



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

O Transtorno do Estresse Pós-traumático como Modificador de Prognóstico de Doenças Não Psiquiátricas

Deivson Fábio Viana Santana Mundim

Salvador (Bahia)

Junho, 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



O Transtorno do Estresse Pós-traumático como Modificador de Prognóstico de Doenças Não Psiquiátricas

Deivson Fábio Viana Santana Mundim

Professor-orientador: Lucas de Castro Quarantini

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

Monografia: O Transtorno do Estresse Pós-traumático como Modificador de Prognóstico de Doenças Não Psiquiátricas

Deivson Fábio Viana Santana Mundim
Professor-orientador: Lucas de Castro Quarantini

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- Lucas de Castro Quarantini (Presidente), Professor da FMB-UFBA.
- Fabiana Nery, pós-graduanda em Medicina e Saúde.
- Amanda Galvão, Professora da FMB-UFBA (Departamento de Neurociências e Saúde Mental).

Salvador (Bahia)

Junho, 2012

“ Não existe grandeza quando a simplicidade, a bondade e a verdade estão ausentes”

Leon Tolstói

DEDICATÓRIA

À minha mãe, por suas lições de perseverança e de vida, onde a simplicidade e a verdade foram os alicerces que me ensinaram a dar valor a tudo que me cerca.

À minha esposa Patrícia Torreão pela paciência, pelo amor e carinho constantes; pelas palavras ditas num silêncio eloquente.

Aos amigos da turma 2008.2 que me ensinaram que sozinhos talvez sejamos um pouco menos.

Ao meu mestre-orientador, Dr. Lucas Quarantini, pela paciência, confiança, respeito e acolhimento.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela força, equilíbrio e serenidade para o enfrentamento dos diversos obstáculos que venho encontrando nessa vida.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Lucas Quarantini, pela atenção, pelo acolhimento responsável e paciência na conclusão desta etapa do curso.

Agradeço, também, aos meus superiores: o TC PM Antônio Deiró França, aos MAJ PM Lindemberg Augusto Ferreira Serrão e Nilton Evenon Marques Menezes Araújo, aos TEN PM Fabiano Edington Felzemburg do Rosário, Lucas Neres de Santa Rosa e Jacson Jardel Freitas, além de todos os outros raros amigos de trabalho que, independente de postos ou graduações, abraçaram a minha luta como se fosse sua.

RESUMO

Contexto: Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) está associado a muitas comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas. Crescente evidência sugere que o TEPT-comorbidade pode impedir a adesão ao tratamento farmacológico, qualidade de vida e a qualidade do sono assim como um aumento na taxa de re-hospitalização, recidiva de doenças, intensidade dos sintomas, morbidade e mortalidade. **Objetivos:** examinar a literatura que trata dos efeitos do TEPT como co-morbidade no prognóstico de doenças não psiquiátricas, assim como o impacto deste transtorno na saúde dos indivíduos.

Métodos: Pesquisa bibliográfica realizada de setembro de 2011 a janeiro de 2012 no Medline. Foram pesquisados os MESH TERMS “Post-Traumatic Stress Disorder,” “myocardial infarction”, “asthma”, “hypertension,” “joint diseases”, “rheumatic diseases”, “neoplasms”, “organ transplantation” and “craniocerebral trauma”.

Resultados: O TEPT co-morbidade está relacionado a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, interferindo sobre a atuação do cortisol na reestruturação da resposta imuno-inflamatória, assim como na exacerbação do Sistema Nervoso Simpático, associação que modifica o prognóstico de doenças não psiquiátricas como as cardiovasculares, asma, lesão cerebral traumática, transplante de órgãos e câncer, interferindo nos padrões morbi-mortalidade desta condições. **Conclusões:** A compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos no TEPT, assim como a abordagem multidisciplinar da associação desta síndrome a outras condições não psiquiátricas, permitirá a intervenção precoce, sobretudo através da identificação dos sintomas, impactando em fatores de prognóstico como a qualidade de vida dos pacientes, re-hospitalizações, adesão à farmacoterapia e rejeição dos transplantes.

Palavras-chaves: Transtorno do estresse pós-traumático; comorbidade; doença não psiquiátrica; prognóstico.

SUMMARY

Introduction: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is associated with many psychiatric and non-psychiatric comorbidities. Growing evidence suggests that PTSD as a comorbidity may impair drug adherence, quality of life, and sleep quality as well as increase re-hospitalization rates, disease relapses, intensity of symptoms, morbidity and mortality. **Objective:** The aim of this article is to examine the literature regarding the effects of PTSD comorbidity on physical and health. **Methods:** Literature search conducted from September 2011 to January 2012 in Medline. We investigated MESH TERMS "Post-Traumatic Stress Disorder," "myocardial infarction," "asthma," "hypertension," "joint diseases", "rheumatic diseases", "neoplasms", "organ transplantation" and "craniocerebral trauma". **Results:** PTSD comorbidity is related to alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, interfering with the action of cortisol in the restructuring of the immune-inflammatory response, as well as the exacerbation of the Sympathetic Nervous System, association that modifies the prognosis of physical illness such as cardiovascular disease, asthma, traumatic brain injury, organ transplantation and cancer interfering in morbidity and mortality patterns of this condition. **Conclusions:** understanding the neurobiological mechanisms involved in PTSD, as well as the multidisciplinary approach of the association of this syndrome with other not psychiatric conditions allow early intervention, particularly through the identification of symptoms, impacting on prognostic factors such as quality of life, re-hospitalization, adherence to pharmacotherapy and transplant rejection.

Keywords: Posttraumatic stress disorder; comorbidity; physical illness; outcome.

SUMÁRIO

1	Introdução	10
2	Objetivos	
2.1	Objetivo Geral	12
2.2	Objetivos Específicos	12
3	Metodologia	13
4	TEPT em Doenças Não Psiquiátricas	
4.1	Doença Cardiovascular	15
4.1.1	<i>Infarto Agudo do Miocárdio</i>	15
4.2	Asma	18
4.3	Câncer	20
4.4	Transplante de Órgãos	22
4.5	Traumatismo Cranioencefálico	23
5	Discussão	26
6	Considerações Finais	30
7	Referências Bibliográficas	32

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Estresse Pós-traumático (TEPT) é caracterizado pelo desenvolvimento de uma série de sintomas específicos seguidos à exposição a um evento traumático. Estes sintomas incluem re-experimentação persistente do trauma, evitação constante de estímulos associados à experiência traumática e sintomas de crescente excitação. Estas manifestações clínicas devem persistir por mais que um mês após o evento traumático e afetar a vida social do indivíduo, a família e seu papel na sociedade [1]. Embora os autores tenham descrito anteriormente reações similares em combatentes de guerra e utilizado outras denominações, o estudo das afecções psiquiátricas mais associadas aos Veteranos de Guerra do Vietnã (1959-1975) trouxe à luz o conceito de TEPT, da forma como conhecemos hoje [2].

O termo Transtorno do Estresse Pós-Traumático foi incorporado em 1980, na terceira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais (DSM-III) e foi mantido com algumas modificações no DSM-IV. Em 2000, a Associação Americana de Psiquiatria (APA) revisou os critérios diagnósticos do TEPT da quarta edição, criando o DSM-IV-TR.

O evento traumático, por si só, não é suficiente para desenvolver o TEPT, uma vez que alguns indivíduos que já experimentaram situações estressoras não desenvolveram o transtorno[3]. Fatores biológicos e psicossociais também são necessários para prever se indivíduo será afetado pela doença. Estes fatores incluem: traços de personalidade, um suporte social inadequado, presença de experiências traumáticas na infância, gênero, vulnerabilidade genética a doenças psiquiátricas ou experiências estressoras recentes que levaram a mudanças de vida [4]. A respeito da neurobiologia do TEPT, existem alguns pontos que precisam ser elucidados. Já é conhecida uma ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e

consequentemente a liberação de glicocorticóides, em particular o cortisol, que possui papel importante na resposta ao estresse - glicocorticóides modulam os padrões fisiológicos relacionados ao estresse, como as funções metabólica, cerebral e imune. A principal função parece ser na regulação e na restauração da resposta autonômica ao estresse, auxiliando no reestabelecimento das funções orgânicas [4-6]. Em pacientes com TEPT, a “baixa” plasticidade do eixo HHA foi encontrada [6]. Isto pode resultar na redução da atividade do cortisol e também pode manter uma resposta central aumentada ao estresse e da função imuno-inflamatória [7,8], promovendo uma maior susceptibilidade ao indivíduo a doenças crônicas como asma, doenças cardiovasculares, artrite, etc [9,10].

A prevalência do TEPT na população geral é em torno de 6,8% [11]. Há uma distribuição desproporcional entre gêneros, com mulheres estando mais vulneráveis a desenvolver o TEPT que homens [3]. As taxas de co-morbidades são altas em pacientes com TEPT [3,12-14], com aproximadamente dois terços destes apresentando ao menos duas outras doenças [3]. Do mesmo modo que o TEPT pode aumentar o número de co-morbidades, outras enfermidades podem aumentar a vulnerabilidade destas pessoas ao TEPT [15]. Apesar da vasta literatura que trata da prevalência de co-morbidades em pacientes com TEPT, poucos estudos abordam a influência do TEPT no prognóstico de doenças primárias. Além disso, poucos estudos descrevem a influência do TEPT na adesão ao tratamento farmacológico, na re-hospitalização, recidiva de doenças, qualidade de vida (QoL), intensidade dos sintomas, qualidade do sono, na morbidade e mortalidade.

Assim, tem-se como objetivo revisar a literatura que aborda os efeitos do TEPT como co-morbidade no prognóstico da doença primária não psiquiátrica, uma vez que o melhor entendimento desta associação poderá implicar num impacto considerável nas

condutas terapêuticas que podem ser adotadas com a finalidade de melhorar a vida do paciente.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Sistematizar os conhecimentos produzidos sobre a influência do TEPT como comorbidade no curso e no desfecho das doenças não psiquiátricas a partir de estudos que estabelecem significância estatística à associação pesquisada.

2.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a influência da fisiopatologia e o papel da resposta neurobiológica do TEPT no curso de doenças não psiquiátricas;
- Estudar o papel do TEPT como co-morbidade no prognóstico de doenças cardiovasculares, da asma, da lesão cerebral traumática, câncer e do transplante de órgãos;
- Demonstrar o impacto do TEPT- comorbidade nas re-hospitalizações, da adesão ao tratamento medicamentoso, na qualidade de vida e do sono de indivíduos em curso de doenças não psiquiátricas e de transplante de órgãos;
- Estabelecer a relevância clínica da associação entre doenças não psiquiátricas e o TEPT.

3 METODOLOGIA

Com o objetivo de desenvolver uma revisão de literatura de boa compreensão, foram pesquisados artigos que abordassem o TEPT como uma co-morbidade de doenças não psiquiátricas, dentre as quais destacaram-se o infarto agudo do miocárdio, asma, câncer, transplante de órgãos, trauma crânio encefálico, dor crônica, diabetes, artrite e hipertensão. Os artigos, revisados de setembro de 2011 a janeiro de 2012, foram obtidos no Medline. A lista de referências em publicações relevantes também foi obtida.

Foram pesquisados no Medline os seguintes MeSH terms: "Post-Traumatic Stress Disorder," "myocardial infarction", "asthma", "hypertension," "joint diseases", "rheumatic diseases", "neoplasms", "organ transplantation" and "craniocerebral trauma". Cada termo foi inicialmente pesquisado separadamente, sendo subsequentemente combinado em pares, sempre usando o termo "Post-Traumatic Stress Disorder" AND um dos outros termos.

Os artigos foram selecionados baseados nos seguintes critérios de inclusão: 1. Artigos originais e revisões de literatura descrevendo a prevalência do TEPT como comorbidade em pacientes com as doenças selecionadas; 2. Artigos originais e revisões de literatura avaliando a influência do TEPT como comorbidade nos prognósticos das doenças selecionadas; 3. Publicações escritas em Inglês. Além destes critérios, escolhemos incluir nesta revisão estudos considerados importantes e que apareceram nas referências de artigos já escolhidos.

A despeito de alguns estudos que apresentassem alta prevalência entre TEPT, artrite, diabetes, hipertensão e dor crônica, não foram encontrados dados suficientes sobre a influência do TEPT como co-morbidade no prognóstico dessas doenças, então

decidimos excluí-los. Assim, entre os artigos selecionados, setenta e três foram incluídos por descrevem o TEPT como co-morbidade em doença não psiquiátrica.

4 TEPT EM DOENÇAS NÃO PSIQUIÁTRICAS

Muito da literatura sobre o TEPT aborda a influência do estresse ou eventos traumáticos na infância e/ou na vida adulta, bem como sua conexão com o surgimento de doença não psiquiátrica [16-19].

Alguns estudos buscam compreender a associação entre TEPT e o desenvolvimento de doenças não psiquiátricas [18,20,21], assim como a associação entre o surgimento de tais doenças e o TEPT como fator de base [15,22-24].

Pesquisas tem demonstrado que doenças cardiovasculares, diabetes, artrite, hipertensão e asma são as doenças mais prevalentes associadas ao TEPT [9,20,21,25].

A síndrome da dor crônica também ocorre junto com o transtorno [26-29]: algumas pesquisas tem demonstrado que esta co-morbidade está associada a prognósticos piores, como a piora e o aumento da severidade da dor [30-32], persistência dos sintomas [33], piora dos índices de funcionalidade [30,32], empobrecimento da qualidade de vida [34] e depressão [30,32].

Desse modo, a co-morbidade entre dor crônica e TEPT representa um tópico relevante, contudo uma análise mais detalhada desta relação não se consolidou como um dos objetivos dessa revisão.

Não foram encontrados estudos sobre o impacto do TEPT no prognóstico do diabetes, artrite ou hipertensão, mas houve alguns estudos sobre os efeitos do TEPT no Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), asma, câncer, transplante de órgãos e Trauma Crânioencefálico (TCE).

4.1 Doença Cardiovascular

O Transtorno do Estresse Pós-Traumático é um importante fator de risco para doenças crônicas, especialmente a doença cardiovascular (DCV) [35-37]. Possui relação com mudanças biológicas, a exemplo de repercussões nas atividades do sistema nervoso simpático (SNS) e nas vias inflamatórias, que afetam o sistema cardiovascular [8]. Somado a isso, pacientes com TEPT tem um risco aumentado para o uso de tabaco e podem praticar menos atividade física que a população geral, o que pode agravar a DCV nesse grupo [38].

Cohen et al (2009) [39] conduziram um estudo seccional, concluindo que o TEPT prediz aumento dos sintomas, queda na funcionalidade e piora da qualidade de vida em pacientes com DCV estável. Este resultado não se alterou, ainda que ajustado para medidas objetivas de função cardíaca (fração de ejeção e isquemia induzida, por exemplo) e depressão co-mórbida.

Alguns estudos avaliaram TEPT como co-morbidade em diferentes doenças cardiovasculares, porém buscou-se estudar se esta correlação pode influenciar o prognóstico do IAM.

4.1.1 Infarto Agudo do Miocárdio

Existe evidência que sugere uma relação temporal entre TEPT e IAM. Falger et al (1992) [40] mostraram que indivíduos com TEPT tinham um risco aumentado de experimentar futuramente um IAM.

Kubzansky et al (2007) [37] reuniram uma amostra de homens que serviram ao exército sem um diagnóstico prévio de doença aterosclerótica: depois de um segmento de dez anos, eles observaram que sujeitos com TEPT apresentaram uma alta prevalência de doença arterial coronariana (DAC). Entretanto, este resultado não se modificou após ajuste dos fatores confundidores, como depressão, hábito de fumar,

história familiar de DAC, baixos níveis de educação, índice de massa corpórea, nível total de colesterol, consumo de álcool, pressão arterial e idade. Entretanto, esse ajuste não incluiu frequência de exercício e isto poderia explicar a alta prevalência de doenças coronariana em pacientes com TEPT.

Além disso, Ahmadi et al (2011) [41] avaliaram 637 veteranos sem doença aterosclerótica prévia, usando o score de cálcio coronariano, e encontraram que o TEPT era um preditor independente da presença e da gravidade da doença aterosclerótica. O ajuste de alguns fatores confundidores como idade, gênero, diabetes mellitus, hipertensão, hipercolesterolemia, história familiar de doença arterial coronariana e o status de fumante não modificaram estes resultados. Eles também verificaram que as taxas de mortalidade foram significativamente maiores em pacientes com TEPT depois de um segmento de 42 meses. Muitos outros estudos também tem encontrado um maior risco de IAM em pacientes com TEPT [9,42].

Contudo, a maioria das pesquisas avaliou a prevalência do TEPT em amostra de pacientes pós-IAM e encontrou taxas de frequência variando de 7,7% a 32% [23,24,43-45]. Pedersen et al (2003) [22] relataram que pessoas que sofreram IAM pela primeira vez tiveram aumentado em três vezes o risco de desenvolver o TEPT, contudo, o risco diminuiu em mais de duas vezes após um ajuste das variáveis confundidoras como ansiedade, depressão e neuroticismo.

Poucos estudos abordam aspectos sobre qualidade de vida, re-hospitalização e adesão à farmacoterapia. Shemesh et al (2001) [46] demonstraram uma relação significativa entre a não-adesão ao uso de captopril e a alta frequência de prognósticos adversos do IAM, relatando uma associação positiva entre o diagnóstico de TEPT e a má adesão ao uso das medicações. Nesse estudo, a não-adesão foi avaliada através da quantidade de pílulas remanescentes na cartela. Os autores

consideraram que, embora amplamente aceito, esse método de avaliação pode subestimar o número de pacientes que não aderem à farmacoterapia.

Shemesh et al (2004) [47] usaram as taxas de produção de tromboxano pelas plaquetas dos pacientes para avaliar o fator não-adesão à aspirina. Os resultados deste estudo foram similares àqueles de 2001, onde os sintomas do TEPT foram mais prevalentes no grupo dos não-aderentes. Além disso, pacientes com TEPT sofreram duas vezes um número maior de re-hospitalizações em razão de problemas cardiovasculares durante o período do estudo. Este estudo também relatou que pacientes com TEPT tem risco aumentado de apresentar sintomas depressivos e ansiosos, mas os autores não puderam relacionar estas variáveis a readmissões e à não-adesão ao tratamento farmacológico. Contudo os pesquisadores concluíram que o TEPT, por si só, é preditivo da não-adesão ao tratamento e de re-hospitalizações.

Shemesh et al (2006) [48] encontraram que intervenções com a Terapia Cognitivo-comportamental (TCC) em pacientes com DCV aumentaram a adesão à medicação e concluiu que TCC pode reduzir o risco de morbidade e readmissões.

Jones et al (2007) [45] não encontraram uma associação entre TEPT e fatores de risco para futuros infartos do miocárdio, como hábito de fumar, alta pressão arterial e não-adesão ao tratamento medicamentoso. Eles discutiram estes resultados hipotetizando que o serviço de atenção primária no Reino Unido - local onde se desenvolveu o estudo, que administra e identifica os fatores de risco - pode ter diminuído o impacto do TEPT na doença cardiovascular ainda que o paciente o apresente como co-morbidade.

Outro estudo, conduzido por Doerfler et al (2005) [49], focou no TEPT como um fator determinante para o aumento do número de re-hospitalizações e mostrou que

sujeitos com TEPT tinham uma pior QoL e um maior número de re-hospitalizações comparados aos sujeitos sem TEPT.

Von Kanel et al (2011) [50] acompanharam uma amostra de pacientes com DCV durante 2,8 anos, constatando que a presença de TEPT aumenta o risco de re-hospitalização em 42%.

Ahmadi et al (2011) [41] demonstraram que o TEPT está associado à presença e à gravidade da aterosclerose e é também um preditor de mortalidade, independente de idade, gênero e outros fatores de risco convencionais.

Finalmente, analisando todos os estudos sobre IAM, pode-se concluir que o TEPT como co-morbidade é um preditor independente para não-adesão ao tratamento, re-hospitalizações, piora da qualidade de vida e dos sintomas cardiovasculares.

Deste modo, a identificação dos fatores de risco, do TEPT como co-morbidade, bem como a administração destes fatores, são importantes estratégias para melhorar a morbidade por IAM, conforme hipotetizado por Jones et al (2007).

4.2 Asma

Pesquisadores tem encontrado uma alta associação ao TEPT em pacientes com asma [18,21,51,52]. Goodwin et al (2007) [51] buscaram avaliar tal relação em irmãos gêmeos veteranos da Guerra do Vietnã.

Após desenvolver uma análise a cada dupla, eles verificaram que a ligação entre os sintomas de TEPT e a asma não pode ser explicada por parentesco ou influências genéticas: alguns autores explicaram a associação entre TEPT e asma através de mudanças na resposta inflamatória [53].

Algumas evidências demonstram uma relação entre o TEPT e uma resposta imunológica inapropriada, mediada pela endotelina-1 - um peptídeo pró-inflamatório

vasoativo - que desempenha a modulação central da resposta ao estresse [21]. Ao lado disso, a baixa plasticidade do eixo HHA e da alteração do SNS em pacientes com TEPT parece resultar numa queda dos níveis séricos de cortisol e em altos níveis de catecolamina circulantes [7,54]. Estas respostas alteradas podem agravar o curso clínico da asma [21].

Uma pesquisa australiana, que acompanhou por 21 anos pacientes desde o nascimento, avaliou a relação entre o TEPT e crises de asma, assim como com o uso de medicamentos e a função respiratória [55].

Os pesquisadores responsáveis pelo estudo puderam constatar que aqueles que tinham TEPT, no grupo avaliado, estiveram mais próximos de usar medicações relacionadas à asma durante o período do seguimento. Entretanto, esta associação não permaneceu significativa após o controle de potenciais fatores confundidores (fatores sociodemográficos, fumo recente e uso recente de maconha). Sobre a função respiratória, nenhuma associação com o TEPT foi observada nos resultados.

Dados derivados de pesquisa realizada em pessoas que viviam na cidade de Nova York [56], entre seis e nove meses após os ataques terroristas do 11/09, sugeriram que o TEPT foi um preditor auto-referido para ataques de asma de moderada à grave, assim como sendo significativamente associado com a utilização dos serviços de emergência para a asma e com visitas não agendadas a médicos.

Além disso, a gravidade dos sintomas da asma pode estar relacionada ao número de sintomas do TEPT. Então os autores concluíram que *“TEPT e os sintomas do estresse pós-traumático podem ser os melhores indicadores do risco de piora da asma após um evento traumático”*.

4.3 Câncer

A despeito do grande número de estudos sobre a prevalência e preditores de TEPT em pacientes com câncer [18,57-60], poucos relacionam o TEPT com prognóstico desta enfermidade. Destes, a maioria avalia os efeitos do TEPT na qualidade de vida e na qualidade do sono dos indivíduos pesquisados.

TEPT foi negativamente correlacionado com as funções social e cognitiva nos escores de QoL em pacientes na Malásia diagnosticados com câncer hematológico [61]. Geffen et al (2003) [62] também encontraram que uma baixa qualidade de vida esteve correlacionada ao TEPT em sobreviventes das Doenças de Hodgkin e não-Hodgkin.

Numa amostra de adultos jovens sobreviventes de câncer na infância, o grupo com TEPT demonstrou menores escores de qualidade de vida (em sete de oito domínios) quando comparado ao grupo não-TEPT. Comparando os escores com aqueles dos adultos da população geral, o grupo não-TEPT foi quase idêntico, enquanto que os escores do grupo TEPT foi abaixo dos principais valores [63].

Mulheres diagnosticadas e tratadas para câncer localizado de mama com TEPT tiveram escores significativamente menores em relação ao 'performance status' saúdes física e mental relacionados à qualidade de vida se comparadas àquelas que não tinha o transtorno [64].

Mistakidou et al (2009) [65] encontraram em pacientes com câncer que o TEPT é um fator potente para determinar uma pobre qualidade do sono e, em alguns casos, a depressão. Em mulheres com câncer de mama que tinham sofrido transplante autólogo de medula óssea, sintomatologia exuberante de TEPT foi associada a escores mais pobres em todas as subescalas de qualidade de vida, qualidade de sono, uso mais frequente de medicações para dormir, aumento da latência do sono e prejuízos na produtividade diária em decorrência das dificuldades para dormir [66].

Há alguma evidência de que os mediadores do estresse, regulados pelo eixo HHA e o SNS, podem exercer algum efeito na patogênese do câncer [67]. Thaker et al (2007) [68] demonstraram que o estresse crônico - quantificado pela elevação dos níveis de catecolaminas orgânicas - reforça o surgimento do carcinoma ovariano. O cortisol também foi associado ao reforço da patogênese do câncer.

Os hormônios relacionados ao SNS, como a adrenalina e noradrenalina, poderiam atuar em favor da angiogênese em tumores humanos. Por outro lado, glicocorticóides e a atividade HHA podem aumentar a expressão genética e a replicação de vírus oncogênicos, como Epstein-Barr (EBV), Herpes (HPVs), hepatites C ou B e também pode atuar de forma sinérgica com as catecolaminas, facilitando o crescimento do câncer [69]. Deste modo, o TEPT promove um rompimento do eixo HHA e do SNS, o que poderia contribuir para prognósticos pobres em pacientes com câncer. Contudo, há muitas diferenças entre o estresse crônico e o TEPT, sendo que o papel do rompimento do eixo HHA no TEPT não está fortemente definido. Finalmente a relevância clínica desse dado para a oncologia humana deve ser confirmada.

Em mulheres com metástase documentada ou câncer de mama recidivante e que documentaram experiência estressora passada ou eventos de vida traumáticos, apresentaram um período significativamente menor livre da doença quando comparadas com o grupo que não tiveram nenhuma experiência do tipo [70]. Entretanto, nesse estudo, diferenças sem significância estatística foram encontradas entre os níveis de cortisol e história de estresse ou trauma. Os autores argumentam que estudos prévios demonstraram que mulheres com metástase de câncer de mama tinham “flatter” ou níveis mais baixos de cortisol quando comparadas ao grupo controle saudável. É importante também salientar que uma parte dessas pacientes não deveriam ter TEPT, somente experiências estressoras ou eventos de vida traumáticos quando avaliadas [70].

4.4 Transplante de Órgãos

Considerando que os transplantes de órgãos são cirurgias e experiências de vida de grande complexidade, eles poderiam atuar como componente traumático e exercer alguns efeitos a longo prazo no prognóstico destes pacientes, especialmente na adesão ao tratamento.

Dew et al [71], depois de acompanharem por 3 anos 145 adultos beneficiados por transplantes cardíacos selecionados durante o primeiro ano pós-transplante, encontraram que a mortalidade foi significativamente aumentada em pacientes que preenchiam os critérios para o TEPT exclusivamente relacionado aos eventos do transplante.

Os autores também encontraram que enquanto outras co-morbidades psiquiátricas primariamente afetavam o risco de rejeição aguda - além de favorecer a episódios de doença cardíaca do aloenxerto e à mortalidade - o TEPT afetou diretamente o risco de morte mesmo depois que morbidades intermediárias foram controladas.

Outro estudo avaliou o TEPT como uma co-morbidade para transplantados cardíacos [72]. Os pacientes foram selecionados depois do primeiro ano e antes do quinto ano do transplante e avaliados durante o tempo médio de oito anos: o estudo demonstrou a relação entre o desenvolvimento de pensamentos pós-traumáticos sobre o transplante e a adesão às prescrições médicas.

Köllner et al (2002) [73] mostraram que em pacientes que haviam se submetido a transplantes de pulmão e coração, o TEPT esteve associado ao significativo empobrecimento da qualidade de vida, medida através de escala psicológica.

Independentemente do pequeno tamanho da amostra, Shemesh et al (2000) [74] demonstraram que o TEPT esteve associado com a não-adesão ao tratamento clínico em pacientes pediátricos transplantados de fígado, conforme avaliado pelo quadro clínico e

pelos níveis sanguíneos da medicação. Além disso, cada paciente complicado tornou-se não-complicado após o final dos sintomas do TEPT.

Considerando que a não-adesão ao tratamento médico pode estar associada com a perda do enxerto e outras complicações, como rejeições crônica e aguda [75,76], o TEPT, desta forma, poderia estar vinculado a estes pobres prognósticos em consequência da não-adesão à farmacoterapia.

Outro estudo avaliou o TEPT como co-morbidade em transplantados hepáticos e mostrou que o comprometimento de seis domínios da qualidade de vida estavam associados ao TEPT [77]. Contudo, o estudo somente avaliou pacientes com concentrações sanguíneas das medicações dentro de uma série terapêutica e desde então o TEPT poderia estar associado com a não-adesão à medicação. Alguns pacientes que sofriam de TEPT poderiam ser excluídos.

4.5 Trauma Crânioencefálico

A discussão na literatura sobre o Transtorno do Estresse Pós-traumático (TEPT) tendo como co-morbidade o Trauma Crânioencefálico (TCE) tem recebido mais atenção recentemente, desde que conflitos militares no Iraque e Afeganistão trouxeram à tona nova evidência sobre a relação entre TCE e reações de estresse ao combate, bem como sobre o TEPT induzido por explosões [78,79].

Há um corpo confiável de evidências dando suporte a mais que um vínculo coincidente entre TEPT e TCE, sugerindo que TCE grave está associado com TEPT entre os veteranos do Vietnã. Entre combatentes do Iraque e do Afeganistão, o TEPT é mais prevalente em casos de TCE brando se comparado com veteranos que não sofreram lesões ou com aqueles que sofreram lesões físicas que não envolveram a cabeça [80].

Outros estudos envolvendo métodos de neuroimagem sugeriram que anormalidades volumétricas preexistentes em algumas áreas corticais pré-frontais atuam como fator de risco para o desenvolvimento do TEPT seguido de exposição ao trauma [81]. O estudo do TEPT utilizando técnicas de neuroimagem funcional demonstrou que a superativação de certas áreas límbicas - como a amígdala e o córtex insular - tem possibilitado questionar se circuitos neurais danificados após TCE podem mediar os sintomas de TEPT [82,83]. Nesse contexto, técnicas avançadas de Imagem por Ressonância Magnética (IRM), como imagem por difusão de tensor, tem demonstrado lesão de massa branca em pacientes com TCE em áreas específicas como lobo frontal e o cíngulo, provendo algum suporte para pesquisas adicionais nessa área [84].

Infelizmente não existem estudos de neuroimagem que empreguem grupos de controle compostos por indivíduos com trauma de cabeça sem o TEPT - deste modo, estudos adicionais são necessários para elucidar padrões discretos de lesões cerebrais neste transtorno.

Diferentes mecanismos podem levar a associação entre TEPT e TCE: por exemplo, combatentes que foram expostos tanto a eventos psicológicos com potencial para causar TEPT, como a ondas de choque com potencial de causar um TCE similar àquele causado por explosões. Entretanto, mecanismos causais independentes para ambas as condições não podem ser excluídos, pois representam um fator de confundimento.

Entre os mecanismos causais que podem levar à associação entre TEPT e TCE, menciona-se a disfunção neuropsicológica seguida ao TCE como um fator de predisposição para o TEPT. Entretanto, uma questão de difícil elucidação são os possíveis mecanismos envolvidos no desenvolvimento dos sintomas de TEPT e sua relação com a submissão ao TCE.

Alguns autores tem argumentado que a performance neuropsicológica seria um fator risco maior para o TEPT antes mesmo de uma experiência traumática [85-87]. Nesse contexto, deficiências na função executiva - particularmente na resposta inibidora, regulação da atenção e tomada de decisão - são detectadas como uma vulnerabilidade preexistente ao TEPT.

Pode-se inferir, entretanto, que tais déficits neurocognitivos podem predispor indivíduos não só ao TEPT, mas também ao TCE, especialmente àqueles expostos aos campos de batalha.

Estudos recentes sobre anormalidades na pituitária após um TCE mediado por explosão faz crescer uma importante questão, que é como muitos sintomas de hipopituitarismo e TEPT se sobrepõem. Hipopituitarismo pode ser revertido ou melhorado com sucesso através de reposição hormonal apropriada e avaliação endócrina de rotina pode ser desejável nesta população [88].

Com essas questões em mente, há uma significativa preocupação de que as duas condições possam exacerbar uma a outra, levando a apresentações clínicas desafiadoras e a importantes implicações em termos de prognósticos. De fato, TEPT pode ser o maior preditor dos sintomas pós-concussivos e está associado ao desenvolvimento de transtornos físicos ao longo do tempo, como doença cardiovascular [89,90]. Além disso, funções neuropsicológicas podem ser uma importante questão - como alguns autores tem sugerido, o TCE brando pode reduzir a performance neuropsicológica e comprometer comportamentos adaptativos como solução de problemas e regulação emocional, deixando o indivíduo mais susceptível ao TEPT e possivelmente limitando a resposta à terapia contra o transtorno, a exemplo das intervenções cognitivo-comportamentais [91,92].

Testes neuropsicológicos demonstram déficits similares na atenção, na memória de trabalho, funcionamento executivo e memória episódica [93] em ambas as condições e as disfunções neuropsicológicas podem crescer ao tempo em que os sintomas de TEPT vão se tornando mais crônicos [94], o que pode representar um problema em termos de diagnóstico diferencial e de tratamento destas condições em contextos clínicos.

5 DISCUSSÃO

O TEPT é um transtorno mental que necessita, para o diagnóstico, de uma exposição prévia a um evento traumático. Neste aspecto, parece uma condição clínica onde seja possível inferir sobre a existência de um agente etiológico, contudo seguindo um modelo de doença complexa e multifatorial, assim como os demais transtornos psiquiátricos, dos quais a hipótese fisiopatológica também envolve interações múltiplas entre ambiente e fatores de risco genéticos.

Deste modo, TEPT parece ser um tópico interessante para a pesquisa em neurociências, como um modelo consistente de desenvolvimento de doença mental, onde interações com o ambiente são claramente identificadas, sobretudo através de estressores psicossociais e de mudanças psicológicas em indivíduos vulneráveis à exposição ao trauma.

O TEPT é classificado de acordo com o sistema nosológico corrente, o DSM-IV e o CID-10, como um Transtorno de Ansiedade, embora essa classificação seja controversa. Alguns cientistas postulam que as reações geradas por um evento traumático não são exclusivamente ansiogênicas [95,96]. De fato, o TEPT é uma condição heterogênea com um largo espectro de apresentações clínicas (inclusive

afetivas), que apresenta sintomas psicóticos, alteração de humor e no controle do impulso, mudanças no ciclo circadiano, no eixo HHA e padrões neuroendócrinos, assim como alterações cognitivas.

Esta revisão objetivou pesquisar a existência do impacto do TEPT no prognóstico de doenças não psiquiátricas, quando estas ocorrem em co-morbidade. Entretanto, pôde-se perceber que a maioria dos estudos que investigam o TEPT como co-morbidade apenas avaliaram a frequência na qual esta associação ocorre ou indicaram os fatores associados à coexistência de ambas as condições.

Além disso, a maioria desses estudos utilizou desenhos descritivos, seccionais ou retrospectivos, sem amostras selecionadas e por esta razão, seus vieses interferem na análise apropriada e no estabelecimento dos fatores de risco, assim como de suas relações causais.

Estudos com amostras clínicas que indicam a alta frequência de co-morbidade entre TEPT e outras condições estão de acordo com as análises epidemiológicas que agrupam uma amostra populacional e a utilizam como referência[3,97].

Em se tratando do TEPT como uma co-morbidade, assim como suas relações causais, diferentes autores tem reconhecido prováveis interações entre o TEPT e outras condições médicas.

O TEPT pode ocorrer em consequência de certas condições clínicas, as quais podem trazer em si um conjunto de condições traumáticas, como a experiência de viver um IAM, um ataque de asma, ou ser diagnosticado com câncer. Alguns autores postulam que o evento traumático e os sintomas de TEPT podem ser fatores importantes para algumas condições não psiquiátricas, a exemplo dos eventos coronarianos [98]. A questão sobre como se estrutura essa relação ainda não pode ser respondida e futuros

estudos longitudinais são necessários para se prover conhecimento sobre esta possível relação.

O TEPT é uma condição crônica e desabilitadora e sua presença pode influenciar negativamente o prognóstico das doenças com as quais ocorre em co-morbidade. Entretanto, apenas poucos estudos avaliaram o impacto do TEPT especialmente no prognóstico das doenças analisadas.

Para a maioria das pesquisas, os fatores de prognóstico analisados foram limitados quando se tratavam da qualidade de vida e da funcionalidade do indivíduo. No entanto, alguns deles apontaram para uma associação positiva entre TEPT e a não-adesão a terapêuticas, mais re-hospitalizações, recivida da doença, piora na qualidade do sono e no aumento da gravidade da enfermidade.

Além disso, os sintomas do TEPT, tanto na apresentação parcial como na total, podem levar a um pior curso clínico das doenças [99], além de implicar consideravelmente nos padrões de morbi-mortalidade das principais patologias abordadas por estes estudos.

Deste modo, enfatiza-se a necessidade de maior vigilância pela equipe clínica na identificação dos sintomas e na possível associação de outras doenças com o TEPT, uma vez que a identificação dos fatores de risco poderiam permitir ações de cunho preventivo. Contudo, a pouca consciência do que se traz sobre o TEPT como uma co-morbidade na literatura atual pode minimizar os seus possíveis efeitos - uma vez que eles permanecem desconhecidos - o que poderia afetar negativamente o prognóstico de doenças não psiquiátricas.

Intervenções de cunho psicossocial parecem ser efetivas na busca da melhora dos sintomas do TEPT e a Terapia Cognitivo-comportamental (TCC) tem sido considerada o tratamento de escolha para o TEPT [100]. Por exemplo, uma TCC em

duas fases, tratamento desenvolvido por Cloitre et al (2004) [101], abordou adultos diagnosticados com TEPT com história de abusos na infância e pareceu ser efetiva no alívio dos sintomas, melhora da regulação afetiva e da funcionalidade. Eles notaram que melhores resultados e menos abandonos ao tratamento ocorreram quando era estabelecida uma forte aliança terapêutica entre o terapeuta e o cliente.

Abordagens psicoeducacionais, que consistem em oferecer ao paciente e à sua família informações sobre sua doença, tratamento e prognóstico - através de materiais bibliográficos e intervenções ativas em grupo - devem ser vigorosamente empregadas. Isto é necessário para lhes oferece um melhor entendimento sobre o TEPT, melhorar a adesão destes pacientes à medicação, facilitar a reprodução dessas estratégias e diminuir a morbidade relacionada à exposição a situações estressoras.

Finalmente, aqueles que sofrem de TEPT e de co-morbidades formam um grupo de pacientes com maior gravidade no curso de suas doenças, mas surpreendentemente existe pouca evidência relatando terapêutica para o TEPT quando associado a outras enfermidades.

É sabido que, na abordagem a co-morbidades, deve-se ter cautela com os riscos trazidos pela polifarmácia, assim como com os efeitos provocados pelo uso de drogas psicotrópicas nas doenças co-mórbidas. Ensaio clínicos envolvendo intervenções polifarmacológicas e fatores relacionados à interação, segurança e efetividade clínica, assim como a psicoterapia, são necessários para oferecer a esses pacientes um tratamento mais efetivo e seguro.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo do TEPT tem recebido considerável atenção nas últimas duas décadas, entretanto, mesmo diante dos avanços observados na produção do conhecimento sobre este transtorno, esta grave condição ainda é frequente, desabilitadora e possui grande potencial para cronificação.

O TEPT, quando ocorre associado a doenças não psiquiátricas, configura-se como um fator de piora para seus cursos clínicos, mas infelizmente existem poucos estudos que abordam o impacto destas relações – torna-se necessário que sejam realizadas novas pesquisas com a finalidade de avaliar os efeitos do TEPT no prognóstico dessas doenças.

A efetividade da intervenção precoce após a exposição a eventos traumáticos, com fins a se evitar a instalação e a cronificação do TEPT, tem interessado a alguns pesquisadores, tornando-se uma questão de interesse para a produção de novos estudos neste campo do conhecimento. É necessário delinear novos protocolos de pesquisa, assim como atentar para a confiabilidade dos métodos, com a finalidade de alcançar tais objetivos.

É certo que as informações obtidas a partir destas pesquisas poderão ajudar no desenvolvimento de Programas de Saúde Pública, a fim de promover estratégias de Saúde Preventiva e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Pacientes com TEPT parecem apresentar reposta fisiológica exacerbada como resultado de algumas mudanças biológicas mediadas pela vivência estressora. Existem crescentes evidências sobre o efeito neuroendócrino do TEPT na fisiopatologia de

outras doenças, o que indica que a realização de novos estudos sobre tal associação poderia trazer achados interessantes nos próximos anos.

Enquanto muito das evidências produzidas pela literatura militar trazem à luz novos conhecimentos sobre a neuropsiquiatria do TCE, modelos conceituais atuais vigentes sobre o TEPT provavelmente deverão ser revisados em termos de etiologia e neurobiologia - as mais recentes técnicas de neuroimagem representarão ferramentas promissoras neste cenário.

É importante a realização de novas pesquisas sobre o impacto do TEPT no prognóstico da hipertensão, diabetes, artropatias, assim como avaliar o impacto deste transtorno na adesão ao tratamento destas doenças, uma vez que este é um aspecto essencial para bons prognósticos.

Com relação ao transplante de órgãos, a maioria dos estudos que analisaram esta relação foi realizada com transplantados de fígado e coração. Esperam-se ver futuros estudos avaliando o transplante de outros órgãos, como o de rins.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Association Ap. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.* American Psychiatric Association, Text rev. Washington, DC (2000).
2. Keane Tm, Marshall Ad, Taft Ct. Posttraumatic stress disorder: etiology, epidemiology, and treatment outcome. *Annu Rev Clin Psychol* 2, 161-197 (2006).
3. Kessler Rc, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson Cb. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 52(12), 1048-1060 (1995).
4. Sherin Je, Nemeroff Cb. Post-traumatic stress disorder: the neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues Clin Neurosci* 13(3), 263-278
5. Yehuda R. Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci* 1071, 137-166 (2006).
6. Zohar J, Juven-Wetzler A, Sonnino R, Cwikel-Hamzany S, Balaban E, Cohen H. New insights into secondary prevention in post-traumatic stress disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 13(3), 301-309
7. Yehuda R, Southwick Sm, Nussbaum G, Wahby V, Giller El, Jr., Mason Jw. Low urinary cortisol excretion in patients with posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 178(6), 366-369 (1990).
8. Von Kanel R, Hepp U, Kraemer B *et al.* Evidence for low-grade systemic proinflammatory activity in patients with posttraumatic stress disorder. *J Psychiatr Res* 41(9), 744-752 (2007).
9. Boscarino Ja, Chang J. Electrocardiogram abnormalities among men with stress-related psychiatric disorders: implications for coronary heart disease and clinical research. *Ann Behav Med* 21(3), 227-234 (1999).
10. Bedi Us, Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. *J Natl Med Assoc* 99(6), 642-649 (2007).
11. Kessler Rc, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas Kr, Walters Ee. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 62(6), 593-602 (2005).
12. Zayfert C, Becker Cb, Unger Dl, Shearer Dk. Comorbid anxiety disorders in civilians seeking treatment for posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 15(1), 31-38 (2002).

13. Gregory Am, Caspi A, Moffitt Te, Koenen K, Eley Tc, Poulton R. Juvenile mental health histories of adults with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 164(2), 301-308 (2007).
14. 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* 117(2), 460-466 (2008).
15. Silver E, Arseneault L, Langley J, Caspi A, Moffitt Te. Mental disorder and violent victimization in a total birth cohort. *Am J Public Health* 95(11), 2015-2021 (2005).
16. Alastalo H, Raikkonen K, Pesonen Ak *et al.* Cardiovascular health of Finnish war evacuees 60 years later. *Ann Med* 41(1), 66-72 (2009).
17. Cwikel J, Abdelgani A, Goldsmith Jr, Quastel M, Yevelson, Ii. Two-year follow up study of stress-related disorders among immigrants to Israel from the Chernobyl area. *Environ Health Perspect* 105 Suppl 6, 1545-1550 (1997).
18. Glaesmer H, Braehler E, Gundel H, Riedel-Heller Sg. The association of traumatic experiences and posttraumatic stress disorder with physical morbidity in old age: a German population-based study. *Psychosom Med* 73(5), 401-406
19. Koupil I, Shestov Db, Sparen P, Plavinskaja S, Parfenova N, Vagero D. Blood pressure, hypertension and mortality from circulatory disease in men and women who survived the siege of Leningrad. *Eur J Epidemiol* 22(4), 223-234 (2007).
20. Weisberg Rb, Bruce Se, Machan Jt, Kessler Rc, Culpepper L, Keller Mb. Nonpsychiatric illness among primary care patients with trauma histories and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv* 53(7), 848-854 (2002).
21. O'toole Bi, Catts Sv. Trauma, PTSD, and physical health: an epidemiological study of Australian Vietnam veterans. *J Psychosom Res* 64(1), 33-40 (2008).
22. Pedersen Ss, Middel B, Larsen Ml. Posttraumatic stress disorder in first-time myocardial infarction patients. *Heart Lung* 32(5), 300-307 (2003).
23. Guler E, Schmid Jp, Wiedemar L, Saner H, Schnyder U, Von Kanel R. Clinical diagnosis of posttraumatic stress disorder after myocardial infarction. *Clin Cardiol* 32(3), 125-129 (2009).
24. Whitehead Dl, Perkins-Porras L, Strike Pc, Steptoe A. Post-traumatic stress disorder in patients with cardiac disease: predicting vulnerability from emotional

- responses during admission for acute coronary syndromes. *Heart* 92(9), 1225-1229 (2006).
25. Seng Js, Clark Mk, Mccarthy Am, Ronis Dl. PTSD and physical comorbidity among women receiving Medicaid: results from service-use data. *J Trauma Stress* 19(1), 45-56 (2006).
 26. Villano Cl, Rosenblum A, Magura S, Fong C, Cleland C, Betzler Tf. Prevalence and correlates of posttraumatic stress disorder and chronic severe pain in psychiatric outpatients. *J Rehabil Res Dev* 44(2), 167-178 (2007).
 27. Mcwilliams La, Cox Bj, Enns Mw. Mood and anxiety disorders associated with chronic pain: an examination in a nationally representative sample. *Pain* 106(1-2), 127-133 (2003).
 28. 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* 47(10), 930-937 (2002).
 29. Otis Jd, Keane Tm, Kerns Rd. An examination of the relationship between chronic pain and post-traumatic stress disorder. *J Rehabil Res Dev* 40(5), 397-405 (2003).
 30. Roth Rs, Geisser Me, Bates R. The relation of post-traumatic stress symptoms to depression and pain in patients with accident-related chronic pain. *J Pain* 9(7), 588-596 (2008).
 31. Geisser Me, Roth Rs, Bachman Je, Eckert Ta. The relationship between symptoms of post-traumatic stress disorder and pain, affective disturbance and disability among patients with accident and non-accident related pain. *Pain* 66(2-3), 207-214 (1996).
 32. Bryant Ra, Marosszeky Je, Crooks J, Baguley Ij, Gurka Ja. Interaction of posttraumatic stress disorder and chronic pain following traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 14(6), 588-594 (1999).
 33. De Leeuw R, Bertoli E, Schmidt Je, Carlson Cr. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in orofacial pain patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99(5), 558-568 (2005).
 34. Bras M, Milunovic V, Boban M *et al.* Quality of life in Croatian Homeland war (1991-1995) veterans who suffer from post-traumatic stress disorder and chronic pain. *Health Qual Life Outcomes* 9, 56

35. Boscarino Ja. Diseases among men 20 years after exposure to severe stress: implications for clinical research and medical care. *Psychosom Med* 59(6), 605-614 (1997).
36. Kang Hk, Bullman Ta, Taylor Jw. Risk of selected cardiovascular diseases and posttraumatic stress disorder among former World War II prisoners of war. *Ann Epidemiol* 16(5), 381-386 (2006).
37. Kubzansky Ld, Koenen Kc, Spiro a, 3rd, Vokonas Ps, Sparrow D. Prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in the Normative Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 64(1), 109-116 (2007).
38. Buckley Tc, Mozley Sl, Bedard Ma, Dewulf Ac, Greif J. Preventive health behaviors, health-risk behaviors, physical morbidity, and health-related role functioning impairment in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 169(7), 536-540 (2004).
39. Cohen Be, Marmar Cr, Neylan Tc, Schiller Nb, Ali S, Whooley Ma. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry* 66(11), 1214-1220 (2009).
40. Falger Pr, Op Den Velde W, Hovens Je, Schouten Eg, De Groen Jh, Van Duijn H. Current posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease risk factors in Dutch Resistance veterans from World War II. *Psychother Psychosom* 57(4), 164-171 (1992).
41. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Mirshkarlo Hb, Budoff M, Yehuda R, Ebrahimi R. Post-traumatic stress disorder, coronary atherosclerosis, and mortality. *Am J Cardiol* 108(1), 29-33
42. Wagner D, Heinrichs M, Ehlert U. Prevalence of symptoms of posttraumatic stress disorder in German professional firefighters. *Am J Psychiatry* 155(12), 1727-1732 (1998).
43. Chung Mc, Berger Z, Rudd H. Coping with posttraumatic stress disorder and comorbidity after myocardial infarction. *Compr Psychiatry* 49(1), 55-64 (2008).
44. Ginzburg K, Solomon Z, Dekel R, Bleich A. Longitudinal study of acute stress disorder, posttraumatic stress disorder and dissociation following myocardial infarction. *J Nerv Ment Dis* 194(12), 945-950 (2006).

45. Jones Rc, Chung Mc, Berger Z, Campbell JI. Prevalence of post-traumatic stress disorder in patients with previous myocardial infarction consulting in general practice. *Br J Gen Pract* 57(543), 808-810 (2007).
46. Shemesh E, Rudnick A, Kaluski E *et al.* A prospective study of posttraumatic stress symptoms and nonadherence in survivors of a myocardial infarction (MI). *Gen Hosp Psychiatry* 23(4), 215-222 (2001).
47. Shemesh E, Yehuda R, Milo O *et al.* Posttraumatic stress, nonadherence, and adverse outcome in survivors of a myocardial infarction. *Psychosom Med* 66(4), 521-526 (2004).
48. Shemesh E, Koren-Michowitz M, Yehuda R *et al.* Symptoms of posttraumatic stress disorder in patients who have had a myocardial infarction. *Psychosomatics* 47(3), 231-239 (2006).
49. Doerfler La, Paraskos Ja, Piniarski L. Relationship of quality of life and perceived control with posttraumatic stress disorder symptoms 3 to 6 months after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 25(3), 166-172 (2005).
50. Von Kanel R, Hari R, Schmid Jp *et al.* Non-fatal cardiovascular outcome in patients with posttraumatic stress symptoms caused by myocardial infarction. *J Cardiol* 58(1), 61-68
51. Goodwin Rd, Fischer Me, Goldberg J. A twin study of post-traumatic stress disorder symptoms and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 176(10), 983-987 (2007).
52. Goodwin Rd, Pagura J, Cox B, Sareen J. Asthma and mental disorders in Canada: impact on functional impairment and mental health service use. *J Psychosom Res* 68(2), 165-173
53. Boscarino Ja. Posttraumatic stress disorder and physical illness: results from clinical and epidemiologic studies. *Ann N Y Acad Sci* 1032, 141-153 (2004).
54. Yehuda R, Southwick S, Giller El, Ma X, Mason Jw. Urinary catecholamine excretion and severity of PTSD symptoms in Vietnam combat veterans. *J Nerv Ment Dis* 180(5), 321-325 (1992).
55. Hayatbakhsh Mr, Najman Jm, Clavarino A, Bor W, Williams Gm, O'callaghan Mj. Association of psychiatric disorders, asthma and lung function in early adulthood. *J Asthma* 47(7), 786-791
56. Fagan J, Galea S, Ahern J, Bonner S, Vlahov D. Relationship of self-reported asthma severity and urgent health care utilization to psychological sequelae of

- the September 11, 2001 terrorist attacks on the World Trade Center among New York City area residents. *Psychosom Med* 65(6), 993-996 (2003).
57. Stuber MI, Meeske Ka, Krull Kr *et al.* Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood cancer. *Pediatrics* 125(5), e1124-1134
 58. Seitz Dc, Besier T, Debatin Km *et al.* Posttraumatic stress, depression and anxiety among adult long-term survivors of cancer in adolescence. *Eur J Cancer* 46(9), 1596-1606
 59. Goncalves V, Jayson G, Tarrier N. A longitudinal investigation of posttraumatic stress disorder in patients with ovarian cancer. *J Psychosom Res* 70(5), 422-431
 60. Dekeyser Ganz F, Raz H, Gothelf D, Yaniv I, Buchval I. Post-traumatic stress disorder in Israeli survivors of childhood cancer. *Oncol Nurs Forum* 37(2), 160-167
 61. Priscilla D, Hamidin A, Azhar Mz, Noorjan Ko, Salmiah Ms, Bahariah K. Assessment of depression and anxiety in haematological cancer patients and their relationship with quality of life. *East Asian Arch Psychiatry* 21(3), 108-114
 62. Geffen Db, Blaustein A, Amir Mc, Cohen Y. Post-traumatic stress disorder and quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma in Israel. *Leuk Lymphoma* 44(11), 1925-1929 (2003).
 63. Meeske Ka, Ruccione K, Globe Dr, Stuber MI. Posttraumatic stress, quality of life, and psychological distress in young adult survivors of childhood cancer. *Oncol Nurs Forum* 28(3), 481-489 (2001).
 64. Shelby Ra, Golden-Kreutz Dm, Andersen Bl. PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors. *J Trauma Stress* 21(2), 165-172 (2008).
 65. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Gennatas C, Galanos A, Vlahos L. How is sleep quality affected by the psychological and symptom distress of advanced cancer patients? *Palliat Med* 23(1), 46-53 (2009).
 66. Jacobsen Pb, Widows Mr, Hann Dm, Andrykowski Ma, Kronish Le, Fields Kk. Posttraumatic stress disorder symptoms after bone marrow transplantation for breast cancer. *Psychosom Med* 60(3), 366-371 (1998).
 67. Desai P, Ronson A. Stress spectrum disorders in oncology. *Curr Opin Oncol* 20(4), 378-385 (2008).

68. Thaker Ph, Lutgendorf Sk, Sood Ak. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 6(4), 430-433 (2007).
69. Antoni Mh, Lutgendorf Sk, Cole Sw *et al.* The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 6(3), 240-248 (2006).
70. Palesh O, Butler Ld, Koopman C, Giese-Davis J, Carlson R, Spiegel D. Stress history and breast cancer recurrence. *J Psychosom Res* 63(3), 233-239 (2007).
71. Dew Ma, Kormos Rl, Roth Lh, Murali S, Dimartini A, Griffith Bp. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 18(6), 549-562 (1999).
72. Favaro A, Gerosa G, Caforio Al *et al.* Posttraumatic stress disorder and depression in heart transplantation recipients: the relationship with outcome and adherence to medical treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 33(1), 1-7
73. Kollner V, Schade I, Maulhardt T, Maercker A, Joraschky P, Gulielmos V. Posttraumatic stress disorder and quality of life after heart or lung transplantation. *Transplant Proc* 34(6), 2192-2193 (2002).
74. Shemesh E, Lurie S, Stuber Ml *et al.* A pilot study of posttraumatic stress and nonadherence in pediatric liver transplant recipients. *Pediatrics* 105(2), E29 (2000).
75. Haustein Sv, Mcguire Bm, Eckhoff De *et al.* Impact of noncompliance and donor/recipient race matching on chronic liver rejection. *Transplant Proc* 34(5), 1497-1498 (2002).
76. Molmenti E, Mazariegos G, Bueno J *et al.* Noncompliance after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 31(1-2), 408 (1999).
77. Rothenhausler Hb, Ehrentraut S, Kapfhammer Hp *et al.* Psychiatric and psychosocial outcome of orthotopic liver transplantation. *Psychother Psychosom* 71(5), 285-297 (2002).
78. Schneiderman Ai, Braver Er, Kang Hk. Understanding sequelae of injury mechanisms and mild traumatic brain injury incurred during the conflicts in Iraq and Afghanistan: persistent postconcussive symptoms and posttraumatic stress disorder. *Am J Epidemiol* 167(12), 1446-1452 (2008).

79. Hoge Cw, Mcgurk D, Thomas JI, Cox AI, Engel Cc, Castro Ca. Mild traumatic brain injury in U.S. Soldiers returning from Iraq. *N Engl J Med* 358(5), 453-463 (2008).
80. Kennedy Je, Jaffee Ms, Leskin Ga, Stokes Jw, Leal Fo, Fitzpatrick Pj. Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury. *J Rehabil Res Dev* 44(7), 895-920 (2007).
81. Kasai K, Yamasue H, Gilbertson Mw, Shenton Me, Rauch Sl, Pitman Rk. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 63(6), 550-556 (2008).
82. Rauch Sl, Shin Lm, Phelps Ea. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry* 60(4), 376-382 (2006).
83. Simmons An, Paulus Mp, Thorp Sr, Matthews Sc, Norman Sb, Stein Mb. Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol Psychiatry* 64(8), 681-690 (2008).
84. Gasparetto El, Rueda Lopes Fc, Domingues Rc. Diffusion imaging in traumatic brain injury. *Neuroimaging Clin N Am* 21(1), 115-125, viii
85. Gilbertson Mw, Paulus La, Williston Sk *et al.* Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol* 115(3), 484-495 (2006).
86. Marx Bp, Doron-Lamarca S, Proctor Sp, Vasterling Jj. The influence of pre-deployment neurocognitive functioning on post-deployment PTSD symptom outcomes among Iraq-deployed Army soldiers. *J Int Neuropsychol Soc* 15(6), 840-852 (2009).
87. Aupperle Rl, Melrose Aj, Stein Mb, Paulus Mp. Executive function and PTSD: disengaging from trauma. *Neuropharmacology* 62(2), 686-694
88. Wilkinson Cw, Pagulayan Kf, Petrie Ec *et al.* High prevalence of chronic pituitary and target-organ hormone abnormalities after blast-related mild traumatic brain injury. *Front Neurol* 3, 11
89. Boscarino Ja. A prospective study of PTSD and early-age heart disease mortality among Vietnam veterans: implications for surveillance and prevention. *Psychosom Med* 70(6), 668-676 (2008).

90. Vasterling Jj, Schumm J, Proctor Sp, Gentry E, King Dw, King La. Posttraumatic stress disorder and health functioning in a non-treatment-seeking sample of Iraq war veterans: a prospective analysis. *J Rehabil Res Dev* 45(3), 347-358 (2008).
91. Bryant Ra. Disentangling mild traumatic brain injury and stress reactions. *N Engl J Med* 358(5), 525-527 (2008).
92. Elder Ga, Mitsis Em, Ahlers St, Cristian A. Blast-induced mild traumatic brain injury. *Psychiatr Clin North Am* 33(4), 757-781
93. Vasterling Jj, Verfaellie M, Sullivan Kd. Mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder in returning veterans: perspectives from cognitive neuroscience. *Clin Psychol Rev* 29(8), 674-684 (2009).
94. Marx Bp, Brailey K, Proctor Sp *et al.* Association of time since deployment, combat intensity, and posttraumatic stress symptoms with neuropsychological outcomes following Iraq war deployment. *Arch Gen Psychiatry* 66(9), 996-1004 (2009).
95. Sher L. The concept of post-traumatic mood disorder. *Med Hypotheses* 65(2), 205-210 (2005).
96. Chiu S, Niles Jk, Webber Mp *et al.* Evaluating risk factors and possible mediation effects in posttraumatic depression and posttraumatic stress disorder comorbidity. *Public Health Rep* 126(2), 201-209
97. Breslau N, Davis Gc, Andreski P, Peterson E. Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 48(3), 216-222 (1991).
98. Johnson Sl, Cuellar Ak, Ruggero C *et al.* Life events as predictors of mania and depression in bipolar I disorder. *J Abnorm Psychol* 117(2), 268-277 (2008).
99. Breslau N, Lucia Vc, Davis Gc. Partial PTSD versus full PTSD: an empirical examination of associated impairment. *Psychol Med* 34(7), 1205-1214 (2004).
100. Cloitre M. Effective psychotherapies for posttraumatic stress disorder: a review and critique. *CNS Spectr* 14(1 Suppl 1), 32-43 (2009).
101. Cloitre M, Stovall-Mcclough Kc, Miranda R, Chemtob Cm. Therapeutic alliance, negative mood regulation, and treatment outcome in child abuse-related posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol* 72(3), 411-416 (2004).

8 ANEXOS

DSM-IV-TR Criteria for PTSD

Criterion A: Stressor

The person has been exposed to a traumatic event in which both of the following have been present:

1. The person has experienced, witnessed, or been confronted with an event or events that involve actual or threatened death or serious injury, or a threat to the physical integrity of oneself or others.
2. The person's response involved intense fear, helplessness, or horror. Note: in children, it may be expressed instead by disorganized or agitated behavior.

Criterion B: Intrusive Recollection

The traumatic event is persistently re-experienced in at least one of the following ways:

1. Recurrent and intrusive distressing recollections of the event, including images, thoughts, or perceptions. Note: in young children, repetitive play may occur in which themes or aspects of the trauma are expressed.
2. Recurrent distressing dreams of the event. Note: in children, there may be frightening dreams without recognizable content
3. Acting or feeling as if the traumatic event were recurring (includes a sense of reliving the experience, illusions, hallucinations, and dissociative flashback episodes, including those that occur upon awakening or when intoxicated). Note: in children, trauma-specific reenactment may occur.
4. Intense psychological distress at exposure to internal or external cues that symbolize or resemble an aspect of the traumatic event.
5. Physiologic reactivity upon exposure to internal or external cues that symbolize or resemble an aspect of the traumatic event

Criterion C: Avoidant/Numbing

Persistent avoidance of stimuli associated with the trauma and numbing of general responsiveness (not present before the trauma), as indicated by at least three of the following:

1. Efforts to avoid thoughts, feelings, or conversations associated with the trauma
2. Efforts to avoid activities, places, or people that arouse recollections of the trauma
3. Inability to recall an important aspect of the trauma
4. Markedly diminished interest or participation in significant activities
5. Feeling of detachment or estrangement from others
6. Restricted range of affections (e.g., unable to have loving feelings)
7. Sense of foreshortened future (e.g., does not expect to have a career, marriage, children, or a normal life span)

Criterion D: Hyper-arousal

Persistent symptoms of increasing arousal (not present before the trauma), indicated by at least two of the following:

1. Difficulty falling or staying asleep
2. Irritability or outbursts of anger
3. Difficulty concentrating
4. Hyper-vigilance
5. Exaggerated startled response

Criterion E: Duration

Duration of the disturbance (symptoms in B, C, and D) is more than one month.

Criterion F: Functional Significance

The disturbance causes clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

Specify if:

Acute: If duration of symptoms is less than three months

Chronic: if duration of symptoms is three months or more

Specify If:

With or Without delay onset: Onset of symptoms at least six months after the stressor

Font: *Association Ap. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Text rev. Washington, DC (2000).*

Figura 1

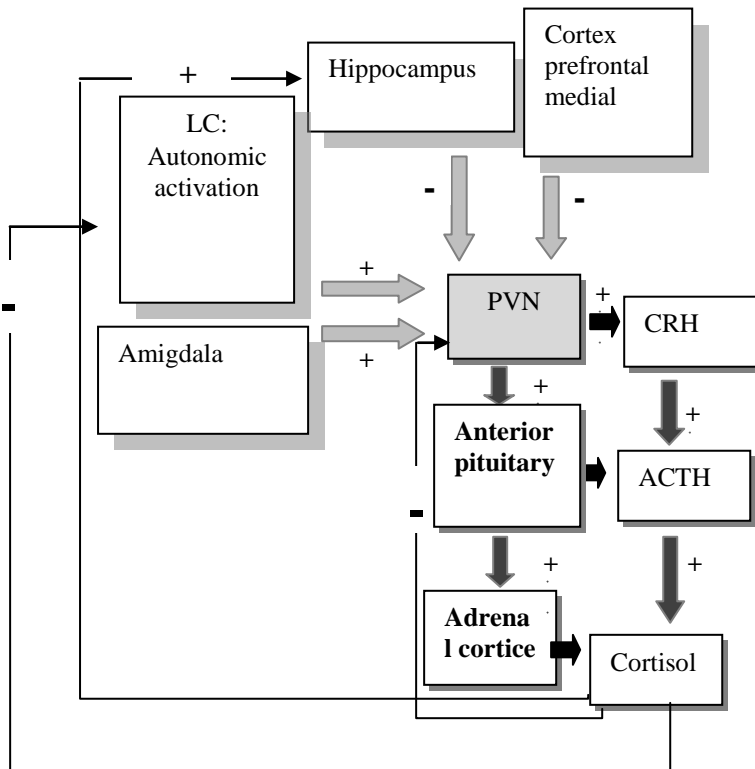


Figure 2: HPA Axis Stress Response. Brain structures sensitive to danger situations connect with the hypothalamus through the PVN, which stimulates the HPA axis stress response and consequently promotes the release of cortisol. This in turn self regulates the Axis activation by feedback mechanism.

Abbreviations: *HPA axis*, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*; *LC*, *Locus coeruleus*; *CRH*, *corticotropin-releasing hormone*; *ACTH*, *release of adrenocorticotropin*; *PVN*, *paraventricular nucleus*; (+), *activation*; (-), *inhibition*.

