familiares disfuncionais, e podem ter modelos pobres para relações adultas saudáveis⁶⁴.

O papel dos recursos sociais no ajuste psicológico ao trauma/eventos estressantes/luto é também demonstrado por Holohan et al., por meio de dois estudos longitudinais realizados com vítimas de desastres naturais. Eles encontraram que as perdas de recursos interpessoais e de personalidade foram diretamente preditivas de sintomas depressivos ao longo de um extenso período de anos^{66,67}. Basoglu, Salcioglu e Livanou demonstraram que uma intervenção comportamental desenhada para aumentar a sensação de controle sobre o medo reduz tanto o TEPT como os sintomas depressivos⁶⁸. Porém, a depressão resultante da perda de recursos poderia requerer

suporte social e compensação pelas perdas antes que houvesse algum melhora.

Livanou et al. amplificam a conexão entre perda e depressão, postulando que, apesar de que a depressão poderia se dever ao luto, ela poderia ser secundária ao TEPT em outros eventos estressantes²⁰. O fato de que 24% dos indivíduos que não estavam em processo de luto na amostra traumatizada de Salcioglu et al. tinham depressão dá suporte a esta hipótese¹⁸. Nessa perspectiva, a depressão secundária poderia estar relacionada ao desamparo gerado pelos sintomas de TEPT crônico, à exposição a numerosos abalos posteriores imprevisíveis e incontrolláveis, e ao medo antecipatório de uma experiência traumática futura⁶⁹, que cria o sentido de perder o gerenciamento e o controle.

Dados importados de estudos sobre desastres naturais podem auxiliar a esclarecer a relação entre trauma e depressão. Salcioglu et al., em seu estudo sobre sobreviventes de terremotos na Turquia, demonstraram por meio de análises de regressão linear que a depressão estava especialmente relacionada à perda (de membros da família), ao passo que o TEPT estava fortemente relacionado ao medo durante o terremoto¹⁸.

Como se pode ver, o suporte social e o estresse estão inversamente correlacionados. Isso sugere que as vítimas de maus-tratos podem sofrer não somente de prejuízo em sua capacidade de desenvolver estruturas de suporte social básicas, mas também podem se tornar mais vulneráveis a estressores e perdas adicionais (e.g., perdas materiais ou pessoais).

Além das vulnerabilidades ambientais partilhadas pelo TEPT e pelo TDM, os dados do *Vietnam Era Twin Registry* sugerem que o TDM é o transtorno psiquiátrico com a maior sobreposição com as influências genéticas associadas ao TEPT. As influências genéticas na depressão maior são responsáveis por 100% da variância genética no TEPT⁷⁰. O polimorfismo S/S da região promotora do transportador de serotonina está implicado em ambos os transtornos⁷¹. Os polimorfismos no FKBP5, uma co-chaperona reguladora de glicocorticóide das proteínas do estresse, que foram associados à recorrência de episódios depressivos maiores e resposta ao tratamento antidepressivo⁷², também foram associados à dissociação peritraumática⁷³ (um fator de risco de TEPT) e depressão em crianças clinicamente lesionadas.

2) TEPT, depressão e dor crônica

A depressão como um possível mediador de dor crônica em TEPT foi o foco do estudo feito por Poundja et al. com veteranos de guerra masculinos⁷⁴. Altos índices de associação de dor e TEPT foram encontrados em amostras de veteranos de guerra tratados em clínicas de TEPT^{75,76}, com o notável índice de 80% de dor crônica, sugerindo que 89,5% do efeito do TEPT na dor é mediado pela depressão⁷⁴.

3) Comportamento suicida

Tanto TEPT como os episódios depressivos maiores estão individualmente associados ao risco de comportamento suicida. A prevalência na vida de tentativas de suicídio em uma amostra com episódios depressivos maiores é de aproximadamente 16%⁷⁷. Em uma pesquisa na comunidade, os pacientes com TEPT tinham 14,9 vezes mais probabilidade de tentar suicídio do que indivíduos sem TEPT⁷⁸. Não há nenhum estudo que avalie a prevalência de comportamentos suicidas em uma amostra de TEPT comórbido com TDM. Os indivíduos com TEPT comórbido com TDM também apresentam um risco adicional e devem ser cuidadosamente avaliados com relação ao risco de suicídio por profissionais de saúde mental^{79,80}.

4) Transtorno bipolar (TB)

Vários estudos demonstraram que indivíduos com TB têm alto risco de vivenciarem eventos traumáticos. Isso pode se dever ao

comportamento destrutivo durante a mania ou a um histórico aumentado de trauma na infância⁸¹⁻⁸³. Como resultado, os pacientes com TB geralmente relatam altos índices de TEPT durante a vida, variando de 16% a 39% em pacientes com TB-I avaliados no *National Comorbidity Survey-Replication*^{84,85}.

Ademais, se o evento traumático ocorre durante as fases maníaca e hipomaníaca, há uma probabilidade mais alta de que os sintomas de TEPT se desenvolvam posteriormente⁸⁶. Estudos recentes sugeriram que um histórico de trauma pode estar relacionado à etiologia e ao prognóstico do TB⁸⁴. Por exemplo, a perda parental precoce foi identificada como um fator de risco de TB⁸⁷. Trauma de alto impacto foi associado a prognóstico pobre de TB⁸⁸.

Pouco se sabe sobre o prejuízo na qualidade de vida (QV) e as consequências clínicas impostas pelo TEPT em pacientes bipolares. Levanta-se a hipótese de que as características do TEPT têm um impacto substancial no curso do TB devido a sua natureza, o que contribui para elevar a instabilidade emocional na vida dos pacientes com o transtorno⁸⁴. Na avaliação na linha de base para um estudo, os pacientes bipolares com TEPT comórbido tinham menor probabilidade de estarem recuperados (eutímia relativa)⁸⁹. Da mesma forma, os pacientes com TB e TEPT frequentemente têm prejuízo no sono, com consequente hiperexcitação crônica, tendo um impacto direto no curso do TB⁸², e sendo indicador de menor capacidade de lidar com os sintomas de TEPT⁹⁰.

Encontrou-se que índices mais altos de comorbidade com transtornos de ansiedade, especialmente com TEPT^{89,91}, são um fator importante associado a pior QV em pacientes com TB⁹². Globalmente, a magnitude do impacto do TB na QV parece ser similar ao impacto das doenças crônicas (e.g., doença renal crônica ou artrite reumatóide)⁹³. Apesar do fato de que seja mais provável encontrar-se escores mais baixos de QV durante a fase depressiva de pacientes com TB⁹⁴⁻⁹⁷, alguns fatores tais como sintomas maníacos⁹⁸, ser mulher⁹⁹ e condições afetivas, tais como ciclotímia¹⁰⁰, podem influenciar a autopercepção da QV. Além disso, mesmo os pacientes com TB em remissão demonstram prejuízo em seu relato de QV¹⁰¹⁻¹⁰³, indicando que outros fatores além dos sintomas de humor podem influenciar a QV em pacientes com TB⁹⁷.

2. TEPT comórbido com outros transtornos de ansiedade

Seguindo as mesmas linhas da comorbidade do TDM, a explicação da comorbidade entre TEPT e outros transtornos de ansiedade ainda não está clara. Eventos traumáticos podem ser um disparador compartilhado com outros transtornos de ansiedade além de TEPT. Brady relatou que a exposição à violência familiar está associada a sintomas de estresse pós-traumático e de ansiedade entre os jovens¹⁰⁴. Kar e Bastia realizaram um estudo com o objetivo de encontrar a prevalência de transtornos psiquiátricos pós-traumáticos tais como TEPT, TDM, transtorno de ansiedade generalizada e possíveis comorbidades em um grupo de estudantes adolescentes em áreas rurais, 14 meses após um desastre natural. Eles também estudaram a associação dessas morbidades a fatores sociodemográficos e seu impacto no desempenho escolar. O estudo demonstrou que adolescentes expostos a um desastre natural apresentaram um misto de sintomas de TEPT, de depressão e de ansiedade, e alta comorbidade de diagnósticos. No entanto, Kar e Bastia não tiveram êxito em provar qualquer associação entre essas morbidades e o prejuízo no desempenho escolar¹⁰⁵.

Além disso, as influências genéticas comuns ao transtorno de ansiedade generalizada e os sintomas de transtorno de pânico são responsáveis por aproximadamente 60% da variância genética no TEPT¹⁰⁶.

É também possível que os transtornos de ansiedade pré-existent aumentem o risco de exposição ao trauma e, subsequentemente, de TEPT. Silver et al. realizaram um estudo para examinar a associação entre a vitimização de pessoas com e sem um transtorno mental. Em comparação com as pessoas que não tinham transtorno mental, aquelas com transtornos de ansiedade vivenciaram mais agressões sexuais¹⁰⁷. Esses achados foram controlados para comorbidade psiquiátrica, características demográficas e participantes que apresentavam comportamento violento.

Por outro lado, Marshall et al. realizaram um estudo com uma amostra do *National Screening Day for Anxiety Disorders* para investigar a relação entre sintomas de TEPT, nível de incapacitação e transtornos de ansiedade e depressivos comórbidos. Observaram que a incapacitação funcional, o número de transtornos de ansiedade, os índices de TDM comórbido e a ideação suicida atual aumentaram linear e significativamente com um número maior de sintomas de TEPT subclínicos¹⁰⁸.

Discussão

Há alto índice de comorbidade entre TEPT e outros transtornos de ansiedade ou de humor.

Uma explicação para o vínculo entre o TEPT e TDM unipolar/ outros transtornos de ansiedade pode estar relacionada ao gênero. Muitos estudos demonstraram que o gênero feminino é um importante fator de risco para o desenvolvimento de TEPT¹⁰⁹. Dados do *National Comorbidity Survey*² demonstraram que a prevalência de TEPT durante a vida é mais que o dobro em mulheres do que em homens (10,4% vs. 5,0%; $p < 0,05$).

Complementarmente, alguns argumentos focam as diferenças nos tipos de exposição. Quando a violência é realizada por um cônjuge, ela contribui significativamente para o surgimento de TEPT na população feminina¹¹⁰. Edwards et al. encontraram que escores mais baixos no domínio da saúde mental do questionário SF-36 sobre qualidade de vida estiveram associados a mais categorias de abuso (abusos sexual, físico e emocional), que é exatamente o tipo de experiência traumática mais frequentemente encontrada em mulheres¹¹¹. Oquendo et al. encontraram que em 156 pacientes internados com depressão maior, aqueles com TEPT comórbido durante a vida tinham mais probabilidade de haver tentado suicídio do que os que não tinham TEPT comórbido (75% vs. 54%; $p \leq 0,01$), e no grupo com TEPT, o risco de uma tentativa de suicídio era maior entre as mulheres¹¹².

Além disso, encontrou-se que TDM ou outro transtorno de ansiedade preexistentes prediziam a exposição ao trauma¹¹³. A probabilidade de desenvolver TEPT após a exposição traumática parece ser significativamente mais alta nesta população¹¹⁴.

Transtornos psiquiátricos foram também compreendidos com um fator de vulnerabilidade para o desenvolvimento de outro transtorno psiquiátrico após exposição à violência. Vários estudos foram realizados com o objetivo de identificar os fatores de risco para vulnerabilidade ao trauma e desenvolver transtornos psiquiátricos. Breslau revisou estudos epidemiológicos de TEPT na população geral e identificou transtornos psiquiátricos pré-existent, histórico familiar de transtornos e abuso na infância como fatores de risco de TEPT em adultos¹¹⁵. Gabriel et al. fizeram um estudo transversal para avaliar a prevalência de TEPT, depressão maior e outros transtornos de ansiedade após um ataque terrorista em três grupos com diferentes níveis de exposição: pessoas feridas nos ataques, residentes da cidade não-feridos e agentes policiais envolvidos nas operações de resgate. A proporção de pacientes que tinham um transtorno psiquiátrico atual foi de 5% nos indivíduos feridos e 9%

Tabela 1 – Transtornos de humor e de ansiedade em vítimas de violência com TEPT

Estudo	Perfil do estudo	População do estudo	Principais dados
Bonanno et al. (2007)	1º estudo: longitudinal, e o 2º estudo: transversal	Participantes em luto morando em Washington, DC	Eventos traumáticos aumentam a resposta de reatividade autonômica, e as perdas reduzem a reatividade autonômica
Fedovsky et al. (2007)	Transversal	Mulheres latinas imigrantes avaliadas em um centro de tratamento primário de mulheres vítimas de estupro	Pacientes que preenchem critérios de TEPT têm 10 vezes mais probabilidade de relatarem TDM
Nishith et al. (2005)	Prospectivo	Mulheres vítimas de estupro	Culpa relacionada a trauma foi mais associada a sintomatologia de TDM do que com TEPT
Nixon et al. (2004)	Transversal	Mulheres fisicamente abusadas recrutadas de agências e assistência à violência doméstica locais e abrigos	O TDM está tipicamente presente em 30-50% dos casos de TEPT, resultando em desfecho mais pobre de tratamento do que indivíduos somente com TEPT
Oquendo et al. (2005)	Transversal retrospectivo	Indivíduos com histórico na vida de TDM comórbido com TEPT	Pacientes com TDM e TEPT têm 14,9 vezes mais chances de tentarem suicídio do que os que têm TDM sem TEPT
Poundja et al. (2006)	Transversal	Veteranos de guerra franco-canadenses avaliados em uma clínica ambulatorial	A depressão foi um mediador possível de dor crônica em pacientes com TEPT
Varma et al. (2007)	Estudo transversal	Mulheres grávidas que frequentavam uma clínica pré-natal em um hospital público	Agressão psicológica foi significativamente relacionada aos sintomas de TDM
Vranceanua et al. (2007)	Transversal retrospectivo	Mulheres recrutadas de um centro de tratamento ginecológico para mulheres de baixa renda localizada no centro de uma cidade de porte médio	O estresse pareceu central no desenvolvimento de depressão, como era o suporte social no desenvolvimento de TEPT
Kessler et al. (1995)	Transversal	População geral	A prevalência estimada durante a vida de TEPT foi de 7,8
Dutra et al. (2008)	Transversal	Pacientes ambulatoriais em programa de tratamento de sobreviventes de trauma em um hospital da comunidade	Foram encontradas correlações significativas entre as escalas <i>Young Schema Questionnaire</i> e a escala de diagnóstico pós-traumático
Koenen et al. (2008)	Coorte	Crianças nascidas durante um período de 1 ano em Dunedin, Nova Zelândia	O TEPT sempre se desenvolve no contexto de transtornos mentais prévios
Olfson et al. (1997)	Transversal	Pacientes de centro de atenção primária	Comparados com pacientes que tinham um transtorno mental único, os pacientes com TEPT e outros transtornos comórbidos relataram incapacitação significativamente maior no funcionamento social e ocupacional
Sareen et al. (2007)	Transversal retrospectivo	Pesquisa Canadense de Saúde na Comunidade	Encontrou-se que o TEPT teve um impacto único em várias medidas na incapacitação global de curto e longo prazo, no bem estar global e nas tentativas de suicídio
Marshall et al. (2001)	Transversal	Indivíduos avaliados para transtornos afetivos e de ansiedade em 1.521 locais nos Estados Unidos	Incapacitação, número de transtornos comórbidos, índices de transtorno depressivo maior comórbidos e ideação suicida atual aumentaram linear e significativamente com cada número crescente de sintomas de TEPT subclínicos
Johnson et al. (2008)	Transversal	Residentes de um abrigo de mulheres agredidas	A gravidade do TEPT foi associada a considerável morbidade psiquiátrica, inadequação social e perda de recursos pessoais e sociais
Brady (2008)	Transversal	Estudantes universitárias	A depressão e a ansiedade podem cumprir um papel no desenvolvimento e manutenção de transtorno alimentar subsequente a repetidos incidentes de exposição à violência familiar
Floen and Elklit (2007)	Transversal	Pacientes em um hospital psiquiátrico	Noventa e um por cento tinham sido expostos a pelo menos um trauma; 69% tinham sido repetidamente expostos a trauma por períodos de tempo mais longos
Kar et al. (2006)	Transversal	Todos os estudantes que estudam nos dois primeiros anos de duas escolas de segundo grau	As prevalências de TEPT, transtorno depressivo e transtorno de ansiedade generalizada foram de 26,9%, 17,6% e 12,0%, respectivamente
Gabriel et al. (2007)	Transversal	Três grupos de pessoas com diferentes exposições aos ataques terroristas de 11 de março de 2004 em Madrid	O uso de medicação psicoativa foi consistentemente preditor de TEPT e depressão maior naqueles que tinham sido feridos, e de depressão maior e transtornos de ansiedade além de TEPT
Silver et al. (2005)	Coorte	Os participantes do estudo haviam nascido em Dunedin, Nova Zelândia, entre abril de 1972 e março de 1973	Adultos jovens com distúrbio mental tendem a vivenciar maior vitimização violenta na comunidade do que aqueles sem um transtorno mental
Dean et al (2007)	Transversal	Indivíduos com psicose crônica que viviam na comunidade em quatro centros urbanos no Reino Unido	A prevalência de dois anos de vitimização violenta na amostra foi de 23%. Os fatores que se encontrou serem preditivos de vitimização: histórico de vitimização, contato com a família inferior a diário, juventude no início da doença e a presença de transtorno de personalidade comórbido do Cluster B
Kessler et al. (1997)	Transversal	População geral	Respondentes com transtorno bipolar I caracterizado por euforia, grandiosidade e energia excessiva
Mueser et al. (1998)	Transversal	Pacientes bipolares internados e ambulatoriais	O Checklist do TEPT foi aplicado em um formato de entrevista que poderia ser considerado menos válido do que aqueles obtidos de entrevistas estruturadas
Neria et al. (2002)	Transversal	Pacientes bipolares: primeira internação por psicose	Os achados ressaltam a importância de avaliar sistematicamente os históricos de trauma em pacientes com transtornos psicóticos
Neria et al. (2008)	Transversal	Amostra sistemática de pacientes adultos do centro de atenção primária de uma clínica de medicina geral urbana	A exposição ao trauma esteve relacionada ao transtorno bipolar. A frequência de TEPT em pacientes com transtorno bipolar parece ser comum e clinicamente significativa
Simon et al. (2003)	Transversal	Pacientes ambulatoriais bipolares I e II, que buscavam tratamento no <i>Systematic Treatment Enhancement Program</i> para transtorno bipolar	Foi demonstrada uma associação independente de ansiedade comórbida com maior gravidade e incapacitação em pacientes com transtorno bipolar

nos não-feridos. Aqueles que tinham um transtorno comórbido eram 8% no grupo ferido e 22% no grupo não ferido. O transtorno mental comórbido com TEPT mais frequente foi depressão, seguida por agorafobia. Após análises multivariadas, o uso de medicações psicoativas antes do ataque foi um preditor significativo de TEPT e de depressão entre os indivíduos feridos; e histórico de transtorno psiquiátrico e gênero feminino entre os não feridos¹¹⁶. O estudo de Gabriel et al. fornece amplas evidências sobre uma associação entre transtorno psiquiátrico prévio (depressão maior e transtorno de ansiedade), ou uso prévio de medicações psiquiátricas e subsequente psicopatologia.

Por outro lado, experiências traumáticas e TEPT podem ter um impacto maior no desenvolvimento e no curso de outros transtornos psiquiátricos. Um relato de caso descreve como um paciente sem histórico psiquiátrico desenvolveu TEPT, depressão e transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) após um grave acidente de trabalho¹¹⁷. Mais ainda, de acordo com McFarlane e Bookless, pacientes com um histórico familiar de TEPT possuem risco oito vezes maior de terem transtornos de ansiedade comparados com outros sem esse histórico¹¹⁸. A pergunta se os eventos traumáticos aumentam ou não o risco de TDM, independentemente de seus efeitos em causar TEPT, seria esclarecida se fosse encontrada uma maior incidência de depressão maior em indivíduos que foram expostos a trauma, mas que não desenvolveram TEPT, em comparação com pessoas que não foram expostas. Tais evidências sugeririam que a consequência depressiva de eventos traumáticos poderia ter um padrão distinto, separado do de TEPT.

Por outro lado, evidências de um maior risco de início subsequente de TDM em pessoas expostas com TEPT, mas não em pessoas expostas que não desenvolvem TEPT, sugeririam que o TEPT poderia causar depressão maior ou que os dois transtornos compartilham uma vulnerabilidade subjacente comum¹.

Estarão relacionados esses dois fatores de risco de TEPT (gênero feminino e depressão/transtorno de ansiedade pré-existentes)? Kessler et al. encontraram, nos dados do *National Comorbidity Survey*, que, apesar de que os homens demonstraram uma predominância de abuso/dependência de álcool ou de substâncias em comorbidade com TEPT, as mulheres apresentaram uma predominância de transtornos de ansiedade comórbidos².

O TEPT também compartilha vulnerabilidades genéticas com outros transtornos de ansiedade e TDM. Um histórico familiar de transtornos psiquiátricos é um fator de risco consistente de se desenvolver TEPT¹¹⁵. Transtornos psiquiátricos pré-existentes, particularmente transtornos de conduta, depressão maior e dependência de nicotina, também aumentam o risco de TEPT¹¹⁹. Ao mesmo tempo, o TEPT aumenta o risco do primeiro episódio de depressão maior,¹ assim como de dependência de álcool, drogas e nicotina¹¹⁵. A incidência de outros transtornos psiquiátricos não é mais alta em indivíduos que vivenciam trauma, mas não desenvolvem TEPT. Este fato levou à sugestão de que o TEPT representasse uma vulnerabilidade generalizada à psicopatologia subsequente ao trauma¹¹⁵.

Finalmente, em termos de análise, são fundamentais os enfoques preventivos por meio da avaliação do histórico pessoal de trauma em populações de alto risco para a investigação do impacto da violência no neurodesenvolvimento das crianças e as profundas consequências de traumas nos seus cérebros. Já que a violência pode alterar permanentemente a neurogênese, a sinaptogênese de migração e a diferenciação neuroquímica, o curso do desenvolvimento cerebral ao longo do tempo é a chave para se compreender a relação entre a exposição à violência na infância e

o surgimento dos sintomas. Este fato possui implicações para os desfechos psicopatológicos, as avaliações clínicas, as pesquisas, a intervenção e a prevenção. Portanto, são necessárias mais pesquisas para desenhar novas intervenções de tratamento¹²⁰. não somente focadas no tratamento de sintomas, mas também em restaurar a saúde mental da criança durante a puberdade, quando o cérebro ainda tem algum grau de plasticidade¹²¹.

Conclusão

Os estudos disponíveis sugerem que os pacientes com TEPT possuem um maior risco de desenvolverem transtornos afetivos e, pelo contrário, os transtornos afetivos pré-existentes aumentam a propensão de uma pessoa aos efeitos indutores de TEPT de eventos traumáticos. Considerando a ampla variedade de transtornos relacionados ao TEPT e seus altos índices de comorbidade, questiona-se se eles constituem um fenótipo amplo único com a mesma etiologia ou se há diferentes classes de transtornos com diferentes etiologias. No entanto, há poucos estudos que examinaram esta questão, e a maioria deles trabalhou com pequenos tamanhos de amostras e diferentes metodologias, que podem limitar o caráter generalizável dos resultados.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrante	Participação acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro ³
Lucas C. Quarantini	UFBA	-	-	-	-	-	-
Liana R. Netto	Private practice	-	-	-	-	-	-
Monica Andrade-Nascimento	UEFS	-	-	-	-	-	-
Amanda Galvão-de Almeida	Private practice	-	-	-	-	-	-
Aline S. Sampaio	USP	-	-	-	-	-	-
Angela Miranda-Scippa	UFBA	-	Eli-Lilly-Boehinger AstraZeneca Weyth	Eli-Lilly-Boehinger AstraZeneca Weyth	-	-	-
Rodrigo A. Bressan	UNIFESP** Instituto Albert Einstein de Ensino e Pesquisa***	CNPq*** FAPESP*** Instituto Albert Einstein de Ensino e Pesquisa***	Novartis*** Eli-Lilly*** Janssen-Cilag*** AstraZeneca***	Novartis* Eli-Lilly* Janssen-Cilag* AstraZeneca*	-	Astra Zeneca* Janssen-Cilag*	Astra Zeneca* Eli-Lilly* Janssen-Cilag*
Karestan C. Koenen	Harvard University Boston University	NIMH***	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: UFBA = Universidade Federal da Bahia; UEFS = Universidade Estadual de Feira de Santana; USP = Universidade de São Paulo; UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; NIMH = National Institute of Mental Health.

Para mais informações, ver Instruções aos autores.

Referências

- 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.
- Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048-60.
- Davidson JR, Hughes D, Blazer DG, George LK. Post-traumatic stress disorder in the community: an epidemiological study. *Psychol Med*. 1991;21(3):713-21.
- McFarlane AC, Papay P. Multiple diagnoses in posttraumatic stress disorder in the victims of a natural disaster. *J Nerv Ment Dis*. 1992;180(8):498-504.
- Dutra L, Callahan K, Forman E, Mendelsohn M, Herman J. Core schemas and suicidality in a chronically traumatized population. *J Nerv Ment Dis*. 2008;196(1):71-4.
- Brady KT. Posttraumatic stress disorder and comorbidity: recognizing the many faces of PTSD. *J Clin Psychiatry*. 1997;58(Suppl 9):12-5.
- Koenen KC, Moffitt TE, Caspi A, Gregory A, Harrington H, Poulton R. The developmental mental-disorder histories of adults with posttraumatic stress disorder: a prospective longitudinal birth cohort study. *J Abnorm Psychol*. 2008;117(2):460-6.
- Koenen KC, Fu QJ, Lyons MJ, Toomey R, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang M. Juvenile conduct disorder as a risk factor for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 2005;18(1):23-32.
- Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, Hoven C, Farber L. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1734-40.
- Sareen J, Cox BJ, Stein MB, Afifi TO, Fleet C, Asmundson GJ. Physical and mental comorbidity, disability, and suicidal behavior associated with posttraumatic stress disorder in a large community sample. *Psychosom Med*. 2007;69(3):242-8.
- Blanchard EB, Buckley TC, Hickling EJ, Taylor AE. Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: is the correlation an illusion? *J Anxiety Disord*. 1998;12(1):21-37.
- Boudreaux E, Kilpatrick DG, Resnick HS, Best CL, Saunders BE. Criminal victimization, posttraumatic stress disorder, and comorbid psychopathology among a community sample of women. *J Trauma Stress*. 1998;11(4):665-78.
- Cascardi M, O'Leary KD, Schlee KA. Co-occurrence and correlates of posttraumatic stress disorder and major depression in physically abused women. *J Fam Violence*. 1999;14(3):227-49.
- Nixon RD, Resick PA, Nishith P. An exploration of comorbid depression among female victims of intimate partner violence with posttraumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 2004;82(2):315-20.
- Stein MB, Kennedy C. Major depressive and post-traumatic stress disorder comorbidity in female victims of intimate partner violence. *J Affect Disord*. 2001;66(2-3):133-8.
- Shalev AY, Freedman S, Peri T, Brandes D, Sahar T, Orr SP, Pitman RK. Prospective study of post-traumatic stress disorder and depression following trauma. *Am J Psychiatry*. 1998;155(5):630-7.
- Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, Schultz LR, Davis GC, Andreski P. Trauma and post-traumatic stress disorder in the community. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(7):626-32.
- Salcioglu E, Basoglu M, Livanou M. Post-traumatic stress disorder and comorbid depression among survivors of the 1999 earthquake in Turkey. *Disasters*. 2007;31(2):115-29.
- Basoglu M, Salcioglu E, Livanou M. Traumatic stress responses in earthquake survivors in Turkey. *J Trauma Stress*. 2002;15(4):269-76.
- Livanou M, Basoglu M, Salcioglu E, Kalendar D. Traumatic stress responses in treatment-seeking earthquake survivors in Turkey. *J Nerv Ment Dis*. 2002;190(12):816-23.
- Salcioglu E, Basoglu M, Livanou M. Long-term psychological outcome in non-treatment seeking earthquake survivors in Turkey. *J Nerv Ment Dis*. 2003;191(13):154-60.

22. Buckley TC, Blanchard EB, Hickling EJ. A confirmatory factor analysis of posttraumatic stress symptoms. *Behav Res Ther.* 1998;36(11):1091-9.
23. Foa EB, Riggs DS, Gershuny BS. Arousal, numbing and intrusion: Symptom structure of PTSD following assault. *Am J Psychiatry.* 1995;152(1):116-20.
24. Taylor S, Kuch K, Koch WJ, Crockett DJ, Passey G. The structure of posttraumatic stress symptoms. *J Abnorm Psychol.* 1998;107(1):154-60.
25. Kaltman S, Bonanno GA. Trauma and bereavement: examining the impact of sudden and violent deaths. *J Anxiety Disord.* 2003;17(2):131-47.
26. Zisook S, Chentsova-Dutton Y, Shuchter SR. PTSD following bereavement. *Ann Clin Psychiatry.* 1998;10(4):157-63.
27. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed., rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
28. Jacobs S, Mazure C, Prigerson H. Diagnostic criteria for traumatic grief. *Death Stud.* 2000;24(3):185-99.
29. Lichtenthal WG, Cruess DG, Prigerson HG. A case for establishing complicated grief as a distinct mental disorder in DSM-V. *Clin Psychol Rev.* 2004;24(6):637-62.
30. Shear K, Frank E, Houck PR, Reynolds CF 3rd. Treatment of complicated grief: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(21):2601-8.
31. Bonanno GA, Neria Y, Mancini A, Coifman KG, Litz B, Insel B. Is there more to complicated grief than depression and posttraumatic stress disorder? A test of incremental validity. *J Abnorm Psychol.* 2007;116(2):342-51.
32. Bonanno GA, Keltner D, Hohen A, Horowitz MJ. When avoiding unpleasant emotions might not be such a bad thing: verbal-autonomic response dissociation and midlife conjugal bereavement. *J Pers Soc Psychol.* 1995;69(5):975-89.
33. Hofer MA. The effects of brief maternal separations on behavior and heart rate of two week old rat pups. *Physiol Behav.* 1973;10(3):423-7.
34. Reite M, Snyder DS. Physiology of maternal separation in a bonnet macaque infant. *Am J Primatol.* 1982;2(1):115-20.
35. Field T, Reite M. Children's response to separation from mother during the birth of another child. *Child Dev.* 1984;55(4):1308-16.
36. Hollenbeck AR, Susman EJ, Nannis ED, Strobe BE, Hersh SP, Levine AS, Pizzo PA. Children with serious illness: behavioral correlates of separation and isolation. *Child Psychiatry Hum Dev.* 1980;11(1):3-11.
37. Fowles DC. The three arousal model: implications of gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathy. *Psychophysiology.* 1980;17(2):87-104.
38. Levine P. *Accumulated Stress Reserve Capacity and Disease* [thesis]. Ann Arbor, Michigan: Dept of medical biophysics University, Microfilm 77-15-760. UC Berkeley; 1977.
39. Richter CD. On the phenomenon of sudden death in animals and man. *Psychosom Med.* 1957;19(3):191-8.
40. Breslau N, Davis GC, Peterson EL, Schultz L. Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(1):81-7.
41. Bromet E, Sonnega A, Kessler RC. Risk factors for DSM-III-R posttraumatic stress disorder: findings from the National Comorbidity Survey. *Am J Epidemiol.* 1998;147(4):353-61.
42. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AC, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry.* 1993;150(8):1139-48.
43. Arias I, Pape KT. Psychological abuse: implications for adjustment and commitment to leave violent partners. *Violence Vict.* 1999;14(1):55-67.
44. Street AE, Arias I. Psychological abuse and posttraumatic stress disorder in battered women: examining the roles of shame and guilt. *Violence Vict.* 2001;16(1):65-78.
45. Varma D, Chandra PS, Thomas T, Carey MP. Intimate partner violence and sexual coercion among pregnant women in India: relationship with depression and post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord.* 2007;102(1-3):227-35.
46. Astin MC, Ogland-Hand SM, Coleman EM, Foy DS. Posttraumatic stress disorder and childhood abuse in battered women: Comparisons with maritally distressed women. *J Consult Clin Psychology.* 1995;63(2):308-12.
47. Johnson DM, Zlotnick C, Perez S. The relative contribution of abuse severity and PTSD severity on the psychiatric and social morbidity of battered women in shelters. *Behav Ther.* 2008;39(3):232-41.
48. Dunmore E, Clark DM, Ehlers A. Cognitive factors involved in the onset and maintenance of posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behav Res Ther.* 1999;37(9):809-29.
49. Alloy LB, Abramson LY, Whitehouse WG, Hogan ME, Tashman NA, Steinberg DL, Rose DT, Donovan P. Depressogenic cognitive styles: predictive validity, information processing and personality characteristics, and developmental origins. *Behav Res Ther.* 1999;37(6):503-31.
50. Bennice JA, Grubaugh AL, Resick PA. *Guilt, depression and PTSD among female rape victims.* Poster presented at the 17th Annual Meeting of the International Society for Traumatic Stress Studies: New Orleans, USA; 2001.
51. Nishith P, Nixon RD, Resick PA. Resolution of trauma-related guilt following treatment of PTSD in female rape victims: a result of cognitive processing therapy targeting comorbid depression? *J Affect Disord.* 2005;86(2-3):259-65.
52. Cascardi M, O'Leary KD. Depressive symptomatology, self-esteem, and self-blame in battered women. *J Fam Violence.* 1992;7(4):249-59.
53. Kubany ES, Abueg FR, Owens JA, Brennan JM, Kaplan AS, Watson SB. Initial examination of a multidimensional model of trauma-related guilt: applications to combat veterans and battered women. *J Psychopathol Behav Assess.* 1995;17(4):353-76.
54. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
55. Andrews B. Bodily shame as a mediator between abusive experiences and depression. *J Abnorm Psychology.* 1995;104(2):277-85.
56. Vranceanu AM, Hobfoll SE, Johnson RJ. Child multi-type maltreatment and associated depression and PTSD symptoms: the role of social support and stress. *Child Abuse Negl.* 2007;31(1):71-84.
57. Thakkar RR, McCanne TR. The effects of daily stressors on physical health in women with and without a childhood history of sexual abuse. *Child Abuse Negl.* 2000;24(2):209-21.
58. Harmer AL, Sanderson J, Mertin P. Influence of negative childhood experiences on psychological functioning, social support, and parenting for mothers recovering from addiction. *Child Abuse Negl.* 1999;23(5):421-33.
59. Seligman ME. *Helplessness: on depression, development, and death.* In: Freeman WH, editor. Oxford; England; 1975.
60. Cole PM, Putnam FW. Effect of incest on self and social functioning: a developmental psychopathology perspective. *J Consult Clin Psychol.* 1992;60(2):174-84.
61. Davis JL, Petretic-Jackson PA, Ting L. Intimacy dysfunction and trauma symptomatology: Long-term correlates of different types of child abuse. *J Trauma Stress.* 2001;14(1):63-79.
62. Gibson RL, Harthorne TS. Childhood sexual and adult loneliness and network orientation. *Child Abuse Negl.* 1996;20(11):1087-93.
63. Briere J, Berliner L, Bulkey JA, Jenny C, Reid T, editors. *The APSAC handbook on child maltreatment.* 2nd ed. Newbury Park, CA: Sage Publication; 1996.
64. Browne A, Finkelhor D. The impact of child sexual abuse: a review of the research. *Psychol Bull.* 1986;99(1):66-77.
65. Elliott AN, Carnes CN. Reactions of nonoffending parents to the sexual abuse of their child: a review of the literature. *Child Maltreat.* 2001;6(4):314-31.
66. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC. Resource loss, resource gain, and depressive symptoms: a 10-year model. *J Pers Soc Psychol.* 1999;77(3):620-9.
67. Holahan CJ, Moos RH, Holahan CK, Cronkite RC. Long-term posttreatment functioning among patients with unipolar depression: An integrative model. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68(2):226-32.
68. Basoglu M, Salcioglu E, Livanou M. A randomized controlled study of single-session behavioural treatment of earthquake-related post-traumatic stress disorder using an earthquake simulator. *Psychol Med.* 2007;37(2):203-13.
69. Basoglu M, Kilic C, Salcioglu E, Livanou M. Prevalence of posttraumatic stress disorder in earthquake survivors in Turkey: An epidemiological study. *J Trauma Stress.* 2004;17(2):133-41.

70. Fu Q, Heath AC, Buchholz KK, Nelson EC, Glowinski AL, Goldberg J, Lyons MJ, Tsuang MT, Jacob T, True MR, Eisen SA. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med*. 2002; 32(1):11-24.
71. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
72. Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Pütz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Künzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Köhnelein O, Dabitz H, Brückl T, Müller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Löhmussaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Müller-Myhsok B. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet*. 2004;36(12):1319-25.
73. Koenen KC, Saxe G, Purcell S, Smoller JW, Bartholomew D, Miller A, Hall E, Kaplow J, Bosquet M, Moulton S, Baldwin C. Polymorphisms in FKBP5 are associated with peritraumatic dissociation in medically injured children. *Mol Psychiatry*. 2005;10(12):1058-9.
74. Poundja J, Fikretoglu D, Brunet A. The Co-occurrence of posttraumatic stress disorder symptoms and pain: is depression a mediator? *J Traum Stress*. 2006;19(5):747-51.
75. Asmundson GJ, Coons MJ, Taylor S, Katz J. PTSD and the experience of pain: research and clinical implications of shared vulnerability and mutual maintenance models. *Can J Psychiatry*. 2002;47(10):930-7.
76. Beckham JC, Crawford AL, Feldman ME, Kirby AC, Hertzberg MA, Davidson JR, Moore SD. Chronic posttraumatic stress disorder and chronic pain in Vietnam combat veterans. *J Psychosom Res*. 1997;43(4):379-89.
77. Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*. 1996;39(10):896-9.
78. Oquendo M, Brent DA, Birmaher B, Greenhill L, Kolko D, Stanley B, Zelazny J, Burke AK, Firinciogullari S, Ellis SP, Mann JJ. Posttraumatic stress disorder comorbid with major depression: factors mediating the association with suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):560-6.
79. Simon NM, Pollack MH, Ostacher MJ, Zalta AK, Chow CW, Fischmann D, Demopulos CM, Nierenberg AA, Otto MW. Understanding the link between anxiety symptoms and suicidal ideation and behaviors in outpatients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2007;97(1-3):91-9.
80. Carballo JJ, Harkavy-Friedman J, Burke AK, Sher L, Baca-Garcia E, Sullivan GM, Grunebaum MF, Parsey RV, Mann JJ, Oquendo MA. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: Additive effect on suicidality and course of bipolar illness? *J Affect Disord*. 2008;109(1-2):57-63.
81. Brown GR, McBride L, Bauer MS, Williford WO, Cooperative Studies Program 430 Study Team. Impact of childhood abuse on the course of bipolar disorder: a replication study in U.S. veterans. *J Affect Disord*. 2005;89(1-3):57-67.
82. Goldberg JF, Garno JL. Development of posttraumatic stress disorder in adult bipolar patients with histories of severe childhood abuse. *J Psychiatr Res*. 2005;39(6):595-601.
83. Romero S, Birmaher B, Axelson D, Goldstein T, Goldstein BI, Gill MK, Iosif AM, Strober MA, Hunt J, Esposito-Smythers C, Ryan ND, Leonard H, Keller M. Prevalence and correlates of physical and sexual abuse in children and adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):144-50.
84. Otto MW, Perlman CA, Wernicke R, Reese HE, Bauer MS, Pollack MH. Posttraumatic stress disorder in patients with bipolar disorder: a review of prevalence, correlates, and treatment strategies. *Bipolar Disord*. 2004;6(6):470-9.
85. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
86. Kennedy BL, Dhaliwal N, Pedley L, Sahrer C, Greenberg R, Manshadi MS. Post-traumatic stress disorder in subjects with schizophrenia and bipolar disorder. *J Ky Med Assoc*. 2002;100(9):395-9.
87. Mortensen PB, Pedersen CB, Melbye M, Mors O, Ewald H. Individual and familial risk factors for bipolar affective disorders in Denmark. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1209-15.
88. Neria Y, Bromet EJ, Sievers S, Lavelle J, Fochtmann LJ. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in psychosis: findings from a first-admission cohort. *J Consult Clin Psychol*. 2002;70(1):246-51.
89. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, Nierenberg AA, Thase ME, Pollack MH. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2222-9.
90. Rothbaum BO, Mellman TA. Dreams and exposure therapy in PTSD. *J Trauma Stress*. 2001;14(3):481-90.
91. Kauer-Sant'Anna M, Frey BN, Andreatza AC, Ceresér KM, Gazalle FK, Tramontina J, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Anxiety comorbidity and quality of life in bipolar disorder patients. *Can J Psychiatry*. 2007;52(3):175-81.
92. Neria Y, Olfson M, Gameraff MJ, Wickramaratne P, Pilowsky D, Verdelli H, Gross R, Manetti-Cusa J, Marshall RD, Lantigua R, Shea S, Weissman MM. Trauma exposure and posttraumatic stress disorder among primary care patients with bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord*. 2008;10(4):503-10.
93. Gutiérrez-Rojas L, Gurpegui M, Ayuso-Mateos JL, Gutiérrez-Ariza JA, Ruiz-Veguilla M, Jurado D. Quality of life in bipolar disorder patients: a comparison with a general population sample. *Bipolar Disord*. 2008;10(5):625-34.
94. Vojta C, Kinosian B, Glick H, Altshuler L, Bauer MS. Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2001;42(3):190-5.
95. Yatham LN, Lecrubier Y, Fieve RR, Davis KH, Harris SD, Krishnan AA. Quality of life in patients with bipolar I depression: data from 920 patients. *Bipolar Disord*. 2004;6(5):379-85.
96. Gazalle FK, Andreatza AC, Hallal PC, Kauer-Sant'anna M, Ceresér KM, Soares JC, Santin A, Kapczinski F. Bipolar depression: the importance of being in remission. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006;28(2):93-6.
97. Dias VV, Brissos S, Frey BN, Kapczinski F. Insight, quality of life and cognitive functioning in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2008;110(1-2):75-83.
98. Gazalle FK, Hallal PC, Andreatza AC, Frey BN, Kauer-Sant'Anna M, Weyne F, da Costa SC, Santin A, Kapczinski F. Manic symptoms and quality of life in bipolar disorder. *Psychiatry Res*. 2007;153(1):33-8.
99. Robb JC, Young LT, Cooke RG, Joffe RT. Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord*. 1998;49(3):189-93.
100. Vázquez GH, Kahn C, Schiavo CE, Goldchluk A, Herbst L, Piccione M, Saidman N, Ruggeri H, Silva A, Leal J, Bonetto GG, Zaratigui R, Padilla E, Vilapriño JJ, Calvo M, Guerrero G, Strejilevich SA, Cetkovich-Bakmas MG, Akiskal KK, Akiskal HS. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the "endophenotype" and "subaffective" theses using the TEMPS-A Buenos Aires. *J Affect Disord*. 2008;108(1-2):25-32.
101. Michalak EE, Yatham LN, Wan DD, Lam RW. Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Can J Psychiatry*. 2005;50(2):95-100.
102. Sierra P, Livianos L, Rojo L. Quality of life for patients with bipolar disorder: relationship with clinical and demographic variables. *Bipolar Disord*. 2005;7(2):159-65.
103. Gazalle FK, Frey BN, Hallal PC, Andreatza AC, Cunha AB, Santin A, Kapczinski F. Mismatch between self-reported quality of life and functional assessment in acute mania: a matter of unawareness of illness? *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):247-52.
104. Brady SS. Lifetime family violence exposure is associated with current symptoms of eating disorders among both young men and women. *J Trauma Stress*. 2008;21(3):347-51.
105. Kar N, Bastia BK. Post-traumatic stress disorder, depression and generalised anxiety disorder in adolescents after a natural disaster: a study of comorbidity. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:17.
106. Chantarujikapong SI, Scherrer JF, Xian H, Eisen SA, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M, True WR. A twin study of generalized anxiety disorder symptoms, panic disorder symptoms and post-traumatic stress disorder in men. *Psychiatry Res*. 2001;103(2-3):133-45.

107. Silver E, Arseneault L, Langley J, Caspi A, Moffitt TE. Mental disorder and violent victimization in a total birth cohort. *Am J Public Health*. 2005;95(11):2015-21.
108. Marshall RD, Olfson M, Hellman F, Blanco C, Guardino M, Struening EL. Comorbidity, impairment, and suicidality in subthreshold PTSD. *Am J Psychiatry*. 2001;158(9):1467-73.
109. Stein MB. A 46-year-old man with anxiety and nightmares after a motor vehicle collision. *JAMA*. 2002;288(12):1513-22.
110. Nemeroff CB, Bremner JD, Foa EB, Mayberg HS, North CS, Stein MB. Posttraumatic stress disorder: a state-of-the-science review. *J Psychiatr Res*. 2006;40(1):1-21.
111. Edwards VJ, Holden GW, Felitti VJ, Anda RF. Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: results from the adverse childhood experiences study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(8):1453-60.
112. Oquendo MA, Friend JM, Halberstam B, Brodsky BS, Burke AK, Grunebaum MF, Malone KM, Mann JJ. Association of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression with greater risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry*. 2003;160(3):580-2.
113. Perkonig A, Kessler RC, Storz S, Wittchen HU. Traumatic events and post-traumatic stress disorder in the community: prevalence, risk factors and comorbidity. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;101(1):46-59.
114. Floen SK, Elklit A. Psychiatric diagnoses, trauma, and suicidality. *Ann Genl Psychiatry*. 2007;6:12.
115. Breslau N. Epidemiologic studies of trauma, posttraumatic stress disorder, and other psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*. 2002;47(10):923-9.
116. Gabriel R, Ferrando L, Cortón ES, Mingote C, García-Camba E, Liria AF, Galea S. Psychopathological consequences after a terrorist attack: an epidemiological study among victims, the general population, and police officers. *Eur Psychiatry*. 2007;22(6):339-46.
117. Moraes EC Jr, Torresan RC, Trench EV, Torres AR. A possible case of posttraumatic obsessive-compulsive disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):291.
118. McFarlane AC, Bookless C, Air T. Posttraumatic stress disorder in a general psychiatric inpatient population. *J Trauma Stress*. 2001;14(4):633-45.
119. Koenen KC, Hitsman B, Lyons MJ, Niaura R, McCaffery J, Goldberg J, Eisen SA, True W, Tsuang M. A twin registry study of the relationship between posttraumatic stress disorder and nicotine dependence in men. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(11):1258-65.
120. Mello MF, Costa MC, Schoedl AF, Fiks JP. Aripiprazole in the treatment of posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(4):358-61.
121. Mari JJ, de Mello MF, Figueira I. The impact of urban violence on mental health. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):183-4.