

Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Eliane de Paula Mendonça

**Transtornos por uso de álcool:** adversidades na infância, comorbidades psiquiátricas e comportamento suicida

Rio de Janeiro

2019

Eliane de Paula Mendonça

**Transtornos por uso de álcool: adversidades na infância, comorbidades psiquiátricas e comportamento suicida**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Orientador: Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Carmen Moldes Viana.

Rio de Janeiro

2019

Título do trabalho em inglês: Alcohol use disorders: childhood adversities, psychiatric comorbidities and suicidal behavior.

O presente trabalho foi realizado com apoio de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) - Código de Financiamento 001.

M539t Mendonça, Eliane de Paula.  
Transtornos por uso de álcool: adversidades na infância, comorbidades psiquiátricas e comportamento suicida / Eliane de Paula Mendonça. -- 2019.  
103 f. : il.

Orientador: Evandro da Silva Freire Coutinho.  
Coorientadora: Maria Carmen Moldes Viana.  
Tese (Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, Rio de Janeiro, 2019.  
Bibliografia: f. 86-95.

1. Transtornos Relacionados ao Uso de Álcool. 2. Comportamento Autodestrutivo. 3. Tentativa de Suicídio. 4. Transtornos Mentais. 5. Experiências Adversas da Infância. I. Título.

CDD 362.2

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Rede de Bibliotecas da Fiocruz com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecário responsável pela elaboração da ficha catalográfica: Cláudia Menezes Freitas - CRB-7-5348  
Biblioteca de Saúde Pública

Eliane de Paula Mendonça

**Transtornos por uso de álcool:** adversidades na infância, comorbidades psiquiátricas e comportamento suicida

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Geral.

Aprovada em: 27 de julho de 2019.

Banca Examinadora

Prof.<sup>a</sup> Dra. Liz Maria de Almeida  
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Coordenação de prevenção e vigilância

Prof.<sup>a</sup> Dra. Sandra Lúcia Correia Lima Fortes  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Faculdade de Ciências Médicas

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof. Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho (Orientador)  
Universidade do Estado do Rio de Janeiro - Instituto de Medicina Social

Rio de Janeiro

2019

Ao meu filho, Sapito, com todo meu amor.

## AGRADECIMENTOS

Ao Evandro da Silva Freire Coutinho, pela disponibilidade, atenção, paciência, dedicação e, principalmente, pela serenidade na condução de sua orientação. Professor e orientador padrão-ouro, por você tenho a mais profunda admiração.

À Maria Carmen Moldes Viana por compartilhar sua pesquisa, pelo bom humor, por todo apoio e ajuda prestada.

A todos os meus professores pelo conhecimento transmitido, pois foram fundamentais para a minha formação.

À minha família.

Ao Caio Sequeira Machado, por todo apoio e compreensão enquanto estivemos juntos.

Ao Caio Sequeira Machado Filho, Sapito, minha maior fonte de motivação e inspiração. Meu querido filho, mamãe te ama incondicionalmente e infinitamente.

Aos colegas de turma, em especial à Tatiana de Jesus Pereira Pinto. Essa jornada foi muito mais divertida por ter sido com você.

## RESUMO

Os transtornos por uso de álcool (TA) são altamente prevalentes na população brasileira e responsáveis por inúmeros desfechos negativos de saúde, tanto físicos quanto mentais. Associações positivas entre adversidades no período da infância (sigla em inglês *ACE* – *Adverse Childhood Experiences*) e o TA são facilmente encontradas na literatura. No entanto, estudos que avaliem o papel de tais adversidades na comorbidade com o TA, e, das comorbidades com TA e o comportamento suicida são escassos. O presente trabalho teve como objetivo estudar os TA no que diz respeito à presença de comorbidades psiquiátricas, o comportamento suicida e à exposição a *ACE*. Esta tese traz dois artigos científicos que fazem parte do *São Paulo MegaCity*, um inquérito epidemiológico realizado entre 2005 e 2007 que avaliou a morbidade psiquiátrica da população geral não institucionalizada, com 18 anos ou mais, residente na região metropolitana de São Paulo, São Paulo, Brasil (N=5.037). No primeiro artigo descreveu-se o perfil de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA, e, investigou-se o risco de comportamentos suicidas associado à tais comorbidades. O segundo artigo destinou-se a descrever o perfil de *ACE* em indivíduos com TA e avaliar seu impacto sobre a presença de comorbidades psiquiátricas. As análises estatísticas foram conduzidas utilizando rotinas para desenho amostral complexo. Aproximadamente metade daqueles com abuso e três quartos daqueles com dependência de álcool apresentaram algum outro transtorno psiquiátrico ao longo da vida. Quanto maior o número de comorbidades psiquiátricas com TA, maior foi o risco de o indivíduo apresentar ideação, planejamento e/ou tentativa suicidas, e, quanto mais *ACE*, maior foi o risco de o indivíduo apresentar algum transtorno comórbido com TA ao longo da vida. Por fim, foram encontradas associações positivas entre *ACE* específicas com transtornos de ansiedade e humor em comorbidade com TA na vida adulta. A prevalência mais elevada de comportamentos suicidas entre os indivíduos com TA em comorbidade traz um alerta para os profissionais de saúde, bem como para gestores e formadores de políticas públicas acerca do maior risco de suicídio desta população. Em paralelo, espera-se que intervenções direcionadas à prevenção das adversidades no período da infância ajude a reduzir uma gama de transtornos psiquiátricos na vida adulta, sejam estes isolados ou em comorbidade. Além disso, intervenções específicas devem ser direcionadas para aqueles que já sofreram tais adversidades com o intuito de diminuir suas consequências psicológicas e comportamentais na vida adulta.

Palavras-chave: transtorno por uso álcool; abuso; dependência; morbidade psiquiátrica; comorbidades; comportamento suicida; adversidades na infância.

## ABSTRACT

Alcohol use disorders (AUD) are highly prevalent in the Brazilian population and they are responsible for numerous negative health outcomes, both physical and psychological. Psychiatric comorbidities are frequent among those with alcohol abuse/dependence and are associated with worsened prognostic and treatment response. Also, positive associations between adverse childhood experiences (ACE) and AUD are easily found in the literature. However, studies focused to evaluate the role of such adversities on AUD comorbidity, and, AUD comorbidity on suicidality are scarce. The present work aimed to study AUD regarding the presence of AUD comorbidity, suicidal behavior and the exposure of ACE. This thesis brings two scientific studies that are part of an epidemiological survey called “*São Paulo MegaCity*”, conducted between 2005-2007 that evaluated the psychiatric morbidity of the non-institutionalized general population, with 18 years or more, living in the metropolitan region of São Paulo, São Paulo, Brazil (N=5,037). The first paper described the psychiatric morbidity in individuals with AUD and investigated the risk of suicidal behavior associated with AUD comorbidities. The second study described the types of ACE present in AUD and evaluated its impact on AUD comorbidity. All statistical analyses were conducted using routines for complex sampling design. The prevalence of AUD comorbidity was high among individuals with an AUD: nearly half of those with alcohol abuse and three quarters of those with alcohol dependence showed another psychiatric disorder across the lifespan. The higher the number of AUD comorbidities, the higher the risk of suicidal behavior (ideation, planning and attempt), and, also, the higher the number of ACE, the higher the risk of having an AUD comorbidity. Last but not least, positive associations were found between specific types of ACE with both anxiety and humor AUD comorbidity. The higher prevalence of suicidal behavior found among individuals with AUD comorbidity brings an alert for health care professionals and police makers for this population at greater risk of suicide. Furthermore, it is expected that interventions directed to prevent ACE may help to reduce a range of comorbid and isolated psychiatric disorders in adulthood. Also, specific interventions must be directed for those who already suffered from ACE, aiming to reduce the negative psychological and behavioral maladjustments in later life.

Keywords: alcohol use disorder; AUD; abuse; dependence; psychiatric morbidity; comorbidity; suicidal behavior; adverse childhood experiences; ACE.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 -	Variáveis sociodemográficas. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC....	32
Quadro 2 -	Transtornos Mentais diagnosticados segundo critério DSM-IV. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC.....	33
Quadro 3 -	Comportamentos suicidas diagnosticados segundo critério DSM- IV. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC.....	33
Quadro 4 -	Adversidades no período da infância: WMH-CIDI do estudo SPMC.....	34
Figura 1a -	Modelo teórico 1 das relações entre comorbidades psiquiátricas e o comportamento suicida.....	36
Figura 1b -	Modelo teórico 2 das relações entre comorbidades psiquiátricas e o comportamento suicida.....	37
Figura 2a -	Modelo teórico 1 das relações entre adversidades no período da infância e os TA.....	39
Figura 2b -	Modelo teórico 2 das relações entre adversidades no período da infância e os TA.....	39
Artigo 2		
Figure 1 -	Schematic representation of the sample – Number of cases with the outcome variable.....	71

## LISTA DE TABELAS

Artigo 1		
Table 1 -	Sociodemographic characteristics in the São Paulo Megacity Mental Health Survey total sample, by AUD. (N=5,037).....	51
Table 2 -	Lifetime prevalence of DSM-VI WMH-CIDI disorders, by AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037).....	52
Table 3 -	Onset of comorbidities according to AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037).....	53
Table 4 -	Associations between number of comorbidities and suicidal behavior among respondents with AUD, with crude and adjusted models. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037).....	54
Table 5 -	Prevalence of suicidal behaviors among respondents with AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (n=5,037).....	55
Artigo 2		
Table 1 -	Sociodemographic characteristics of the participants of São Paulo Megacity Mental Health Survey, by AUD (N= 5,037).....	72
Table 2 -	Weighted-prevalence of childhood adversities in the total sample, by AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037).....	73
Table 3 -	Proportion and adjusted OR for any psychiatric comorbidity among individuals with alcohol use disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).....	74
Table 4 -	Associations between the number of childhood adversities and lifetime psychiatric comorbidity among individuals with AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).....	75
Table 5 -	Proportion and adjusted OR for comorbidity with anxiety, mood and substance use disorders among individuals with alcohol use disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).....	76

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Adverse Childhood Experience
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
CA	Childhood Adversity
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
FAPESP	Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GAD	Generalized Anxiety Disorder
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
OCD	Obsessive-Compulsive Disorder
OMS	Organização Mundial de Saúde
PTSD	Post-Traumatic Stress Disorder
RDC	Research Diagnostic Criteria
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
SC	Setor Censitário
SPMC	São Paulo MegaCity
STATA	Stata Data Analysis and Statistical Software
TA	Transtornos por uso de Álcool
TCLE	Termo Consentimento Livre e Esclarecido
TEPT	Transtorno do Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo-Compulsivo
UPA	Unidade Primária de Amostragem
WHO	World Health Organization
WMHS	World Mental Health Survey

..

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	25
<b>3</b>	<b>HIPÓTESES</b> .....	26
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	27
4.1	OBJETIVO GERAL.....	27
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	27
<b>5</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	28
5.1	DESENHO DO ESTUDO ORIGINAL E FONTE DE DADOS.....	28
<b>5.1.1</b>	<b>Desenho amostral</b> .....	28
<b>5.1.2</b>	<b>Coleta de dados</b> .....	29
<b>5.1.3</b>	<b>Trabalho de campo</b> .....	30
<b>5.1.4</b>	<b>Controle de qualidade</b> .....	30
5.2	VARIÁVEIS E INSTRUMENTOS.....	31
5.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	35
<b>5.3.1</b>	<b>Transtornos por uso de álcool (TA) e comorbidades psiquiátricas</b> .....	35
<b>5.3.2</b>	<b>Temporalidade dos diagnósticos</b> .....	35
<b>5.3.3</b>	<b>Comorbidades psiquiátricas com TA e comportamento suicida</b> .....	35
<b>5.3.4</b>	<b>Adversidades no período da infância e TA</b> .....	37
5.4	ASPECTOS ÉTICOS.....	40
<b>6</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	41
6.1	ARTIGO 1 - PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN ALCOHOL USE DISORDERS AND SUICIDALITY: RESULTS FROM THE GENERAL POPULATION OF THE METROPOLITAN AREA OF SÃO PAULO, BRAZIL.....	41
6.2	ARTIGO 2 - CHILDHOOD ADVERSITIES AND ALCOHOL USE DISORDERS PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN THE GENERAL POPULATION OF SÃO PAULO METROPOLITAN AREA, BRAZIL.....	60
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	84
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	86
	<b>APÊNDICE A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL</b>	

<b>DAS CLÍNICAS.....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE B – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA</b>	
<b>DA ENSP.....</b>	<b>98</b>

## APRESENTAÇÃO

A presente tese de doutorado – Transtornos por uso de álcool: adversidades na infância, comorbidades psiquiátricas e comportamento suicida – é composta de dois estudos apresentados em forma de artigo científico: (i) “Psychiatric comorbidity in alcohol use disorders and suicidality: Results from the General Population of the Metropolitan Area of São Paulo, Brazil” e (ii) “Childhood adversities and alcohol use disorders psychiatric comorbidity in the General Population of São Paulo Metropolitan Area, Brazil”. O primeiro artigo estimou a prevalência de comorbidades psiquiátricas nos transtornos por uso de álcool (TA), observando sua sequência temporal e avaliou o impacto de tais comorbidades no comportamento suicida em indivíduos que apresentavam TA com e sem comorbidade. Por sua vez, o segundo artigo descreveu o perfil de adversidades no período da infância em indivíduos com TA e investigou o papel de tais adversidades na ocorrência de comorbidades psiquiátricas.

Para apresentar a proposta de estudo e seus resultados, este documento está organizado em sete seções. A primeira seção (INTRODUÇÃO) traz uma breve revisão da literatura sobre o tema do e define o TA, mostra suas principais consequências negativas relacionadas à saúde, aborda questões referentes às comorbidades psiquiátricas, ao comportamento suicida e as adversidades no período da infância e o TA.

Em seguida, as seções 2, 3 e 4 trazem as justificativas, hipóteses e objetivos dessa tese, respectivamente. A quinta seção desta tese (MATERIAL E MÉTODOS) traz informações sobre os aspectos metodológicos referentes aos dois trabalhos que deram origem a esse documento, com o intuito de fornecer ao leitor um maior detalhamento sobre as atividades que antecederam a análise e a interpretação dos dados. A sexta seção (RESULTADOS) contempla os produtos dessa tese: dois artigos científicos originais, em inglês, em vias de submissão para publicação. A sétima e última seção (CONCLUSÃO) dispõe sobre as considerações finais do projeto. Tendo como base os objetivos propostos, ela contextualiza e sintetiza o impacto potencial dos achados para a diminuição da morbimortalidade por TA e identifica novos rumos de pesquisa relacionados ao tema.

Por fim, as referências bibliográficas consultadas para a elaboração desta tese, padronizadas no formato da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), assim como os apêndices encontram-se ao final do documento.

## 1. INTRODUÇÃO

Os Transtornos por Uso de Álcool (TA) incluem o abuso e a dependência e são definidos de acordo com a ocorrência repetida de problemas decorrentes de seu consumo que levam a prejuízos e/ou sofrimento clínico significativos para o indivíduo, cuja gravidade varia de acordo com o número e a intensidade dos sintomas apresentados.

De acordo com a versão mais recente do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, o DSM-V, o abuso de álcool é definido como o uso recorrente da substância que resulta em prejuízo nas esferas interpessoal, social e profissional do indivíduo. Seu diagnóstico envolve a presença de risco da integridade física ou de problemas jurídicos, e, uso continuado do álcool apesar dos riscos mencionados (DSM-V). Está ainda presente o critério de “fissura”, que é o desejo intenso do consumo onde há procura compulsiva da substância. Já a dependência de álcool é caracterizada por três ou mais dos seguintes sintomas em um período de 12 meses: (i) tolerância, definida pela necessidade de aumentar a dose para manter o mesmo efeito e/ou a diminuição do efeito com o uso continuado da mesma dose, (ii) abstinência, onde há o aparecimento de uma síndrome característica após a suspensão ou redução da dose que pode ser revertida pela ingestão do álcool ou diminuída por substâncias de ação semelhante (ex. benzodiazepínicos), (iii) ingestão de doses mais elevadas ou por períodos mais prolongados do que os pretendidos pelo indivíduo, (iv) tentativas sem sucesso ou nenhum desejo de reduzir ou controlar o uso da substância, (v) desperdiçar tempo considerável na procura por consumir o álcool ou na recuperação de seus efeitos, (vi) prejuízo de atividades sociais, profissionais e recreativas, e (vii) uso continuado apesar da consciência dos problemas relacionados ao seu consumo.

Os dados analisados nesta tese foram coletados entre 2005 e 2007, onde a versão vigente do DSM era a IV (DSM-IV). O transtorno por uso de substâncias somou os antigos critérios para abuso e dependência conservando-os com mínimas alterações: a exclusão de “problemas legais recorrentes relacionados à substância” e inclusão de “fissura” ou “um forte desejo ou impulso de usar uma substância”. A gravidade do quadro passou a ser classificada de acordo com o número de critérios preenchidos: dois ou três critérios indicam um transtorno leve, quatro ou cinco indicam um distúrbio moderado e seis ou mais critérios indicam um transtorno grave. O Quadro I traz um comparativo entre os critérios diagnósticos dos TA conforme apresentado nas versões IV e V do Manual Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV; DSM-V).

Quadro 1: Comparação dos critérios diagnósticos: DMS-IV e DSM-V.

DSM - IV		DSM - V	
<b>ABUSO</b> 1 ou mais sintomas, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses	Uso recorrente da substância resultando em um fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (por ex., repetidas ausências ou fraco desempenho ocupacional relacionados ao uso da escola relacionadas a substância; negligência dos filhos ou dos afazeres domésticos).	1	O álcool é frequentemente consumido em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido (critério 7 do DSM - IV).
	Uso recorrente da substância em situações nas quais isto representa perigo físico (por ex., dirigir um veículo ou operar uma máquina quando prejudicado pelo uso da substância).	2	Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso de álcool (critério 8 do DSM - IV)
	Problemas legais recorrentes relacionados à substância (por ex., detenções por conduta desordeira relacionada a substância); <b>** Excluído no DSM - 5**</b>	3	Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção do álcool, na utilização do álcool ou na recuperação de seus efeitos (critério 9 do DSM - IV)
	Uso continuado da substância, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos da substância (por ex., discussões como cônjuge acerca das consequências da intoxicação, lutas corporais).	4	Fissura, desejo intenso ou urgência em consumir álcool ("craving"). <b>** novo critério**</b>
<b>DEPENDÊNCIA</b> 3 ou mais sintomas, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses	Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos: a) uma necessidade de quantidades progressivamente maiores da substância para adquirir a intoxicação ou efeito desejado; b) acentuada redução do efeito com o uso continuada da mesma quantidade de substância.	5	Uso recorrente de álcool resultando em fracasso em cumprir obrigações importantes relativas a seu papel no trabalho, na escola ou em casa (critério 1 do DSM - IV).
	Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos: a) síndrome de abstinência caracterizada para uma substância (consultar os critérios A e B dos conjuntos de critérios para Abstinência das substâncias específicas); b) a mesma substância (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência.	6	O uso de álcool continua, apesar de problemas sociais ou interpessoais persistentes ou recorrentes causados ou exacerbados pelos efeitos do álcool (critério 4 do DSM-IV).
	A substância é frequentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido.	7	Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do álcool (critério 10 do DSM-IV)
	Existe um desejo persistente ou esforços malsucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da substância.	8	Uso de álcool recorrente de situações nas quais isto representa perigo físico (critério 2 do DSM-IV)
	Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da substância (por ex., consultas a múltiplos médicos ou fazer longas viagens de automóvel), na utilização da substância (por ex., fumar em grupo) ou na recuperação de seus efeitos.	9	O uso de álcool continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pelo álcool (critério 11 do DSM-IV)
	Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da substância.	10	Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos: a) necessidades de quantidades progressivamente maiores de álcool para adquirir a intoxicação ou efeito desejado; b) acentuada redução do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de álcool (critério 5 do DSM-IV).
	O uso da substância continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela substância (por ex., uso atual da cocaína, embora o indivíduo reconheça que sua depressão é induzida por ela, ou consumo continuado de bebidas alcoólicas, embora o indivíduo reconheça que uma úlcera piorou pelo consumo do álcool).	11	Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos: a) síndrome de abstinência característica para a substância (consultar os Critérios A e B dos conjuntos de critérios para Abstinência do álcool); b) o álcool (ou na substância estreitamente relacionada, como benzodiazepínicos) é consumido para aliviar ou evitar sintomas de abstinência (Critério 6 do DSM-IV)
		<b>TRANSTORNO RELACIONADO AO USO DE ALCÓOL</b> 2 ou mais sintomas, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses. A gravidade do transtorno baseia-se na quantidade de sintomas apresentados. <b>Leve:</b> 2 a 3 sintomas <b>Moderada:</b> 4 a 5 sintomas <b>Grave:</b> 6 ou mais sintomas	

Fonte: DMS-IV e DSM-V.



A prevalência dos transtornos por uso de álcool (TA) é alta no Brasil e no mundo. O segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), realizado em 2012, estimou que metade da população brasileira é abstinência, 32% bebe moderadamente e 16% consome álcool em quantidades nocivas (6 ou mais doses por ocasião) (“INPAD, LENAD”). Aproximadamente 2 em cada 10 bebedores apresentou critérios para abuso ou dependência de álcool, equivalente à 11,7 milhões de pessoas no país. O levantamento estimou que 6,8% da população é dependente do álcool (10,5% dos homens e 3,6% das mulheres). Entre o primeiro levantamento que foi realizado em 2006 e o segundo, observou-se um aumento do uso nocivo do álcool (especialmente entre as mulheres) e uma diminuição no comportamento de beber e dirigir atribuído às mudanças na legislação relacionada aos limites permitidos de álcool no sangue neste período. Também foi estimado que 6% dos brasileiros sofreram violência doméstica no ano anterior e que, em metade desses casos, o(a) parceiro(a) que praticou a violência havia bebido (“INPAD, LENAD”).

Um inquérito epidemiológico conduzido entre 2007 e 2008 com uma amostra probabilística representativa dos residentes entre 15 e 75 anos de idade das cidades de São Paulo (SP) e Rio de Janeiro (RJ) (N=3.744) encontrou uma prevalência do abuso de álcool de 8,1% (6,8-9,5) e 9,4% (7,5-11,2) e de dependência álcool de 5,8% (4,7-7,0) e 6,2% (4,7-7,7) para as cidades de SP e RJ, respectivamente (RIBEIRO et al., 2013).

Estimativas fornecidas pela OMS em 2004 mostraram prevalências dos TA semelhantes no Brasil (8,7%) e em outros países latino-americanos, como Chile (8,1%), Argentina (8,4%), Venezuela (8,9%), Peru (9,0%) e Uruguai (9,5%) (OMS, 2004). As maiores taxas de prevalência foram encontradas na Europa Oriental, com a mais alta na Federação Russa (18,9%) (OMS, 2004).

Dentre os fatores de risco associados aos transtornos por uso de álcool (TA) encontram-se, entre outros: ser do sexo masculino, baixo nível socioeconômico, baixa escolaridade, tabagismo, transtornos psiquiátricos, estresse relacionado ao trabalho e adversidades no período da infância (ANDA et al., 2002; CUNHA; GIATTI; ASSUNÇÃO, 2016; DUBE et al., 2002; WIENER et al., 2018).

Hensing e colaboradores dividiram as consequências negativas do uso e abuso de álcool em três grupos principais: (i) Aumento do risco de lesões durante atividades de lazer e laborais, e, de diversos problemas sociais; (ii) Aumento do risco de dependência de álcool, seja por predisposição biológica/psicológica do indivíduo ou por adversidades no período da infância ou na vida adulta. Por exemplo, uma pessoa que tenha poucos fatores de risco biológicos, psicológicos ou sociais pode ainda assim perder o controle do consumo de álcool em crises agudas e

desenvolver o abuso ou a dependência dessa substância. (iii) Consequências bioquímicas e tóxicas do álcool, que provocam desfechos negativos de saúde e aumento do risco de várias doenças, tanto físicas quanto mentais (HENSING, 2012). Observa-se que a força dessas associações varia de acordo com o padrão de consumo da substância. Por exemplo, o uso de álcool até o ponto de intoxicação traz mais consequências negativas para a saúde e associa-se a um pior prognóstico, quando comparado ao alto consumo de bebidas alcoólicas espaçado em diferentes ocasiões (HENSING, 2012).

O consumo excessivo de álcool e os TA associam-se a diversos problemas sociais e de saúde, e sua contribuição para a carga global de doenças é substancial (GBD 2016, 2018; MATHERS; LONCAR, 2015; REHM et al., 2003). Dentre os desfechos negativos de saúde associados ao consumo excessivo de álcool e do TA incluem-se, não somente: neoplasias (orofaríngeas, de laringe, esofágicas, hepáticas, de mama, cólon e reto), diabetes mellitus, doenças cardiovasculares (hipertensão, doença isquêmica do coração, cardiomiopatia alcoólica, arritmia cardíaca, doença cerebrovascular, acidentes vasculares isquêmicos e hemorrágicos, varizes esofágicas), doenças do aparelho digestivo (gastrite alcoólica, cirrose hepática, colelitíase, pancreatite aguda, pancreatite crônica induzida pelo álcool), doenças de pele como psoríase, condições decorrentes do uso materno no período perinatal (baixo peso ao nascer e parto prematuro, síndrome alcoólica fetal), ferimentos não intencionais (acidentes envolvendo veículos automotivos, intoxicação, uso de drogas ilícitas, quedas, incêndios, afogamentos, outros), ferimentos intencionais (suicídio, intoxicação intencional por exposição ao álcool, homicídio, outros ferimentos) e condições neuropsiquiátricas (transtornos mentais e comportamentais, degeneração do sistema nervoso, epilepsia, polineuropatia alcoólica) (REHM; TAYLOR; ROOM, 2006).

A primeira versão do Levantamento Nacional de Álcool e Drogas (LENAD), estimou que aproximadamente 90% das mortes associadas ao uso de drogas no Brasil são devidas ao uso de álcool. Cerca de 30% desses óbitos ocorreram na faixa de 40-49 anos, seguida das de 50-59 anos e 30-39 anos com 20% cada (“INPAD, LENAD”).

Um estudo derivado do projeto *Global Burden of Disease* (GBD) estimou que em 2004, 3,8% do total de óbitos no mundo (6,3% dos homens e 1,1% das mulheres) e 5,3% daqueles com menos de 60 anos (7,9% dos homens e 1,9% das mulheres) são atribuíveis à exposição ao álcool. Estimou-se também que 4,6% (7,6% para os homens e 1,4% para as mulheres) dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) foram devidos a este mesmo fator de risco (REHM et al., 2009). As lesões não intencionais contribuíram mais para a mortalidade atribuível ao álcool, ao passo que as doenças neuropsiquiátricas contribuíram mais para a carga global de doenças (REHM et al., 2003). O álcool foi responsável por cerca de 36% de todos os

DALYs por doenças neuropsiquiátricas em comparação com 5,4% das causas de morte por transtornos mentais (REHM et al., 2009). O estudo sugeriu que esse efeito se deve principalmente aos transtornos por uso de álcool, por causarem grande morbidade, mas mortalidade menor quando comparados às doenças crônicas não psiquiátricas. Por sua vez, o GBD de 2016 estimou que os transtornos por uso de álcool foram os mais frequentes entre os transtornos por uso de substâncias, com incremento na prevalência de 44,2% entre os anos de 1990 e 2016 (46,2% entre homens e 39,6% entre mulheres) (GBD 2016, 2018). Estimou-se também que 4,2% do total de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade (DALYs) foram devidos à exposição ao álcool e que este fator de risco representou cerca de três quartos (76%) dos DALYs atribuíveis ao uso de substâncias. Dentre os fatores que mais contribuíram para os DALYs atribuíveis ao álcool, encontram-se ferimentos, doenças cardiovasculares e cânceres (GBD 2016, 2018).

Além dos óbitos precoces, as aposentadorias por invalidez devido à dependência do álcool destacam-se como um fator importante que impacta negativamente o número de indivíduos em faixas etárias produtivas (LARAMÉE et al., 2013). Brites e colaboradores acompanharam uma coorte de servidores de uma universidade federal do Rio de Janeiro entre 2002 e 2005 (N=553) e encontraram que 9% das aposentadorias por invalidez foram devidas à dependência de álcool (BRITES et al., 2014).

Assim, o uso abusivo de álcool e o TA figuram como importantes contribuintes para a carga global de doenças e destacam-se como uma das principais causas evitáveis de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Políticas públicas devem ser ampliadas visando a prevenção e a redução dos danos causados pelo seu consumo e pelos transtornos relacionados ao seu abuso.

O TA frequentemente coocorre (i.e. é comórbido) com outros transtornos psiquiátricos (BOSCHLOO et al., 2011, 2012; LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY, 2001; PRIOR et al., 2016; REGIER et al., 1990b; ROSS, 1995). Aproximadamente metade dos indivíduos com histórico de abuso ou dependência de álcool apresenta outros transtornos mentais ao longo da vida, sendo os mais frequentes os ansiosos e depressivos (KESSLER et al., 1996; ROSS, 1995; SCHULENBERG et al., 1997; WU et al., 1999).

Diversos estudos de base populacional mostram que indivíduos com transtornos ansiosos ou depressivos têm de 2 a 3 vezes mais chance de ter TA quando comparados a indivíduos sem esse transtorno (BURNS; TEESSON, 2002; DE GRAAF et al., 2003; HASIN et al., 2007; MERIKANGAS et al., 1998; PIRKOLA et al., 2005). Boschlo e colaboradores analisaram dados da linha de base do estudo NESDA para estudar a comorbidade com TA (N=2.329 casos: indivíduos com transtornos ansiosos e/ou de humor, e N= 652 controles saudáveis)

(BOSCHLOO et al., 2011). Eles encontraram uma prevalência de 20,3% de dependência de álcool entre aqueles com transtornos ansiosos/de humor comparados a 5,5% entre controles. Em contraste, a prevalência do abuso de álcool foi similar nesses dois grupos ( $\pm 12\%$ ). Ser do sexo masculino, algumas situações de vulnerabilidade (ex. ter histórico familiar de dependência de álcool e/ou de transtornos ansiosos e depressivos, ser solteiro, ter sido exposto a adversidades na infância), fatores relacionados a adicção (tabagismo e uso de drogas ilícitas) foram apontados como importantes fatores de risco para a comorbidade com dependência de álcool (BOSCHLOO et al., 2011).

Um inquérito epidemiológico de base populacional conduzido nos Estados Unidos (N=43.093) encontrou que dos adultos procurando tratamento para o TA, 40,7% e 33,3% foram diagnosticados com pelo menos um transtorno comórbido de humor e ansiedade, respectivamente (GRANT et al., 2004).

Essa elevada comorbidade psiquiátrica presente no TA associa-se a maior probabilidade de uso de serviços, piores prognóstico e resposta aos tratamentos e a um maior risco de comportamentos suicidas não fatais e suicídio. (OLFSON et al., 2016; REGIER et al., 1990a; ROSS, 1995; RUGGLES et al., 2016; WU et al., 1999) Portanto, ela é responsável não somente por um grande sofrimento de seus portadores, mas também por uma pesada carga econômica para a sociedade, como por exemplo, devido à maior utilização dos serviços de saúde e pela diminuição da capacidade laboral desses indivíduos. (FALK; YI; HILTON, 2008; REHM et al., 2009)

A sequência temporal entre o TA e a ocorrência de comorbidades psiquiátricas tem sido avaliada em estudos epidemiológicos com a finalidade de melhor esclarecer os fatores subjacentes a este fenômeno. Ao passo que o TA secundário (i.e. aquele que sucede a comorbidade) pode surgir devido ao consumo excessivo e crônico de bebidas alcoólicas como uma maneira de lidar com sintomas de ansiedade e/ou depressivos (BOLTON et al., 2006; BOLTON; ROBINSON; SAREEN, 2009), os transtornos depressivos e ansiosos podem aparecer como uma consequência do TA primário (i.e. aquele que antecede à comorbidade) (FALK; YI; HILTON, 2008). Adicionalmente, é proposto que tanto o TA quanto as comorbidades não estejam relacionados inicialmente, mas que exacerbem os efeitos um do outro, ou, também, que um terceiro fator externo leve aos dois (LEHMAN; MYERS; CORTY, 1989).

Apesar da bidirecionalidade da relação entre TA e comorbidades psiquiátricas, observa-se com maior frequência o TA secundário às fobias e primário aos demais transtornos ansiosos (CHRISTIE et al., 1988; FALK; YI; HILTON, 2008; KESSLER et al., 2005). A relação entre problemas com uso de álcool e a depressão tem sido proposta como um processo cíclico

(BELLOS et al., 2013; GRANT et al., 2004; WATTS, 2008). Ou seja, tanto o uso abusivo de álcool pode causar a depressão quanto a depressão pode desencadear o uso abusivo de álcool e, conseqüentemente o TA. Indivíduos com transtornos de humor frequentemente recorrem ao uso de álcool em busca de prazer e desinibição ou para reduzir os sintomas emocionais, comportamentais e cognitivos da depressão (WATTS, 2008). Entretanto, o estado de intoxicação induzida pelo abuso de álcool pode aumentar a impulsividade e promover pensamentos e sentimentos de desesperança e tristeza, agravando os sintomas depressivos (WATTS, 2008). Ou seja, um transtorno pode produzir o outro e, por sua vez, agravar o primeiro.

Cabe ressaltar que o diagnóstico acurado e o estabelecimento da seqüência temporal desses transtornos muitas vezes é dificultada pela sobreposição da sintomatologia presente (MCINTOSH; RITSON, 2001). Por exemplo, um indivíduo com dependência de álcool pode apresentar sintomas ansiosos na falta da bebida, ou quando tenta reduzir seu consumo. Esses indivíduos também podem apresentar sintomas depressivos ao beber, seja por sentimento de falha ou culpa, ou de remorso por ter decepcionado pessoas próximas. Desta forma, alguns casos de depressão diagnosticados em bebedores pesados são equivocados, pois na verdade os sintomas são referentes ao TA (CHICK, 2002).

Os mecanismos biológicos presentes na comorbidade com o TA têm sido um tópico importante, mas ainda pouco desvendado, de investigação. Já foi demonstrado empiricamente que a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) envolvida em situações de estresse, tais como depressão e transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), é semelhante àquela observada em dependentes de álcool (ANTHENELLI, 2010). No entanto, variações importantes na reatividade do estresse estão envolvidas nessas condições e sua elucidação é complicada, por exemplo, por variáveis como diferenças hormonais entre homens e mulheres (KAJANTIE; PHILLIPS, 2006; KIRSCHBAUM et al., 1999). Um melhor entendimento desses mecanismos de ação é necessário e espera-se que contribua para a proposição de estratégias de prevenção e de tratamentos mais eficientes relacionados ao TA.

O comportamento suicida é comumente agrupado em três categorias: ideação, planejamento e tentativa suicidas. A ideação suicida relaciona-se a pensamentos com engajamento de um comportamento onde o indivíduo tem a intenção de interromper a própria vida. Já o planejamento envolve a formulação de um método específico através do qual se pretende morrer. Por fim, a tentativa suicida envolve uma ação auto lesiva onde há intenção de morrer (O'CARROLL et al., 1996; POSNER et al., 2007; SILVERMAN et al., 2007a, 2007b). Tal comportamento figura entre os mais fortes preditores de óbito por suicídio (BRENT et al., 1993; FAWCETT et al., 1990; HARRIS; BARRACLOUGH, 1997).

O progresso da pesquisa relacionada ao comportamento suicida é dificultado por questões metodológicas relacionadas principalmente à clareza e consistência dos termos utilizados para definição de tentativa suicida (NOCK; KESSLER, 2006). Vários pesquisadores e clínicos optam por um critério liberal para definição de tentativa suicida, incluindo situações de auto ferimentos sem que haja distinção dos indivíduos em relação à intenção de morrer. Outros defendem que para a melhor compreensão do comportamento suicida é importante diferenciar os casos em que há intenção de morrer, pois, as lesões, geralmente mais graves, envolvem maior risco de morte quando comparados àqueles sem real intenção (comumente referido como gesto suicida). Essa questão merece exaustiva reflexão e debate, pois ao passo que separar os casos com intenção e sem intenção de morrer seja um grande desafio, ignorá-la pode levar a uma superestimação de sua prevalência e dificultar a identificação de fatores de risco específicos relacionados às reais tentativas de suicídio (NOCK; KESSLER, 2006).

As tentativas de suicídio são mais comuns entre as mulheres, os mais jovens, os não casados, aqueles sem emprego e com transtornos mentais como os por uso de álcool (DIESERUD; LOEB; EKEBERG, 2000; HAWTON; FAGG, 1988; NOCK et al., 2008a; NOCK; KESSLER, 2006; PLATT, 1986; WELCH, 2001). Em uma metanálise que incluiu 31 estudos (N=420.732), Darvishi e colaboradores encontraram que o TA foi associado ao aumento do risco de ideação suicida (OR=1,86; IC=1,38 – 2,35), tentativa suicida (OR=3,13; IC=2,45 – 3,81) e suicídio completo (OR=2,59; IC=1,95 - 3,23 e RR=1,74; IC=1,26 – 2,21) (DARVISHI et al., 2015).

O TA é apontado como o segundo transtorno psiquiátrico mais frequente entre as mortes por suicídio, ficando atrás somente dos transtornos de humor (CORNELIUS et al., 2004). Estudos de coorte mostram que indivíduos com TA apresentam um risco 10 vezes maior de morrer por suicídio que aqueles sem o transtorno (ROERECKE; REHM, 2014; WILCOX; CONNER; CAINE, 2004). Em um estudo psicológico de autópsia conduzido na Austrália, Kolves e colaboradores encontraram que um em cada cinco suicidas tinha TA e que estes apresentaram mais transtornos por uso de outras substâncias e mais tentativas suicidas quando comparados aqueles sem TA (KOLVES et al., 2017).

O TA também é apontado como um importante fator de risco para comportamentos suicidas não fatais e o suicídio, especialmente para os indivíduos que acumulam outras morbidades psiquiátricas, como transtornos depressivos e ansiosos (LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY, 2001; ROSSOW; ROMELSJO; LEIFMAN, 1999). Em um recente estudo Coreano, Park e colaboradores investigaram o efeito de comorbidades psiquiátricas com TA sobre o suicídio completo usando dados de uma coorte de 2002 a 2013 do *National*

*Health Insurance Service-National Sample Cohort* (N=741.601) (PARK et al., 2019). Eles encontraram que pacientes com transtorno afetivo bipolar ou transtornos depressivos comórbidos com TA apresentaram maior taxa de mortalidade padronizada por suicídio quando comparados aqueles sem o TA, porém com os respectivos transtornos (bipolar: SMR=3,01; IC=1,49 – 4,54 e depressivos: SMR=2,06; IC=1,52 – 2,61). Esses achados destacam a importância da comorbidade com o TA no aumento do risco de morte por suicídio em pacientes psiquiátricos.

Um estudo derivado do *Global Burden of disease* (GBD) 2010 identificou os transtornos mentais e por uso de substâncias como a terceira principal causa de carga global de doenças (FERRARI et al., 2014). A inclusão dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALYs) atribuíveis ao suicídio aumentou a carga de transtornos mentais e por uso de substâncias de 7,4% (6,2% -8,6%) para 8,3% (7,1% -9,6%) do total de DALYs (FERRARI et al., 2014).

Os mecanismos de ação do álcool no organismo podem ajudar a explicar, em parte, a associação entre TA e comportamentos suicidas/suicídio completo. Conforme proposto por Brady (2006), doses pequenas de álcool podem diminuir a experiência de emoções negativas, enquanto doses maiores podem amplificá-las. Além disso, o álcool está relacionado ao sistema de neurotransmissão dopaminérgico que é associado à recompensa. A liberação de dopamina está relacionada ao aumento de motivação/prazer, o que estimula os indivíduos a continuarem a beber álcool, o que, por sua vez, pode levar à intoxicação alcoólica (GILPIN; KOOB, 2008) e aumentar a vulnerabilidade do indivíduo a morrer por suicídio. Por fim, os comportamentos impulsivo e agressivo entre aqueles com TA têm sido relacionados à disfunção do sistema serotoninérgico (BRADY, 2006).

Diferentes hipóteses que expliquem a relação entre o TA e o comportamento suicida têm sido propostas, como: (i) TA afetando diretamente comportamentos suicidas seja por desinibição, impulsividade e/ou julgamento prejudicado; (ii) TA afetando indiretamente o comportamento suicida por agravar/causar outros fatores que influenciam tais comportamentos (ex. transtornos depressivos); (iii) comportamento suicida agravando o TA como um meio de lidar com o sofrimento presente, (iv) ambas condições afetando-se mutuamente e (v) não necessariamente tendo influência uma sobre a outra, mas coexistindo como manifestações de um transtorno subjacente em comum (LAMIS; MALONE, 2012; SHER, 2006).

À vista do exposto, estudos conduzidos para aprofundar o entendimento da relação entre o TA e o comportamento suicida, especialmente aqueles na presença de comorbidades psiquiátricas, são importantes para fornecer subsídios para a implementação de estratégias de prevenção e rotinas clínicas mais apropriadas voltadas para os indivíduos sob maior risco de suicídio.

Os termos usualmente designados como "adversidades na infância", "experiências adversas na infância" e "estresse no início da vida" referem-se a um amplo conjunto de eventos traumáticos ocorridos até os 18 anos de idade, desde abusos físico e sexual até ter sido criado em instituições e situação de pobreza (ANDA et al., 2006; BURGHY et al., 2012; MALTER COHEN et al., 2013). Diferentes definições e classificações são encontradas na literatura para descrever essas adversidades. No entanto, usualmente elas são agrupadas em três grandes categorias: perdas pessoais, família disfuncional e maus-tratos. Na seção 5.2 de métodos encontra-se detalhadamente a descrição e a classificação em grupos das adversidades no período da infância utilizadas no CIDI 3.0 do WMH e na análise dos dados desta tese.

Em 1995, os médicos Vincent Felitti e Robert Anda lançaram um grande estudo epidemiológico, o ACE, que comparou as experiências no período da infância de 17.000 indivíduos com seus respectivos registros de saúde na fase adulta. Essa pesquisa pioneira deu origem a diversas publicações e encontrou que as adversidades no período da infância são eventos comuns, que tendem a coocorrer e que têm uma relação dose-resposta com diversos problemas de saúde (DUBE et al., 2003b). Mais da metade dos respondentes reportaram ao menos uma categoria de exposição a adversidades na infância e um quarto do total ao menos duas (FELITTI et al., 1998). Foram encontradas fortes associações positivas entre o número de adversidades na infância e comportamentos de risco para a saúde na vida adulta, como tabagismo e o abuso de álcool e drogas, assim como associações com diversos problemas de saúde, incluindo depressão, doenças cardíacas, câncer, doença pulmonar crônica, abuso e dependência de álcool e diminuição da expectativa de vida (ANDA et al., 1999, 2002; CHAPMAN et al., 2004; DONG et al., 2004; DUBE et al., 2001, 2002, 2003a; FELITTI et al., 1998; STRINE et al., 2012). Este mesmo estudo encontrou que aqueles que haviam sofrido quatro ou mais categorias de adversidades na infância apresentaram um risco 7 vezes maior de dependência de álcool quando comparados aqueles que não haviam sofrido (FELITTI et al., 1998).

A associação entre a exposição a adversidades na infância e o desenvolvimento do TA na vida adulta é bem estabelecida na literatura. Uma recente análise de dados da *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions* estudou a associação entre algumas experiências adversas ocorridas na infância e adolescência (divórcio dos pais, morte pai/mãe biológico, ter vivido com pais adotivos ou em uma instituição) e a ocorrência de dependência de álcool ao longo da vida em uma amostra representativa de adultos americanos (N=43.093) (PILOWSKY; KEYES; HASIN, 2009). Eles encontraram que indivíduos que haviam sofrido dois ou mais desses eventos tiveram um risco 37% maior de desenvolver dependência de álcool do que aqueles que não haviam ou que haviam sofrido apenas um desses eventos (PILOWSKY;



KEYES; HASIN, 2009). Um estudo caso-controle comparou algumas experiências em fases iniciais da vida de indivíduos com diagnóstico (na vida) de dependência de álcool, cocaína ou dependência de opiáceos (N=2.061) e controles (N=449). Eles encontraram um efeito cumulativo de traumas no período da infância e o risco de dependência dessas substâncias. Especificamente, para cada incremento de uma unidade no número de tipos de experiências traumáticas de crime/abuso violentos, a chance de dependência de álcool, cocaína e/ou opioides praticamente dobrou (DOUGLAS et al., 2010). Em uma amostra populacional de 1.411 gêmeas adultas, 30,4% das participantes relataram ter sofrido algum tipo de abuso sexual na infância e apresentaram um risco três vezes maior de dependência de álcool e drogas que aquelas que relataram não ter sofrido (KENDLER et al., 2000). Uma revisão de estudos envolvendo adultos que sofreram abuso físico ou sexual na infância concluiu que, embora esses abusos sejam fatores de risco significativos para problemas de uso de substâncias, a relação é aparentemente mediada por doenças psiquiátricas, incluindo depressão e transtornos de ansiedade (SIMPSON; MILLER, 2002).

As adversidades na infância têm grande impacto no desenvolvimento de uma ampla gama de transtornos mentais na vida adulta. Por exemplo, estima-se que os maus-tratos precoces sejam responsáveis por mais da metade dos episódios atuais de depressão, dependência de drogas ilícitas e tentativas de suicídio (DUBE et al., 2003a). O abuso sexual infantil, especificamente, é um forte preditor de psicopatologias como depressão maior, TEPT e dependência de álcool na vida adulta (DINWIDDIE et al., 2000; LANGELAND; DRAIJER; VAN DEN BRINK, 2004; SPAK; SPAK; ALLEBECK, 1997).

Felitti e colaboradores propuseram que comportamentos de risco como o fumo, o abuso de álcool e drogas, comer em excesso e também os relacionados à prática sexual podem ser usados de maneira consciente ou subconsciente como estratégias de *coping* face a um ambiente familiar disfuncional (FELITTI et al., 1998). Ao passo que fumar e usar álcool e drogas são considerados como estratégias eficazes de *coping*, eles tendem a ser usados cronicamente (FELITTI et al., 1998).

Mecanismos socioambientais são descritos na literatura e contextos desfavoráveis com baixo apoio social são apontados como importantes mediadores da relação entre adversidades na infância e transtornos mentais na vida adulta (COSCO et al., 2018). Intervenções direcionadas para melhorar fatores de resiliência e de apoio individual/familiar/social têm sido propostas para reduzir o risco de psicopatologias decorrentes dessas adversidades precoces (FRITZ et al., 2018). Da mesma forma, situações de desvantagem social, um contexto comunitário adverso, o estresse contínuo e a falta de apoio social também têm papel importante para o desenvolvimento

do TA, e de outros transtornos psiquiátricos como os de ansiedade e a depressão (TSUANG; TOHEN; ZAHNER, 1995). Desta forma, é provável que esses fatores tenham um impacto importante nas associações observadas entre as adversidades na infância, o TA em comorbidade.

Os mecanismos biológicos que conectam o estresse precoce na vida com o desenvolvimento de transtornos mentais na vida adulta têm sido um tópico de crescente interesse entre os pesquisadores. Sabe-se que hormônios do estresse e parâmetros imunológicos têm importante papel na associação entre adversidades na infância e transtornos psiquiátricos (EHLERT, 2013; MCCRORY; MAYES, 2015). Em adição, mudanças importantes em determinadas estruturas e funções cerebrais são observadas em indivíduos expostos à essas adversidades (ANDA et al., 2006). Pesquisas neurocientíficas têm demonstrado mudanças significativas relacionadas a mecanismos epigenéticos (WEDER et al., 2014), tamanho e formato de determinadas estruturas cerebrais (CALEM et al., 2017; SHERIDAN et al., 2012), poda neuronal (NAKAZAWA, 2016), comprimento de telômeros (SHALEV et al., 2013; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), rede de neurocircuitos (BLUHM et al., 2009) e conectividade cerebral (HERRINGA et al., 2013).

O estresse em idades precoces tem sido associado a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e a alterações neuroendócrinas a longo prazo em diversos estudos (HEIM et al., 2000; HEIM; NEMEROFF, 2001; NEMEROFF, 2004, 2016; SJÖBERG, 2000). Em paralelo, é proposto que a desregulação do eixo HPA sirva como um mecanismo biológico em comum de alguns transtornos frequentemente comórbidos, como a dependência do álcool, a depressão e o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) (ANTHENELLI, 2010). Ao passo que diversos estudos têm documentado uma associação entre o encurtamento de telômeros com traumas na infância (COIMBRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; PRICE et al., 2013; SHALEV et al., 2013; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), e também com transtornos mentais como depressão, os de ansiedade e o abuso de álcool (PAVANELLO et al., 2011; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), esse processo pode estar envolvido na associação entre adversidades na infância e o TA em comorbidade.

Conforme exposto, as experiências adversas na infância são comuns e associam-se fortemente a diversos comportamentos de risco e desfechos negativos de saúde. Dessa forma, ações voltadas para sua prevenção assim como para o manejo clínico apropriado de suas vítimas podem ter grande impacto na carga global de doenças.

## 2 JUSTIFICATIVA

Os transtornos por uso de álcool (TA) além de apresentarem uma alta prevalência na vida trazem numerosas consequências negativas sobre a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa condição. O impacto econômico gerado pelo abuso e a dependência do álcool também é substancial, seja, por exemplo, pelo aumento do uso de serviços de saúde, pela diminuição da capacidade laboral ou por óbitos precoces de indivíduos com TA.

A frequente presença de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA e sua associação com comportamentos suicidas – ideação planejamento e tentativa – e o suicídio surgem como importantes questões de saúde pública. Espera-se que a investigação da associação entre comorbidades psiquiátricas presentes no TA e o comportamento suicida em uma amostra representativa de uma grande região metropolitana forneça subsídios para a implementação de programas específicos de triagem e intervenção para indivíduos sob maior risco de suicídio.

Em paralelo, as adversidades no período da infância têm sido apontadas como importantes fatores de risco para inúmeros desfechos negativos de saúde na vida adulta, como o abuso e a dependência de álcool. No entanto, estudos avaliando o impacto de tais adversidades na comorbidade psiquiátrica com TA são escassos e, até onde sabe-se, inexistentes no Brasil. Essa tese tem como objetivo preencher parte desta lacuna presente na literatura trazendo elementos para aumentar a conscientização sobre seu impacto negativo na saúde, destacar a importância de políticas públicas voltadas para sua prevenção, assim como para a identificação de crianças e jovens adultos sob maior risco de suas graves consequências. Tais políticas têm potencial para reduzir uma série de transtornos psiquiátricos na vida adulta, sejam estes isolados ou em comorbidade.

### **3 HIPÓTESES**

#### **3.1 ARTIGO 1**

1. Indivíduos com transtorno por uso de álcool (TA) acumulam mais comorbidades ao longo da vida que indivíduos sem TA.
2. Indivíduos com TA e comorbidades psiquiátricas têm maior risco de apresentar comportamentos suicidas (i.e., ideação, planejamento e tentativa) que indivíduos com TA sem comorbidades psiquiátricas.

#### **3.2 ARTIGO 2**

1. Indivíduos com TA acumulam mais adversidades no período da infância que indivíduos sem TA.
2. Indivíduos que sofreram adversidades no período da infância tem maior risco de apresentar comorbidades psiquiátricas com TA do que aqueles que não sofreram.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os Transtornos por Uso de Álcool (TA) no que diz respeito à exposição a adversidades no período da infância, a presença de comorbidades psiquiátricas e o comportamento suicida.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

#### ARTIGO 1

1. Descrever o perfil de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA, observando sua sequência temporal.
2. Investigar o risco de comportamentos suicidas associado à comorbidade psiquiátrica em indivíduos com TA.

#### ARTIGO 2

1. Descrever o perfil de adversidades no período da infância em indivíduos com TA.
2. Estudar o impacto das adversidades no período da infância sobre comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 DESENHO DO ESTUDO ORIGINAL E FONTE DE DADOS

Este projeto de tese analisou dados do Estudo Epidemiológico de Transtornos Mentais São Paulo MegaCity (SPMC). O SPMC é um estudo seccional, de base populacional (inquérito epidemiológico), que avaliou a morbidade psiquiátrica da população geral não institucionalizada, com 18 anos ou mais, residente na região metropolitana de São Paulo (RMSP), São Paulo, Brasil. (VIANA et al., 2009).

O SPMC faz parte de uma iniciativa internacional denominada *World Mental Health Survey* (WMHS)<sup>1</sup>, proposta no final da década de 90 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com apoio das Universidades de Harvard e Michigan. Este estudo multicêntrico inclui pesquisas representativas a nível nacional ou regional de 28 países, de todas as regiões do mundo, contando com uma amostra total superior a 155.000 participantes.

#### 5.1.1. Desenho Amostral

Os participantes foram selecionados através de uma amostra probabilística estratificada, por conglomerados em múltiplos estágios (VIANA et al., 2009). A região metropolitana de São Paulo (RMSP) foi dividida em dois estratos geográficos: a cidade de São Paulo e um segundo estrato formado pelos 38 municípios restantes. Cada município foi autorrepresentativo, contribuindo para a amostra final de acordo com a respectiva densidade demográfica. A seleção de domicílios foi feita em seis estágios: No primeiro estágio, a unidade primária de amostragem (UPA) foi definida como um bairro da cidade de São Paulo ou uma cidade da região metropolitana. No segundo estágio, setores censitários (SC) foram mapeados e, no terceiro, agrupados por proximidade dentro de cada UPA. O tamanho dos conglomerados variou de acordo com o tamanho da população em cada UPA. No quarto estágio de seleção, um SC foi aleatoriamente selecionado em cada conglomerado. No quinto estágio, uma quadra foi aleatoriamente selecionada em cada SC e quarenta domicílios habitados foram identificados e listados. Por fim, um a cada cinco domicílios foi sistematicamente selecionado.

Uma abordagem diferente foi aplicada para favelas, uma vez que não há divisão clara em quadras e ruas, e as unidades domiciliares se dispõem de forma irregular. Nestes casos, o entrevistador foi a campo sem visita prévia ao local. A favela foi dividida por cada entrevistador em regiões de acordo com a localização espacial - horizontal ou verticalmente. Uma entrevista era realizada na região central de cada área. Quando a região era dominada por grupos ligados ao tráfico de drogas, era necessário pedir autorização prévia para entrar. Em casos de

autorização negada, a favela mais próxima era selecionada. Este foi o único cenário onde a reposição de área selecionada foi autorizada. No último estágio da amostragem, os residentes maiores de 18 anos dos domicílios selecionados foram listados e informações como idade, sexo e capacidade de falar português foram coletadas. Indivíduos elegíveis foram, então, identificados e um respondente foi escolhido pelo método de Kish (KISH, 1949). O detalhamento do processo amostral encontra-se em Viana e colaboradores. (VIANA et al., 2009)

### 5.1.2. Coleta de Dados

O instrumento utilizado foi o *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), versão 3.0, desenvolvida para o WMHS. Trata-se de um questionário estruturado desenvolvido para estudos epidemiológicos transculturais, composto de seções clínicas e não clínicas, que fornece diagnósticos segundo critérios e definições da quarta versão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) e da décima versão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). O CIDI 3.0 foi traduzido e adaptado para o Português vigente no Brasil por Viana e colaboradores (VIANA et al., 2009) e foi utilizada a versão escrita (papel-e-caneta/PAPI). Maiores detalhes sobre o instrumento original em inglês podem ser encontrados no trabalho de Kessler e Üstün (KESSLER; USTUN, 2004).

O CIDI 3.0 é dividido em duas partes: Parte I e Parte II. A Parte I contém módulos diagnósticos para transtornos de humor, ansiedade, controle do impulso, relacionados ao uso de substâncias e ao comportamento suicida, que são considerados transtornos nucleares. Também há seções avaliando condições físicas crônicas, de funcionalidade, sintomas não específicos nos últimos trinta dias, dados sociodemográficos, condições de vida na infância e sobrecarga familiar.

A Parte II avalia fatores de risco, uso de serviços e medicamentos psicotrópicos, consequências sociais e ocupacionais de transtornos psiquiátricos, suporte social e familiar, histórico de relacionamentos afetivos e filhos. Além disso, esta parte do instrumento também dispõe de módulos diagnósticos para os transtornos de estresse pós-traumático (TEPT), alimentares, pré-menstrual, obsessivo compulsivo (TOC), jogo patológico, neurastenia e dependência de tabaco.

Todos os participantes responderam à Parte I. Indivíduos que preencheram critérios diagnósticos para algum dos transtornos nucleares avaliados na Parte I, responderam também à Parte II, assim como uma subamostra aleatória de 25% dos não-casos (i.e., aqueles que não preencheram critério diagnóstico na Parte I). Esta estratégia foi adotada visando diminuir o incômodo dos entrevistados assim como conter gastos do estudo.

Três esquemas de entrevista eram possíveis: i. Parte I, com duração média de 1 hora e 31 minutos; ii. Partes I e II para indivíduos que preencheram critérios diagnósticos para transtornos da Parte I, com duração média de 3 horas e (c) Partes I e II para a sub-amostra aleatória de 25% dos entrevistados que não preencheram critério diagnóstico na Parte I, com duração média de 2 horas e 26 minutos (VIANA et al., 2009).

### **5.1.3. Trabalho de Campo**

Uma empresa especializada foi contratada para executar os procedimentos de campo (Sampling Pesquisas, Comércio e Participações Ltda). Entrevistadores, supervisores, gerente de projeto e diretor geral foram treinados pela equipe de pesquisa, incluindo as coordenadoras do projeto. Para ministrar os treinamentos, as investigadoras foram certificadas pelo Centro de Treinamento e Referência em CIDI da Universidade de Michigan.

Os entrevistadores foram agrupados em cinco equipes, todas com supervisores responsáveis por distribuir e acompanhar as entrevistas. Os questionários finalizados seguiam para a equipe de edição, que era responsável pela leitura e codificação das questões abertas. No caso de informação faltante ou incompleta, os questionários retornavam à equipe de entrevista, e, se necessário, uma nova visita ao domicílio era realizada. Se as informações faltantes pudessem ser obtidas por telefone, o questionário seguia para uma equipe de contato telefônico. Durante todo o trabalho de campo, dois assistentes de pesquisa foram alocados nas dependências da empresa a fim de monitorar a condução do trabalho de campo e a aplicação dos métodos do estudo. Toda a equipe era supervisionada pelo gerente de projeto, pelo diretor geral e assistida por um estatístico.

### **5.1.4. Controle de Qualidade**

Os dados do questionário completo foram digitalizados através de uma plataforma baseada no sistema Blaise<sup>®</sup>. Uma interface específica foi desenvolvida pela equipe de coordenação do WMH OMS-Harvard para o questionário brasileiro. Cada questionário teve seus dados incluídos duas vezes por diferentes integrantes da equipe de processamento de dados. Aproximadamente 20% dos respondentes foram contatados para confirmar informações como o endereço, lista de residentes e duração aproximada da entrevista. Questões aleatoriamente selecionadas tiveram suas respostas confrontadas para verificar se o questionário inteiro havia sido aplicado e se havia confiabilidade das respostas. A seleção do respondente e uso da tabela de Kish também foram conferidas para cada entrevista. No caso de inconsistência das informações, os dados coletados eram descartados e o entrevistador retornava ao domicílio para entrevistar



o indivíduo novamente. O trabalho de campo foi monitorado por dois assistentes de pesquisa durante toda a sua condução. Uma planilha era alimentada continuamente, permitindo o acompanhamento de cada entrevista, a extração de estatísticas pontuais, além de incluir informação sobre o desempenho dos entrevistadores. Em caso de problemas individuais, os entrevistadores receberam orientação e retreinamento. Em casos onde não houve melhora de desempenho ou onde fraudes foram detectadas, os entrevistadores foram desligados do projeto.

## 5.2. VARIÁVEIS E INSTRUMENTOS

As seguintes variáveis foram utilizadas nas análises desta tese:

- Variáveis sociodemográficas: sexo, idade, escolaridade, situação conjugal, renda, escolaridade, escolaridade dos pais e ocupação. (Quadro 1).
- Transtornos mentais de ansiedade, humor e uso de substâncias (Quadro 2).
- Idade de início dos transtornos mentais (em anos, informado pelo respondente).
- Comportamento Suicida: ideação, planejamento e tentativa (Quadro 3).
- Adversidades no período da infância: perdas pessoais, família disfuncional, maus tratos e outras adversidades (Quadro 4).

As variáveis foram coletadas segundo os métodos descritos anteriormente, utilizando o CIDI 3.0 como instrumento diagnóstico, de acordo com os critérios do DSM-IV e CID-10 de classificação de doenças. O módulo de infância do questionário é composto de 39 itens da escala “*Family History Research Diagnostic Criteria (RDC) interview*”.

Quadro 1: Variáveis sociodemográficas. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC.

Variável	Categorização
Sexo	Masculino / Feminino, segundo registro geral de nascimento
Idade	Anos, no momento da entrevista
Situação conjugal	“Casado/Mora junto”, “Separado/Divorciado/Viúvo”, “Nunca foi casado”
Renda	Estratificada em quartis: “Baixa”, “Baixa/Média”, “Média/Alta”, “Alta”
Escolaridade	Anos de estudo: “0-4”, “5-8”, “9-11”, “12 ou mais”, referidos como níveis “baixo”, “médio-baixo”, “médio-alto” e “alto”, respectivamente.
Escolaridade dos pais	Anos de estudo: “0-4”, “5-8”, “9-11”, “12 ou mais”
Ocupação	“Trabalhando”, “Estudante”, “Do lar”, “Aposentado”, “Outros”

Fonte: Adaptado de VIANA et al., 2009.

Quadro 2: Transtornos Mentais diagnosticados segundo critério DSM-IV. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC.

Transtornos de Ansiedade
<i>Transtornos relacionados à preocupação (“Worry Disorders”)</i> Transtorno de Ansiedade Generalizada Transtorno do Estresse Pós-Traumático Transtorno Obsessivo-Compulsivo Transtorno de Ansiedade de separação <i>Transtornos relacionados ao medo (“Fear Disorders”)</i> Pânico Fobia Social Fobia Específica Agorafobia sem Transtorno de Pânico
Transtornos de Humor
Transtorno Depressivo Maior Transtorno Depressivo Menor Distímia Transtorno Bipolar I Transtorno Bipolar II
Transtornos Relacionados ao Uso de Substâncias
Abuso de Álcool Dependência de Álcool Abuso de outras Drogas Dependência de outras Drogas

Fonte: Adaptado de VIANA et al., 2009.

Quadro 3: Comportamentos suicidas diagnosticados segundo critério DSM-IV. WMH-CIDI 3.0 do estudo SPMC.

Ideação Suicida	Ter pensamentos de engajar-se em um comportamento com a intenção de interromper a própria vida.
Planejamento Suicida	Planejar com formulação de um método específico através do qual se pretende morrer.
Tentativa Suicida	Comportamento potencialmente auto prejudicial no qual houve intenção de morrer.

Fonte: Adaptado de VIANA et al., 2009.

Quadro 4: Adversidades no período da infância: WMH-CIDI do estudo SPMC.

Perdas Pessoais	
Morte dos pais	Falecimento do pai e/ou da mãe antes de o indivíduo ter completado 18 anos.
Separação dos pais	Divórcio dos pais no período da infância.
Outras perdas parentais	Adoção após 2 anos de idade; ter passado por lar adotivo em qualquer idade; ter vivido com outros parentes / casa de acolhimento / centro de detenção antes dos 16 anos de idade.
Família Disfuncional	
Doença mental dos pais	Pai e/ou mãe com transtorno depressivo, de ansiedade generalizada ou pânico.
Uso de substâncias pelos pais	Pai e/ou mãe com transtorno de uso de substâncias (abuso/dependência de álcool e/ou outras drogas).
Comportamento criminal dos pais	Pai e/ou mãe envolvidos em atividades criminais, que tenham sido detidos ou encaminhados à prisão.
Violência familiar	Agressão entre os pais incluíram ações como empurrar, agarrar à força ou sacudir violentamente; atirar alguma coisa violentamente; esbofetear, bater ou socar violentamente – durante a fase de crescimento do indivíduo ou ter testemunhado conflitos físicos em casa antes de completar 18 anos.
Maus Tratos	
Abuso físico	Quando reportado pelo o indivíduo que o pai e/ou a mãe (biológicos, adotivos ou padrasto/madrasta) bateu, empurrou, agarrou ou jogou algo em sua direção durante a fase de seu crescimento ou ter relatado na sessão de Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) que foi espancando quando criança por pessoas que o criaram.
Abuso sexual	Quando relatado ter sido vítima de abuso sexual antes dos 18 anos de idade por três ou mais vezes.
Negligência	Pais que tiveram pouco ou nenhum esforço em cuidar das necessidades básicas e garantir uma boa educação para o indivíduo.
Outras Adversidades	
Doenças físicas	Ter tido câncer, epilepsia, diabetes ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) antes de completar 18 anos.
Adversidade econômica	Quando reportado que o chefe de sua família (pai e/ou mãe) não tivesse trabalhado ou não tivesse trabalhado a maior parte do tempo de sua infância.

Fonte: Adaptado de VIANA et al., 2009.

### 5.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises foram conduzidas no programa STATA, versão 13 (StataCorp. 2013) através de rotinas para desenho amostral complexo. Tais rotinas utilizaram pesos para ajustar as estimativas em função da probabilidade de seleção dos indivíduos em todas as etapas de amostragem, assim como da composição demográfica da população alvo (sexo e idade) de acordo com o Censo Demográfico de 2000. Pesos e desenhos diferentes foram utilizados na amostra da Parte II do questionário, ajustando para a probabilidade de seleção desta subamostra. Estes procedimentos estão detalhadamente descritos em Viana e colaboradores (VIANA et al., 2009).

#### 5.3.1. Transtornos por uso de Álcool (TA) e comorbidades psiquiátricas

Inicialmente foram estimadas as prevalências na vida com respectivos intervalos de confiança de 95% dos transtornos de Ansiedade, Humor e Outras Substâncias entre aqueles: (i) sem TA (ii) com abuso de álcool e (iii) com dependência de álcool. Em seguida, esses resultados foram estratificados por variáveis sociodemográficas, a saber: sexo, idade, escolaridade, renda, situação conjugal e ocupação.

#### 5.3.2. Temporalidade dos diagnósticos

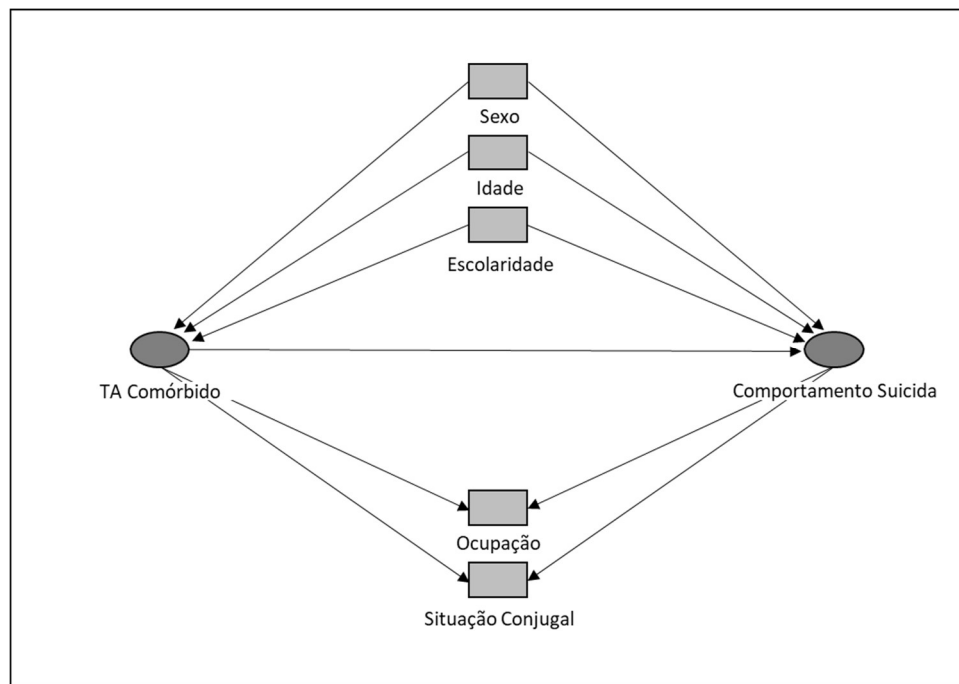
A temporalidade da comorbidade psiquiátrica foi avaliada por meio das idades de início do transtorno mental e dos TA, conforme informado pelo entrevistado. Foram estimadas as proporções de indivíduos em que o transtorno comórbido antecedeu, foi concomitante (no mesmo ano) ou sucedeu a ocorrência de TA, com respectivos intervalos de confiança de 95%. A critério de relevância teórica, os transtornos de ansiedade foram divididos em transtornos de ansiedade relacionados ao medo (“*fear anxiety disorders*”) e relacionados à preocupação (“*worry anxiety disorders*”).

#### 5.3.3. Comorbidades psiquiátricas com TA e comportamento suicida

A prevalência na vida dos comportamentos suicidas (i.e. ideação, planejamento e tentativa) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados em indivíduos com TA isolado e entre aqueles com TA e transtorno psiquiátrico comórbido. Modelos de regressão logística foram ajustados para avaliar a associação entre comorbidade psiquiátrica em indivíduos com TA e comportamento suicida. O impacto da comorbidade com os TA foi investigado através de duas estratégias: (a) por meio de uma variável dicotômica indicativa da ausência/ presença de qualquer comorbidade (0: TA isolado, 1: TA com pelo menos uma comorbidade) e; (b) pelo número de comorbidades (0: TA isolado, 1: TA + 1 transtorno comórbido, 2: TA + 2

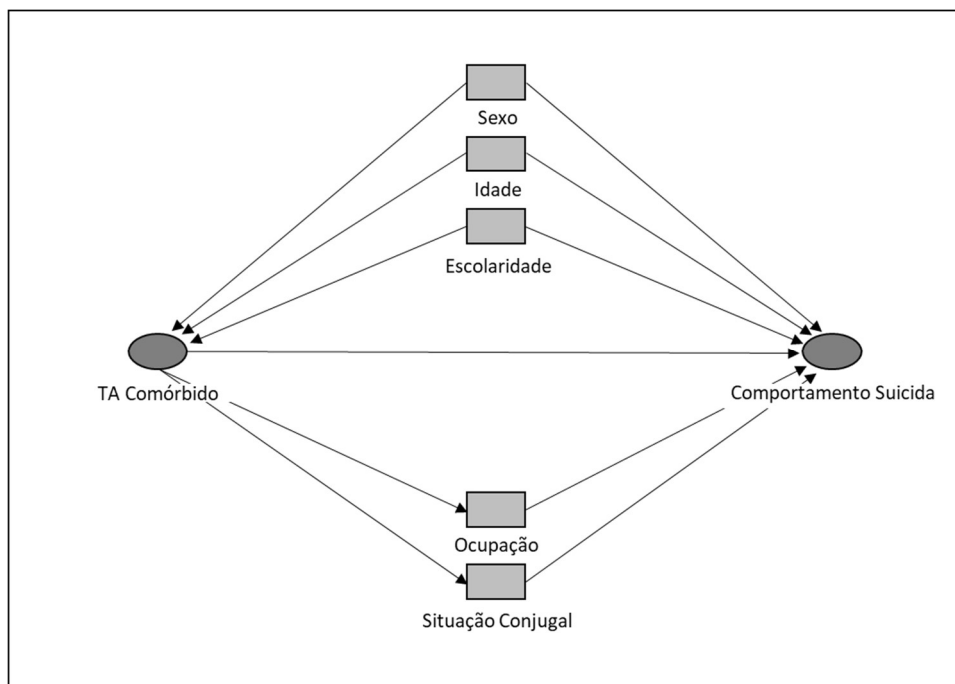
transtornos comórbidos e 3: TA + 3 ou mais transtornos comórbidos). Com base na literatura sobre suicídio e os TA (CORNELIUS et al., 1996; DIESERUD; LOEB; EKEBERG, 2000; HARRIS; BARRACLOUGH, 1997; HOERTEL et al., 2015; MORTENSEN et al., 2000; NOCK et al., 2010, 2008b; TURECKI; BRENT, 2016), dois modelos teóricos (Figuras 1a e 1b) foram construídos, com as variáveis disponíveis, visando identificar variáveis de confusão, colisoras e mediadoras (HERNAN et al., 2002) na relação TA comórbido e comportamento suicida, e assim definir quais deveriam ser ajustadas. Os modelos logísticos foram ajustados para sexo, idade e escolaridade, consideradas variáveis de confusão segundo o modelo teórico.

**Figura 1a** – Modelo teórico 1 das relações entre comorbidades psiquiátricas e o comportamento suicida.



Fonte: O autor, 2019.

**Figura 1b** – Modelo teórico 2 das relações entre comorbidades psiquiátricas e o comportamento suicida.



Fonte: O autor, 2019.

#### 5.3.4. Adversidades no período da infância e TA

Inicialmente foram estimadas as prevalências na vida das adversidades no período da infância, com respectivos intervalos de confiança de 95%, nos grupos: (i) sem TA (ii) com abuso de álcool e (iii) com dependência de álcool.

Em seguida, análises bivariadas foram conduzidas para avaliar a associação entre adversidades no período da infância e TA comórbido. Essa análise inicial foi conduzida considerando três estratégias: (a) por meio de uma variável dicotômica indicativa da ausência/presença de qualquer adversidade no período da infância (0: Ausência de adversidade; 1: Pelo menos uma adversidade); (b) pelo número de adversidades (0: Ausência de adversidade; 1: Uma adversidade, 2: Duas adversidades, 3: Três ou mais adversidades) e (c) pelo tipo de adversidade no período da infância (Perdas Pessoais, Família Disfuncional, Maus Tratos Violentos, Negligência e Outras Adversidades).

Para investigar mais detalhadamente a relação entre as adversidades na infância e o TA comórbido, foi utilizado um modelo logístico múltiplo que incluiu cada adversidade isoladamente. As adversidades dos grupos “maus-tratos violentos” (abuso físico, abuso sexual) e “outras adversidades” (doença física, adversidade econômica) não foram incluídas individualmente devido ao pequeno número de casos. O modelo incluiu, portanto, as seguintes variáveis: morte

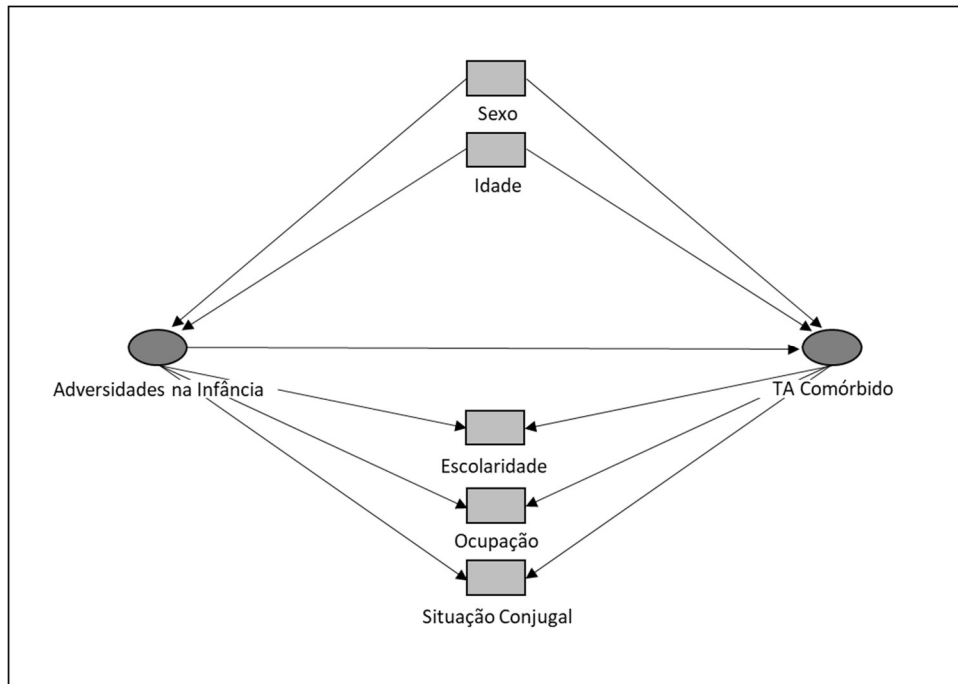
dos pais, separação dos pais, outras perdas parentais, doença mental dos pais, comportamento criminal dos pais, violência familiar, maus tratos violentos, negligência e outras adversidades.

Por fim, foram investigadas as associações entre as adversidades e os três tipos de comorbidades com TA (transtornos de humor, de ansiedade e por uso de outras substâncias). Primeiramente foram conduzidas análises bivariadas considerando os grupos de adversidades e os grupos de comorbidades. Em seguida, um modelo logístico múltiplo foi proposto que incluiu as adversidades da infância isoladamente e os três grupos de comorbidade com TA. As adversidades dos grupos “maus-tratos violentos” (abuso físico, abuso sexual) e “outras adversidades” (doença física, adversidade econômica) não foram incluídas individualmente devido ao pequeno número de casos. Esse modelo final incluiu, portanto, as seguintes variáveis: morte dos pais, separação dos pais, outras perdas parentais, doença mental dos pais, comportamento criminal dos pais, violência familiar, maus tratos violentos, negligência, outras adversidades, transtorno de ansiedade, transtorno de humor e transtorno por uso de outras substâncias.

Com base na literatura, dois modelos teóricos foram propostos (Figuras 2a e 2b) com o objetivo de identificar potenciais variáveis de confusão da relação adversidades no período da infância (exposição) e TA (desfecho). Todos os modelos logísticos foram ajustados pelo conjunto mínimo suficiente das variáveis em avaliação: sexo e idade.

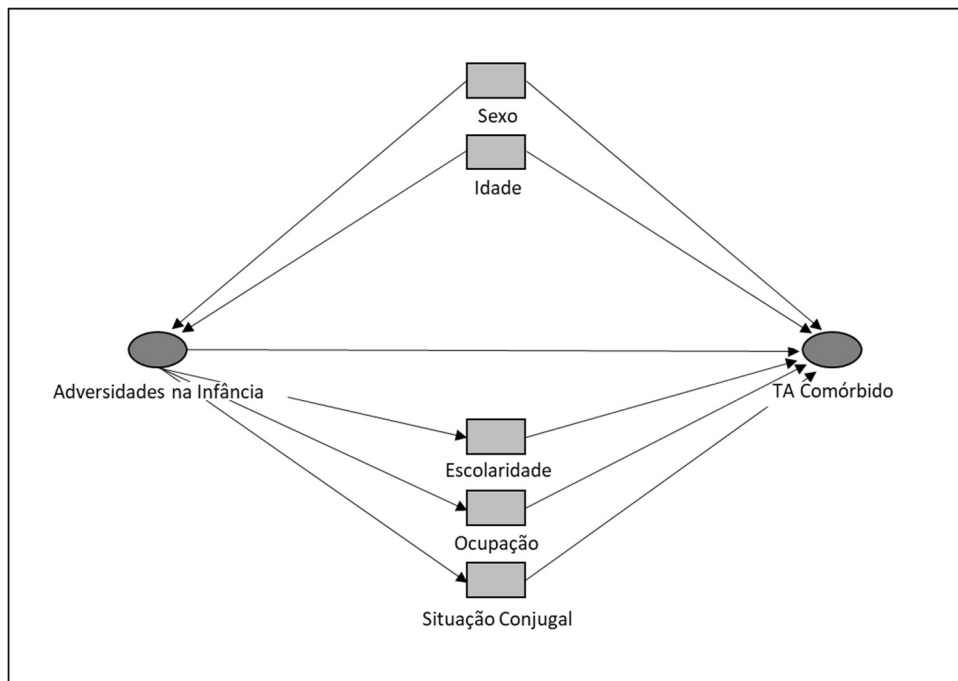


**Figura 2a:** Modelo teórico 1 das relações entre adversidades no período da infância e os TA.



Fonte: O autor, 2019.

**Figura 2b:** Modelo teórico 2 das relações entre adversidades no período da infância e os TA.



Fonte: O autor, 2019.

#### 5.4. ASPECTOS ÉTICOS

Todos os sujeitos da pesquisa foram entrevistados após obtenção de termo consentimento livre e esclarecido (TCLE) por escrito. A confidencialidade total das informações foi garantida. Mediante solicitação do respondente (ou outro residente do domicílio) foi distribuído um material contendo informações sobre os serviços psiquiátricos disponíveis. O estudo São Paulo Megacity foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Processo 792/03, APÊNDICE I) e financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (VIANA et al., 2009). Este projeto de tese foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) (Parecer: 3.199.092, APÊNDICE II).

## 6 RESULTADOS

### 6.1. ARTIGO 1 - PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN ALCOHOL USE DISORDERS AND SUICIDALITY: RESULTS FROM THE GENERAL POPULATION OF THE METROPOLITAN AREA OF SÃO PAULO, BRAZIL

**Aims:** To estimate the prevalence of psychiatric comorbidity in Alcohol Use Disorders (AUD) observing its temporal sequence and to compare the suicidal behavior according to the number of comorbidities in AUD populations. **Methods:** This is a population-based cross-sectional study that assessed the psychiatric morbidity in a probabilistic sample resident in the São Paulo Metropolitan Area (SPMA) of adults aged 18 or more. Data were collected between May 2005 and April 2007. Variables of interest included sociodemographic factors and suicidal behavior. To assess the clinical and non-clinical conditions, face to face interviews were conducted using the World Mental Health version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI). The temporal sequencing of psychiatric disorders was established retrospectively, using the age of onset (AOO) referred by the respondent. Logistic regression models were applied to investigate the association between suicidal behavior and the number of psychiatric comorbidities. Analysis was adjusted by sex, age, and education considering the complex sample design. **Results:** Total sample included 5307 individuals. Nearly 10% had AUD (6.5% abuse; 3.3% dependence) and were predominantly male (75.9% on abuse; 83.5% on dependence). At least one psychiatric comorbidity was found in 50.5% in alcohol abusers and 76.7% in alcohol dependents, being anxiety disorders the most prevalent one followed by mood and substance use disorder, respectively. Fear disorders mostly preceded AUD, as far as mood disorders mainly came after alcohol abuse and dependence. Substance use disorder mostly came after alcohol abuse and before alcohol dependence. The higher the number of comorbidities, the higher the OR of having suicidal behavior for both alcohol abusers and dependents. The prevalence of suicidal behavior among respondents with AUD was much higher among those with psychiatric comorbidities than those without one. **Conclusions:** The serious psychological impairment observed in AUD populations highlights the importance of implementing specific programs for screening, prevention and intervention related to AUD, especially those targeting individuals at higher risk of suicide.

**Keywords:** Alcohol use disorder; alcohol abuse; alcohol dependence; comorbidity; psychiatric disorders; suicidal behavior.

## **Introduction**

Alcohol use disorders (AUD) and other psychiatric conditions are common in the Brazilian general population and have a substantial negative impact on health and high social costs (ANDRADE et al., 2013; GALLASSI; NAKANO, 2016; GBD 2016, 2018; RIBEIRO et al., 2013; ROBINS; REGIER, 1991; VIANA; ANDRADE, 2012). Both alcohol abuse and dependence are related to potential healthy years of life lost either due to premature death or illness related disability (GBD 2016, 2018). Clinical studies and epidemiological surveys have shown that AUD often co-occur (i.e., are comorbid) with numerous mental disorders (BOSCHLOO et al., 2011, 2012; LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY, 2001; PRIOR et al., 2016; REGIER et al., 1990; ROSS, 1995). Such comorbidity leads to a worsening physical, social and occupational functioning, has a negative impact on treatment outcomes and is also associated with higher risk of nonfatal suicidal behaviors and suicide (HARRIS; BARRACLOUGH, 1997; OLFSON et al., 2017; REGIER et al., 1990; ROSS, 1995; RUGGLES et al., 2016; WU et al., 1999).

The main goals of this study were (i) to estimate the prevalence of psychiatric comorbidity in individuals with AUD in the general adult population living in the São Paulo Metropolitan Area (SPMA), (ii) to describe the temporal sequence of the AUD comorbid disorders and (iii) to estimate the association between suicidal behavior and AUD comorbidities. We believe that this comparison may help the detection of subgroups of higher risk of suicide among those with AUD. These findings may potentially guide the implementation of more appropriate clinical routines, aiming at reducing the number of deaths due to suicide, the main cause of early death in the world (TURECKI; BRENT, 2016).

## **Methods**

### *The study protocol and design*

This study analyzed data from the São Paulo Megacity Mental Health Survey (SPMHS), a population-based cross-sectional study assessing psychiatric morbidity in a probabilistic sample of adult residents in the São Paulo Metropolitan Area (SPMA), composed by the city capital and 38 underlying municipalities. Data were collected between May 2005 and April 2007. The overall response rate was 81.3%. Detailed information regarding the sampling process is described in Viana et al. (2009) (VIANA et al., 2009).

### *Data collection and instruments*

The World Mental Health version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI 3.0), a fully-structured diagnostic instrument, was

used to assess the clinical and non-clinical conditions of the respondents. It was administered in household face-to-face interviews by non-clinical trained interviewers, using the paper and pencil version, under the strict guidance and close supervision of the research team (KESSLER; USTUN, 2004).

The CIDI 3.0, translated into Brazilian Portuguese and adapted to be used in the SPMHS (VIANA et al., 2004), is divided into two parts. Part I was administered to the whole sample (n = 5,037) and covered the assessment of core disorders (anxiety, mood, and substance use disorders), suicidality and socio-demographic information (sex, age, education, income, marital status, employment). Part II evaluated less common psychiatric disorders (obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder) in a subsample composed of all core disorder cases and a 25% random sample of non-cases (n = 2,942).

There were three possible interview schemes: (i) the long interview (Parts I and II of the WMH-CIDI), administered to all respondents who had met lifetime diagnostic criteria for at least one of the core disorders assessed in Part I or who had ever made a plan or attempt to commit suicide; (ii) the intermediate interview (Parts I and II) administered to a random subsample of 25% of all respondents who had not fulfilled the diagnostic criteria for any of the core disorders (i.e. non-cases); and (iii) the short interview (Part I only) for those who were not in the first two samples (not a core case and not part of the randomly selected sub-sample of non-cases). For additional information, see Viana et al. (2009) (VIANA et al., 2009).

#### *Variables of Interest*

Sociodemographic variables were: (i) Age at interview (“18-34”, “35-49”, “50-64” or “65+ years”); (ii). Gender (“Male” or “Female”); (iii) Education, defined according to the Brazilian school system years of education (“0-4”: none - less than half primary school, “5-8”: more than half primary school - primary school complete, “9-11”: some high school - high school complete or “12+ years”: some college or university - complete college or university); (iv) Employment (“Working”, “Student”, “Homemaker”, “Retired” or “Other”). If the respondent declared to work and study at the same time, he/she was sorted as “Working”; (v) Income (“Low”, “Low-average”, “High-average” or “High”); and (vi) Marital Status (“Married/Cohabiting”, “Separated/Widowed/Divorced” or “Never Married”).

For the analysis of psychiatric comorbidity, we used the following DSM-IV diagnostic categories:

**a) Anxiety Disorders** [*Fear disorders*: panic, social phobia, specific phobia and agoraphobia without panic; *Worry disorders*: generalized anxiety (GAD), post-traumatic stress (PTSD), obsessive-compulsive (OCD) and adult separation anxiety].

**b) Mood Disorders** [major depression (MDD), minor depression (MND), dysthymia, bipolar I and II]

**c) Substance Use Disorders** [alcohol (abuse and dependence) and drug (abuse and dependence)].

Organic exclusion rules were used for the ascertainment of all diagnoses, and hierarchy rules were used for MDD and MND (manic or hypomanic episode), dysthymia (manic or hypomanic episode), GAD (mood disorders including MDD, MND, dysthymia, and mania). Regarding substance use disorders, hierarchy rules were applied to distinguish individuals with abuse of alcohol and drugs from those with dependence. Retrospective information on age-of-onset (AOO) for all disorders was obtained using a series of questions designed to avoid recall bias or answers beyond the possible age range.

Nonfatal suicidal thoughts and behaviors were assessed using the suicidality module of the CIDI 3.0 and classified in three categories: (i) ideation, when the respondent referred having thoughts of engaging in behaviors intended to end his/her own life; (ii) plan, when the respondent reported formulation of specific methods intended to end his/her own life; and (iii) attempt, when the individual declared having engaged in potentially self-injurious behaviors in which there was an intent to die.

#### *Statistical Analysis*

All statistical analyses included conventional methods for variance estimation with complex sample survey data. For the Part I sample, weights were applied to adjust for differences in the probability of selection, differential non-response, and post-stratifying the final sample to approximate the year 2,000 demographic census regarding gender and age distribution (“IBGE”, 2009). To adjust for the oversampling process, additional weight was used to analyze Part II data. Weighting procedures are described in more detail elsewhere (VIANA et al., 2009).

To estimate the psychiatric comorbidity for those with alcohol use disorders (AUD), we estimated the proportion of anxiety, mood and drug use disorders in three groups: (i) among those without AUD; (ii) alcohol abuse; and (iii) alcohol dependence. Lifetime DSM-IV diagnoses were used for this analysis. The temporal relation between AUD and psychiatric comorbidities were calculated by the difference between the age of onset (AOO) of the comorbid disorder and the AOO of alcohol abuse and dependence.

The association between comorbidity and suicidality was investigated through logistic regression models including the number of comorbidities as an independent variable, adjusted by sex, age and education. Statistical analysis was conducted in Stata Data Analysis and

Statistical Software (STATA), version 13.0, using routines for complex sample design.

### *Ethical Approval*

The study was approved by the Ethical and Research Committee, School of Medicine/São Paulo University.

## **Results**

### *Sociodemographic*

The proportion of alcohol use disorders (AUD) were nearly 10% of the São Paulo Metropolitan Area household residents (6.5% for alcohol abuse and 3.3% for alcohol dependence). Most of the individuals with AUD were male (75.9% on abuse and 83.5% on dependence). While alcohol abuse was more prevalent among respondents aged 18-34 years (46.4%), most cases of alcohol dependence were identified in the 35-49 age group (44.8%). Most of the individuals with alcohol abuse had 9 to 11 years of education (40.3%), low-average income (29.2%), were married or cohabiting with a partner (59.1%) and working (69.2%). Alcohol dependence showed a similar pattern for these variables, except for schooling, where most individuals had between 0 to 4 years of education (37.7%) (Table 1).

### *Comorbidity*

At least one comorbid psychiatric disorder was found in 50.5% of respondents with alcohol abuse and 76.7% with alcohol dependence. Nearly 15% of respondents with alcohol abuse had three or more comorbidities compared to 28% of those with alcohol dependence (Table 2).

Anxiety disorders were the most frequent psychiatric morbidity in all groups, the non-AUD (25.5%), alcohol abuse (33.8%) and alcohol dependence (61.7%) groups. Among those, specific phobia was the most prevalent one (12%, 13.4%, and 24.1% respectively) followed by OCD (6%, 10.2%, and 18.8% respectively). Mood disorders were the second most prevalent class of psychiatric condition (20.1%, 29.3%, and 36.7% for the non-AUD, alcohol abuse and alcohol dependence groups, respectively). MDD was, by far, the most frequent mood disorder in all three groups. Substance use disorders (other than alcohol and tobacco) were present in 1.3% of the non-AUD group, 13.7% in alcohol abuse and 26.7% in alcohol dependence. As far as the pattern of drug abuse and dependence were similar in the non-AUD group (0.7% vs 0.5%), drug abuse was dominant over drug dependence in alcohol abuse (10% vs 3.7%, respectively) and drug dependence was more frequent than drug abuse among respondents with alcohol dependence (20.9% vs 5.7%).

### *Temporal relation between AUD and psychiatric comorbidities*

Fear anxiety disorders mostly occurred before both alcohol abuse and dependence onset (89.8% and 87.1%, respectively). Although worry disorders did not seem to differ regarding the temporal relationship with alcohol abuse, it generally preceded alcohol dependence (61.5%). Substance use disorders most frequently followed alcohol abuse (60.5) and preceded alcohol dependence (62.5%) (Table 3). Overall, stratified analyses by sex did not show significant differences between men and women, except for mood disorders. Men tended to present mood disorders after both alcohol abuse and dependence, while women tended to present mood disorders before alcohol dependence. Regarding alcohol abuse, mood disorder comorbidity among women was equally distributed (data not presented in table 3, but available on request).

#### *Comorbidities and suicidal behavior in AUD*

The associations between the number of comorbidities and suicidal behavior among respondents with AUD showed similar patterns for both alcohol abuse and dependence. Using the non-AUD group as reference, the OR for suicidal ideation in alcohol abuse ranged from 1.9 among those with one psychiatric comorbidity to 11.0 among those with 3 or more comorbidities, and from 2.5 to 7.1 in alcohol dependence, respectively. Although it was not possible to obtain precise measures for these associations due to the small number of cases, we are comfortable to conclude that the higher the number of comorbidities, the higher the OR of having suicidal ideation, plan or attempt in the AUD group. Adjusted analyses by sex, age and education showed very similar results to the crude ones (Table 4).

The prevalence of suicidal behaviors among respondents with AUD were much higher in those with psychiatric comorbidities than in respondents without (33.7% vs 10.4% for ideation, 16.5% vs 1.8% for planning and 11.3% vs 1.7% for attempt) (Table 5).

### **Discussion**

The present study has the following main findings: (i) the prevalence of psychiatric comorbidity among individuals with alcohol use disorders (AUD) is significantly higher than among those without an AUD; (ii) anxiety disorders mostly preceded AUD, particularly fear related ones; (iii) the temporal pattern for mood disorders AUD comorbidity was different between men and women; (iv) the higher the number of psychiatric AUD comorbidity, the higher the chance of having a suicidal behavior.

#### *Sociodemographic*

The prevalence of AUD was very similar to those found in a multicenter study conducted by Filho et al. (1992) of psychiatric morbidity in Brazilian urban areas (Brasília, São Paulo and Porto Alegre), ranging from 7.6% to 9.2% at a proportion of 15 men to every woman



(FILHO et al., 1992). Estimates provided by the WHO in 2004 showed a similar prevalence in Brazil (8.7%) and other Latin American countries, such as Chile (8.1%), Argentina (8.4%), Venezuela (8.9%), Peru (9.0%) and Uruguay (9.5%) (WHO, 2004). Highest prevalence rates were found in Eastern Europe, with the highest in the Russian Federation (18.9%) (WHO, 2004). The proportion of individuals with more than nine years of education was lower among those with alcohol dependence as compared with those with alcohol abuse; the later, in turn, was similar to the non-AUD group in regards to educational level. In general, the monthly income did not seem to differ among the subgroups, except for the lower proportion of individuals with high-income among those with alcohol dependence, consistent with the findings regarding education. It is well established that lower income and lower education are social determinants of poorer general health and, it is plausible that here they indicate a link with more severe mental health outcomes. No significant differences among the three groups were observed regarding marital status, although Crum et al. (1993) have reported that being separated or divorced (RR = 4.50), widowed (RR = 3.73), or never having married (RR = 2.22) was associated with a higher risk of having AUD (CRUM; HELZER; ANTHONY, 1993). There was a higher proportion of retired individuals among those with alcohol dependence as compared to the other two subgroup, possibly due to disability or early retirement (BRITES et al., 2014).

#### *Comorbidities and their temporal relationship with AUD*

We found a high lifetime prevalence of at least one DSM-IV comorbid disorder in those with AUD, being 50.5% for alcohol abuse and 76.7% for alcohol dependence. These results are consistent with previous research which estimated that nearly 50% of AUD individuals presents another psychiatric disorder throughout their lives (KESSLER et al., 1996; ROSS, 1995; SCHULENBERG et al., 1997; SINGH; BALHARA, 2016; WU et al., 1999). Our results are also in line with several population-based studies, showing that individuals with anxiety or depressive disorders have 2 to 3 times higher risk of having AUD (BURNS; TEESSON, 2002; DE GRAAF et al., 2003; HASIN et al., 2007; MERIKANGAS et al., 1998; PIRKOLA et al., 2005).

We observed an increasing gradient of psychiatric morbidity from the non-AUD group, through alcohol abuse and up to the alcohol dependence. The exceptions for this pattern were dysthymia, MND and drug abuse, with no differences in comorbidity rates among the two AUD groups. As we used the DSM-IV hierarchical diagnostic procedure, it is possible that many cases of dysthymia were also diagnosed with MDD at some point in the lifetime, and thus, the MDD diagnosis prevails, reducing the number of cases and the magnitude of the association.

Since AUD are known to negatively impact the course of anxiety and depressive disorders (BRUCE et al., 2005; HASIN et al., 1996), our results support the hypothesis that individuals with alcohol abuse, and, even more, those with alcohol dependence, are more severely impaired, as compared to those who do not have AUD comorbid disorders.

The temporal sequencing of the relationship between AUD and comorbid psychiatric disorders is known to be bidirectional. Secondary AUD may result from the excessive alcohol consumption as a coping strategy to deal with anxiety and/or depressive symptoms (BOLTON et al., 2006; BOLTON; ROBINSON; SAREEN, 2009). On the other hand, anxiety and depressive symptoms may be consequences of chronic alcohol intoxication and/or withdrawal in primary AUD (FALK; YI; HILTON, 2008). Additionally, it has been proposed that both AUD and anxiety/depressive disorders may be initially unrelated, but exacerbates each other over time, and also that a third underlying factor could lead to both of them (LEHMAN; MYERS; CORTY, 1989). Although this relationship has several possible paths, it is observed that, most frequently, phobias have the earliest AOO, while other anxiety and mood disorders start later, with the AUD onset occurring in between (CHRISTIE et al., 1988; FALK; YI; HILTON, 2008; KESSLER et al., 2005). These are corroborated by our findings, with fear disorders preceding AUD onset.

Research on the underlying biological mechanisms throughout AUD and comorbid psychiatric disorders may affect each other has yet been limited. It has been shown that HPA dysregulation involved in stress related situations, such as depression and PTSD, are similar to those observed in alcohol dependents (ANTHENELLI, 2010). However, important variations in stress reactivity are involved across these conditions, and its elucidation is complicated by variables such as hormonal differences between men and women, that have confounding or interaction effects (KAJANTIE; PHILLIPS, 2006; KIRSCHBAUM et al., 1999). As far as high levels of comorbidity are known to be associated with psychological distress, impairment and disease burden (ANGST; SELLARO; RIES MERIKANGAS, 2002; HAWTON et al., 2003), a better understanding of these joint mechanisms is needed to clarify how people with comorbid conditions physiologically differ from those with AUD alone.

#### *Comorbidities and suicidal behavior in AUD*

A strong relationship in a dose-response fashion was found between the number of psychiatric comorbidities and the odds of having suicidal behavior in the AUD group, which is consistent with the results from several studies (NOCK et al., 2009), but never assessed in Brazilian population-based samples. The higher the number of comorbidities, the higher the odds of having suicidal ideation, plan or attempt in AUD group. It is known that AUD are

common among individuals who die by suicide, and that AUD might increase the risk or interact with depression, raising the risk of engaging in suicidal behaviors (HOERTEL et al., 2015; NOCK et al., 2010). In a recent psychological autopsy study, Kolves et al. (2017) compared suicide cases with and without AUD, as well as suicide and sudden-death (control) cases with AUD in Australia. They found that every fifth person who died by suicide had an AUD and that comorbidity with other psychiatric disorders, among others, can trigger suicide in people with AUD (KOLVES et al., 2017).

A few different relationships between AUD and suicidal behavior have been proposed, as (i) AUD affecting - direct or indirectly - suicidal behaviors through disinhibition, impulsiveness and impaired judgment, (ii) suicidal behaviors affecting AUD as a mean to ease the distress associated with suicidality, (iii) both conditions affecting each other and (iv) not necessarily affecting each other, but occurring as manifestation of the same underlying disorder (LAMIS; MALONE, 2012; SHER, 2006).

Studies conducted to evaluate the role of AUD comorbid disorders in suicidal behavior are welcome to clarify both psychological and biological mechanisms throughout which comorbidity increases the risk of engaging in suicidal ideation, planning and attempts.

Considering implications for suicide prevention and clinical management, the much higher prevalence of suicidal behaviors among AUD respondents with psychiatric comorbidities should warn clinicians, as well as health managers and police makers, to the higher risk of suicide in this population.

### **Limitations**

Our results should be interpreted taking into account a few limitations. Some characteristics of the study design may have underestimated the true general population prevalence rates of psychiatric morbidity and AUD, as people with mental illness may be: (i) less likely to be truly represented in the adopted sampling frame, which excluded the homeless and individuals living in institutions; (ii) more likely to not participate due to impeding physical, mental or cognitive conditions; (iii) known to present higher mortality rates; (iv) more reluctant to participate of this kind of epidemiological surveys. Also, the use of retrospective self-reports to evaluate the lifetime occurrence and AOO of mental disorders and suicidal behaviors are susceptible to recall bias. The cross-sectional nature of our data does not allow to determine the direction of the association of sociodemographic variables with the assessed psychiatric disorders. Finally, embarrassing behaviors or emotional contents, including suicidal behaviors and substance use problems, are likely to lead to more conservative results, especially in cross-

sectional assessments and in non-clinical interviews conducted within the respondent's household, resulting to the sub-estimation of prevalence measurements.

Some strengths of this study also deserve to be mentioned. The SPMHS, the Brazilian component of the WHO-WMH Surveys Consortium, provides the first population-based estimates of lifetime prevalence and AOO of DSM-IV disorders in our country. Although our findings are not nationally representative, they can be generalized for the largest cities of Brazil. Therefore, our results can be used to guide public health efforts in implementing targeted strategies of screening, prevention and intervention related to AUD.

### **Acknowledgements**

The São Paulo Megacity Mental Health Survey was supported by the State of São Paulo Research Foundation (FAPESP grant 03/00204-3). Instrument development was supported by Vitoria Foundation for Science and Technology (FACITEC grant 002/2003). The São Paulo Megacity Mental Health Survey is carried out in conjunction with the WHO-World Mental Health Survey Initiative. We thank the WMH Coordinating Center staff at Harvard and Michigan Universities, and specially Professor Ron Kessler, for assistance with instrumentation, fieldwork, and data management. A complete list of WMH publications can be found at <http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/>. We would also like to thank the funding agencies that have made possible the realization of this study. EPM received a scholarship from the National School of Public Health/Oswaldo Cruz Foundation and TJPP received a scholarship from Carlos Chagas Filho Foundation for Research Support of Rio de Janeiro State (FAPERJ in the Portuguese acronym). ESFC is partially supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq in the Portuguese acronym, process number: 307045/2016-1) and FAPERJ project E-26/202.938/2015.

**Table 1.** Sociodemographic characteristics in the São Paulo Megacity Mental Health Survey total sample, by AUD. (N=5,037)

	<b>No AUD</b> N= 4.561		<b>Alcohol Abuse</b> N= 300		<b>Alcohol Dependence</b> N= 176	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
	<b>90,2</b>	(88.8 – 91.4)	<b>6,5</b>	(5.6 – 7.7)	<b>3,3</b>	(2.6 – 4.1)
<b>Sex</b>						
Female	<b>56.4</b>	(54.3 – 58.5)	<b>24.1</b>	(18.6 – 30.6)	<b>16.5</b>	(11.5 – 23.3)
Male	<b>43.6</b>	(41.5 – 45.7)	<b>75.9</b>	(69.4 – 81.4)	<b>83.5</b>	(76.8 – 88.6)
<b>Age group (years)</b>						
18-34	<b>45.0</b>	(43.2 – 46.9)	<b>46.4</b>	(40.3 – 52.6)	<b>32.7</b>	(24.1 – 42.6)
35-49	<b>31.1</b>	(29.2 – 33.1)	<b>35.5</b>	(29.3 – 42.2)	<b>44.8</b>	(35.9 – 54.0)
50-64	<b>15.6</b>	(14.4 – 16.8)	<b>11.0</b>	(6.2 – 18.7)	<b>17.4</b>	(12.0 – 24.7)
65 +	<b>8.3</b>	(7.3 – 9.4)	<b>7.2</b>	(3.9 – 12.7)	<b>5.2</b>	(2.6 – 10.1)
<b>Education (years)</b>						
0-4	<b>21.8</b>	(20.3 – 23.3)	<b>17.9</b>	(12.7 – 24.8)	<b>37.7</b>	(28.0 – 48.6)
5-8	<b>23.2</b>	(21.5 – 24.9)	<b>29.2</b>	(21.8 – 37.8)	<b>24.8</b>	(17.5 – 33.8)
9-11	<b>37.2</b>	(35.1 – 39.3)	<b>40.3</b>	(29.8 – 51.7)	<b>32.6</b>	(24.6 – 41.8)
12 +	<b>17.9</b>	(16.3 – 19.7)	<b>12.6</b>	(7.8 – 19.8)	<b>4.9</b>	(2.0 – 11.7)
<b>Income</b>						
Low	<b>22.1</b>	(20.9 – 23.3)	<b>25.1</b>	(19.1 – 32.2)	<b>28.5</b>	(20.6 – 37.9)
Low-average	<b>27.3</b>	(26.1 – 28.6)	<b>29.2</b>	(22.5 – 36.9)	<b>30.5</b>	(25.7 – 35.8)
High-average	<b>24.8</b>	(23.1 – 26.6)	<b>18.2</b>	(13.6 – 23.9)	<b>24.5</b>	(17.4 – 33.2)
High	<b>25.8</b>	(24.1 – 27.6)	<b>27.5</b>	(20.4 – 36.0)	<b>16.6</b>	(10.1 – 26.0)
<b>Marital status</b>						
Married/Cohabiting	<b>58.7</b>	(56.4 – 61.1)	<b>59.1</b>	(51.1 – 66.6)	<b>65.3</b>	(54.4 – 74.9)
Separated/Widowed/Divorced	<b>15.4</b>	(14.2 – 16.7)	<b>17.4</b>	(11.4 – 25.6)	<b>14.9</b>	(9.69 – 22.2)
Never Married	<b>25.9</b>	(23.6 – 28.3)	<b>23.6</b>	(18.6 – 29.4)	<b>19.8</b>	(11.54 – 31.8)
<b>Employment</b>						
Working	<b>63.3</b>	(61.4 – 65.2)	<b>69.2</b>	(56.6 – 79.5)	<b>58.6</b>	(49.4 – 67.3)
Student	<b>1.5</b>	(1.1 – 2.1)	<b>0.9</b>	(0.2 – 3.9)	<b>2.2</b>	(0.3 – 16.0)
Homemaker	<b>14.3</b>	(13.3 – 15.4)	<b>3.8</b>	(2.1 – 6.9)	<b>4.0</b>	(1.6 – 9.2)
Retired	<b>8.3</b>	(7.4 – 9.3)	<b>5.4</b>	(2.9 – 9.8)	<b>10.2</b>	(5.9 – 17.1)
Other	<b>12.6</b>	(11.4 – 14.0)	<b>20.7</b>	(13.0 – 31.2)	<b>25.0</b>	(17.7 – 34.1)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval.  
Prevalence estimates using Part 1 weights (Total Sample= 5037).

**Table 2.** Lifetime prevalence of DSM-VI WMH-CIDI disorders, by AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037)

	<b>No AUD</b> N= 4.561		<b>Alcohol Abuse</b> N= 300		<b>Alcohol Dependence</b> N= 176	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
<b>Anxiety Disorders</b>						
Panic Disorder	<b>1.5</b>	(1.1 – 2.2)	<b>2.2</b>	(0.8 – 6.1)	<b>5.9</b>	(2.7 – 12.6)
Generalized Anxiety Disorder	<b>4.7</b>	(4.1 – 5.3)	<b>7.6</b>	(3.8 – 14.8)	<b>13.4</b>	(7.2 – 23.5)
Social Phobia	<b>5.2</b>	(4.4 – 6.1)	<b>5.7</b>	(3.1 – 10.2)	<b>15.1</b>	(9.1 – 23.9)
Specific Phobia	<b>12.0</b>	(10.7 – 13.4)	<b>13.4</b>	(9.2 – 19.0)	<b>24.1</b>	(18.9 – 30.2)
Agoraphobia Without Panic	<b>2.4</b>	(1.8 – 3.2)	<b>1.5</b>	(0.5 – 4.2)	<b>8.0</b>	(3.8 – 16.0)
Post-Traumatic Stress Disorder <sup>#</sup>	<b>2.6</b>	(2.2 – 3.1)	<b>6.5</b>	(3.1 – 13.2)	<b>11.5</b>	(6.0 – 21.0)
Obsessive Compulsive Disorder <sup>#</sup>	<b>6.0</b>	(5.0 – 7.1)	<b>10.2</b>	(6.8 – 14.9)	<b>18.8</b>	(12.4 – 27.5)
Adult Separation Anxiety Disorder	<b>4.7</b>	(4.2 – 5.4)	<b>8.6</b>	(5.8 – 12.7)	<b>13.1</b>	(7.1 – 22.8)
Fear Disorders <sup>a</sup>	<b>16.7</b>	(15.4 – 18.1)	<b>17.5</b>	(12.8 – 23.3)	<b>40.5</b>	(30.6 – 51.2)
Worry Disorders <sup>#b</sup>	<b>14.1</b>	(12.7 – 15.5)	<b>26.2</b>	(19.8 – 33.9)	<b>43.8</b>	(34.6 – 53.5)
Any Anxiety Disorder <sup>#</sup>	<b>25.5</b>	(23.4 – 27.8)	<b>33.8</b>	(27.7 – 40.5)	<b>61.7</b>	(52.2 – 70.3)
<b>Mood Disorders</b>						
Dysthymia	<b>1.5</b>	(1.01 – 2.3)	<b>2.9</b>	(0.9 – 8.4)	<b>0.9</b>	(0.2 – 3.7)
Major Depressive Disorder	<b>16.2</b>	(14.5 – 18.1)	<b>21.1</b>	(15.3 – 28.3)	<b>27.6</b>	(18.8 – 38.5)
Minor Depressive Disorder	<b>2.7</b>	(2.1 – 3.6)	<b>4.6</b>	(2.5 – 8.6)	<b>0.9</b>	(0.3 – 3.2)
Bipolar Disorder (I and II)	<b>1.2</b>	(0.9 – 1.7)	<b>4.4</b>	(2.2 – 8.5)	<b>8.2</b>	(3.7 – 17.2)
Any Mood Disorder	<b>20.1</b>	(18.4 – 22.0)	<b>29.3</b>	(22.8 – 36.9)	<b>36.7</b>	(29.1 – 45.1)
<b>Substance Use Disorders</b>						
Drug Abuse	<b>0.7</b>	(0.5 – 1.2)	<b>10.0</b>	(6.5 – 15.1)	<b>5.7</b>	(2.4 – 12.9)
Drug Dependence	<b>0.5</b>	(0.3 – 1.0)	<b>3.7</b>	(1.7 – 8.0)	<b>20.9</b>	(11.2 – 35.7)
Any Substance Use Disorder <sup>##</sup>	<b>1.3</b>	(0.9 – 1.8)	<b>13.7</b>	(10.6 – 17.6)	<b>26.7</b>	(17.1 – 39.1)
<b>Number of AUD Comorbid Disorders<sup>#</sup></b>						
1	NA	NA	<b>20.9</b>	(14.5 – 29.2)	<b>32.8</b>	(25.7 – 40.9)
2	NA	NA	<b>14.1</b>	(9.1 – 21.1)	<b>15.9</b>	(9.3 – 25.7)
3 or more	NA	NA	<b>15.5</b>	(9.6 – 21.1)	<b>28.0</b>	(20.7 – 36.7)
Any comorbidity	NA	NA	<b>50.5</b>	(45.5 – 55.4)	<b>76.7</b>	(68.8 – 83.0)

Abbreviations: WMH-CIDI, World Mental Health Survey version of the Composite International Diagnostic Interview; AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval; NA: not applicable.

Prevalence estimates using Part 1 weights (Total Sample N= 5037)

<sup>#</sup>Prevalence estimates using Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942);

<sup>a</sup>included panic, social phobia, specific phobia and agoraphobia without panic.

<sup>b</sup>included the following disorders: generalized anxiety, post-traumatic stress, obsessive compulsive and adult separation anxiety.

<sup>##</sup>Other than alcohol or tobacco

**Table 3.** Onset of comorbidities according to AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037)

<i>Onset of comorbidity</i>	<b>Alcohol Abuse N= 300</b>			<b>Alcohol Dependence N= 176</b>		
	<i>Before</i> % (95%CI)	<i>Same Year</i> % (95%CI)	<i>After</i> % (95%CI)	<i>Before</i> % (95%CI)	<i>Same Year</i> % (95%CI)	<i>After</i> % (95%CI)
Fear Disorders <sup>#</sup>	89.8 (66.5 – 97.5)	1.5 (0.2 – 12.1)	8.7 (1.7 – 34.0)	87.1 (66.7 – 95.8)	6.6 (1.1 – 32.0)	6.2 (1.6 – 20.9)
Worry Disorders <sup>##</sup>	51.7 (36.6 – 66.6)	8.7 (3.7 – 19.2)	39.6 (25.7 – 55.4)	61.5 (43.5 – 76.9)	11.5 (3.3 – 33.6)	26.9 (16.5 – 40.7)
Any Anxiety Disorder <sup>##</sup>	68.3 (53.2 – 80.4)	6.3 (2.4 – 15.6)	25.4 (15.1 – 39.5)	81.2 (65.1 – 90.9)	8.2 (2.6 – 22.7)	10.6 (5.5 – 19.6)
Any Mood Disorder <sup>#</sup>	34.0 (17.2 – 56.2)	5.3 (1.8 – 14.3)	60.7 (41.1 – 77.4)	34.4 (20.6 – 51.5)	7.4 (2.5 – 20.1)	58.2 (39.4 – 74.9)
Any Substance Use Disorder <sup>###</sup>	28.2 (9.6 – 59.2)	11.3 (5.2 – 22.8)	60.5 (33.2 – 82.5)	62.5 (33.3 – 84.7)	15.9 (4.1 – 45.7)	21.6 (5.0 – 59.0)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval.

<sup>#</sup>Prevalence estimates using Part 1 weights (Total Sample N= 5037).

<sup>##</sup>Prevalence estimates using Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942).

<sup>###</sup>Other than alcohol or tobacco

**Table 4.** Associations between number of comorbidities and suicidal behavior among respondents with AUD, with crude and adjusted models. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037)

	ALCOHOL ABUSE		ALCOHOL DEPENDENCE	
	<i>SUICIDAL IDEATION (N=118)</i>			
	N=60		N=58	
<i>Number of AUD comorbidities</i>	Crude	Adjusted	Crude	Adjusted
<i>One</i>				
OR	<b>1.9</b>	<b>1.9</b>	<b>2.0</b>	<b>2.5</b>
CI 95%	(1.06 – 3.45)	(0.9 – 3.9)	(0.51 – 8.13)	(0.7 – 9.7)
p-value	0.03	0.09	0.30	0.16
<i>Two</i>				
OR	<b>2.9</b>	<b>2.2</b>	<b>2.5</b>	<b>2.9</b>
CI 95%	(.85 – 9.95)	(0.6 – 8.9)	(0.44 – 14.35)	(0.5 – 15.9)
p-value	0.09	0.22	0.29	0.21
<i>Three or more</i>				
OR	<b>12.2</b>	<b>11.0</b>	<b>6.8</b>	<b>7.1</b>
CI 95%	(3.86 – 38.82)	(3.7 – 32.1)	(1.72 – 26.93)	(1.7 – 29.2)
p-value	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	<i>SUICIDAL PLAN (N=52)</i>			
	N=23		N=29	
<i>One</i>				
OR	<b>3.6</b>	<b>3.3</b>	<b>3.2</b>	<b>4.7</b>
CI 95%	(0.54 – 23.92)	0.5 – 25.0	(0.29 – 36.01)	(0.3 – 63.6)
p-value	0.18	0.21	0.33	0.23
<i>Two</i>				
OR	<b>2.7</b>	<b>2.1</b>	<b>4.9</b>	<b>6.8</b>
CI 95%	(0.32 – 22.59)	(0.2 – 22.5)	(0.84 – 28.65)	(0.9 – 50.7)
p-value	0.35	0.54	0.08	0.06
<i>Three or more</i>				
OR	<b>41.7</b>	<b>39.8</b>	<b>13.4</b>	<b>13.7</b>
CI 95%	(4.75 – 365.81)	(4.3 – 368.1)	(1.53 – 116.71)	(1.3 – 140.0)
p-value	<0.01	<0.01	0.02	0.03
	<i>SUICIDAL ATTEMPT (N=38)</i>			
	N=16		N= 22	
<i>One</i>				
OR	<b>1.4</b>	<b>1.2</b>	<b>1.3</b>	<b>1.9</b>
CI 95%	(0.13 – 14.80)	(0.1 – 15.0)	(0.11 – 15.06)	(0.2 – 22.7)
p-value	0.78	0.91	0.83	0.62
<i>Two</i>				
OR	<b>6.4</b>	<b>5.7</b>	<b>4.6</b>	<b>5.9</b>
CI 95%	(0.39 – 105.52)	(0.2 – 74.8)	(0.87 – 24.21)	(0.9 – 39.2)
p-value	0.18	0.33	0.07	0.07
<i>Three or more</i>				
OR	<b>28.4</b>	<b>20.0</b>	<b>7.0</b>	<b>6.0</b>
CI 95%	(4.05 – 199.60)	(3.5 – 141.0)	(1.0 – 49.06)	(0.7 – 53.8)
p-value	<0.01	<0.01	0.05	0.10

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval; OR, Odds Ratio.  
 Analysis were carried out using the Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942).  
 Adjusted for age, sex and education.



**Table 5.** Prevalence of suicidal behaviors among respondents with AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037)

<b>Alcohol abuse or dependence</b> <b>N=476</b>	<b>Ideation</b> <b>N=118</b>	<b>Plan</b> <b>N=52</b>	<b>Attempt</b> <b>N=38</b>
	<b>% (CI)</b>	<b>% (CI)</b>	<b>% (CI)</b>
Without comorbidity (N=203)	<b>10.4</b> (6.71 – 15.66)	<b>1.8</b> (0.55 – 5.88)	<b>1.7</b> (0.45 – 6.0)
At least one comorbidity (N=273)	<b>33.7</b> (25.18 – 43.47)	<b>16.5</b> (10.07 – 25.72)	<b>11.3</b> (7.51 – 16.76)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval.  
Prevalence estimates using Part 1 weights (Total Sample N= 5037).

## References

- ANDRADE, L. H. et al. Days out-of-role due to common physical and mental health problems: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 68, n. 11, p. 1392–1399, nov. 2013.
- ANGST, J.; SELLARO, R.; RIES MERIKANGAS, K. Multimorbidity of psychiatric disorders as an indicator of clinical severity. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 252, n. 4, p. 147–154, ago. 2002.
- ANTHENELLI, R. M. Focus On: Comorbid Mental Health Disorders. **Alcohol Research & Health**, v. 33, n. 1–2, p. 109–117, 2010.
- BOLTON, J. et al. Use of alcohol and drugs to self-medicate anxiety disorders in a nationally representative sample. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 194, n. 11, p. 818–825, nov. 2006.
- BOLTON, J. M.; ROBINSON, J.; SAREEN, J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Journal of Affective Disorders**, v. 115, n. 3, p. 367–375, jun. 2009.
- BOSCHLOO, L. et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Journal of Affective Disorders**, v. 131, n. 1–3, p. 233–242, jun. 2011.
- BOSCHLOO, L. et al. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 200, n. 6, p. 476–484, jun. 2012.
- BRITES, R. M. R. et al. Prevalence of alcoholism in the profile of disability retirement among employees of a federal university. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 3, p. 373–380, jun. 2014.
- BRUCE, S. E. et al. Influence of psychiatric comorbidity on recovery and recurrence in generalized anxiety disorder, social phobia, and panic disorder: a 12-year prospective study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 6, p. 1179–1187, jun. 2005.
- BURNS, L.; TEESSON, M. Alcohol use disorders comorbid with anxiety, depression and drug use disorders. Findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well Being. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 68, n. 3, p. 299–307, 1 dez. 2002.
- CRUM, R. M.; HELZER, J. E.; ANTHONY, J. C. Level of education and alcohol abuse and dependence in adulthood: a further inquiry. **American Journal of Public Health**, v. 83, n. 6, p. 830–837, 1 jun. 1993.
- DE GRAAF, R. et al. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders--findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 38, n. 1, p. 1–11, jan. 2003.

FALK, D. E.; YI, H.-Y.; HILTON, M. E. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 94, n. 1–3, p. 234–245, 1 abr. 2008.

FILHO, A. et al. Estudo multicentrico de morbidade psiquiatrica em areas urbanas brasileiras (Brasilia, Sao Paulo, Porto Alegre). **Rev ABPAPAL**, p. 93–104, 1992.

GALLASSI, A.; NAKANO, E. **CONSEQUENCES OF ALCOHOL ABUSE/DEPENDENCE IN BRAZIL: DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS (DALY)**. [s.l: s.n.]. v. 13

GBD 2016 ALCOHOL AND DRUG USE COLLABORATORS. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 12, p. 987–1012, dez. 2018.

HARRIS, E. C.; BARRACLOUGH, B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 170, p. 205–228, mar. 1997.

HASIN, D. S. et al. Five-year course of major depression: effects of comorbid alcoholism. **Journal of Affective Disorders**, v. 41, n. 1, p. 63–70, 4 nov. 1996.

HASIN, D. S. et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 7, p. 830–842, jul. 2007.

HAWTON, K. et al. Comorbidity of axis I and axis II disorders in patients who attempted suicide. **The American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 8, p. 1494–1500, ago. 2003.

HOERTEL, N. et al. Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 718–726, jun. 2015.

**IBGE**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>. Acesso em: 10 ago. 2009.

KAJANTIE, E.; PHILLIPS, D. I. W. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 2, p. 151–178, fev. 2006.

KESSLER, R. C. et al. **The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for Prevention and Service Utilization**, 1996.

KESSLER, R. C.; USTUN, T. B. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). **International journal of methods in psychiatric research**, v. 13, n. 2, p. 93–121, 2004.

KIRSCHBAUM, C. et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, n. 2, p. 154–162, abr. 1999.

KOLVES, K. et al. Alcohol-use disorders and suicide: Results from a psychological autopsy study in Australia. **Alcohol (Fayetteville, N.Y.)**, v. 64, p. 29–35, nov. 2017.

LAMIS, D. A.; MALONE, P. S. Alcohol Use and Suicidal Behaviors among Adults: A Synthesis and Theoretical Model. **Suicidology online**, v. 3, p. 4–23, 1 set. 2012.

LEHMAN, A. F.; MYERS, C. P.; CORTY, E. Assessment and classification of patients with psychiatric and substance abuse syndromes. **Hospital & Community Psychiatry**, v. 40, n. 10, p. 1019–1025, out. 1989.

LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY. **The epidemiology of comorbidity between alcohol use disorders and mental disorders in Australia | NDARC - National Drug and Alcohol Research Centre**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/epidemiology-comorbidity-between-alcohol-use-disorders-and-mental-disorders-australia>. Acesso em: 6 mar. 2017.

MERIKANGAS, K. R. et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. **Addictive Behaviors**, v. 23, n. 6, p. 893–907, dez. 1998.

NOCK, M. et al. Mental Disorders, Comorbidity and Suicidal Behavior: Results from the National Comorbidity Survey Replication. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 8, p. 868–876, ago. 2010.

NOCK, M. K. et al. Cross-National Analysis of the Associations among Mental Disorders and Suicidal Behavior: Findings from the WHO World Mental Health Surveys. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 8, p. e1000123, 11 ago. 2009.

OLFSON, M. et al. Reexamining associations between mania, depression, anxiety and substance use disorders: results from a prospective national cohort. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 235–241, fev. 2017.

PIRKOLA, S. P. et al. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population--results from the Health 2000 Study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 40, n. 1, p. 1–10, jan. 2005.

PRIOR, K. et al. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. **Drug and Alcohol Review**, 21 jun. 2016.

REGIER, D. A. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, p. 2511–2518, 21 nov. 1990.

RIBEIRO, W. S. et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63545, 2013.

ROBINS, L. N.; REGIER, D. A. (EDS.). **Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study**. New York : Toronto : New York: Free Press ; Collier Macmillan Canada ; Maxwell Macmillan International, 1991.

ROSS, H. E. DSM-III-R alcohol abuse and dependence and psychiatric comorbidity in Ontario : results from the Mental Health Supplement to the Ontario Health Survey \*. v. 39, 1995.

RUGGLES, K. V. et al. What are the Patterns Between Depression, Smoking, Unhealthy Alcohol Use, and Other Substance Use Among Individuals Receiving Medical Care? A Longitudinal Study of 5479 Participants. **AIDS and behavior**, 30 jul. 2016.

SCHULENBERG, J. et al. Lifetime Co-occurrence of DSM-III-R Alcohol Abuse and Dependence With Other Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 54, 1997.

SHER, L. Alcohol consumption and suicide. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 99, n. 1, p. 57–61, jan. 2006.

SINGH, S.; BALHARA, Y. P. S. A Review of Indian Research on Co-occurring Psychiatric Disorders and Alcohol use Disorders. **Indian Journal of Psychological Medicine**, v. 38, n. 1, p. 10–19, fev. 2016.

TURECKI, G.; BRENT, D. A. Suicide and suicidal behaviour. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1227–1239, 19 mar. 2016.

VIANA, M. et al. The World Mental Health Survey Initiative Version of the Composite International Diagnostic Interview (WMH-CIDI): Translation and adaptation to Brazilian-Portuguese: The Instrument used in the “São Paulo Megacity Mental Health Survey”. Printed Version 2004.

VIANA, M. C. et al. São Paulo Megacity Mental Health Survey - a population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the São Paulo metropolitan area: aims, design and field implementation. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 4, p. 375–386, dez. 2009.

VIANA, M. C.; ANDRADE, L. H. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. **Revista Brasileira De Psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999)**, v. 34, n. 3, p. 249–260, out. 2012.

WHO. **Global Health Observatory (GHO) data**. Disponível em: [http://www.who.int/gho/substance\\_abuse/burden/alcohol\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/substance_abuse/burden/alcohol_prevalence/en/). Acesso em: 8 jan. 2018.

WU, L. et al. Influence of Comorbid Alcohol and Psychiatric Disorders on Utilization of Mental Health Services in the National Comorbidity Survey. n. August, 1999.

## 6.2. ARTIGO 2 - CHILDHOOD ADVERSITIES AND ALCOHOL USE DISORDERS PSYCHIATRIC COMORBIDITY IN THE GENERAL POPULATION OF SÃO PAULO METROPOLITAN AREA, BRAZIL.

### **Abstract**

**Background:** Childhood adversities (CA) have been associated with increased risk of numerous physical and mental health outcomes, including alcohol use disorders (AUD). However, studies evaluating the impact of such adversities on psychiatric AUD comorbidity are scarce.

**Methods:** This study is part of the São Paulo Megacity Mental Health Survey, a cross-sectional, stratified, multistage area probability investigation of a general population in Brazil. A total of 5037 adults aged 18 or more were assessed using the World Mental Health Composite International Diagnostic Interview. Variables of interest included 12 childhood adversities, anxiety, mood and substance use disorders. We investigated the associations between CA and psychiatric AUD comorbidity using multivariate logistic regression. **Results:** Nearly 68% of the AUD population reported at least one CA, compared to 47% of the non-AUD population. We found a dose-response relationship between the number of adversities and the chance of having a lifetime AUD comorbidity (OR= 1.9; 2.8; 4.0; for one, two, and three or more CA, respectively). The analysis controlled by each type of CA, sex and age showed that *parent divorce*, *other parental loss* and *parental mental disorders* associated with anxiety and mood disorders AUD comorbidity. *Other adversities* associated only with anxiety disorders. **Conclusion:** Childhood adversities play an important role in AUD comorbidity. These findings raise awareness of the negative impact of CA on health and highlight the importance of public health policies focusing on CA prevention. Such policies might help to reduce a range of pure and comorbid psychiatric disorders on later life.

**Keywords:** Alcohol use disorder (AUD); alcohol abuse; alcohol dependence; comorbidity; psychiatric disorders; childhood adversity (CA); adverse childhood experiences (ACE).

## **Introduction**

Childhood adversity (CA) and Childhood Adverse Experiences (ACE) are usual terms to designate the exposure to a range of traumatic experiences before the age of 18 (GREEN et al., 2010). These experiences vary from physical and emotional neglect or abuse to parental losses and economic adversity (FELITTI et al., 1998; KESSLER et al., 2010). Several studies have found positive associations between CA and multiple psychiatric conditions in later life, including alcohol use disorders (AUD) (LEIJDESDORFF et al., 2017; LOWN et al., 2011; PAQUETTE et al., 2017; ANDA et al., 2002). In parallel, several studies have reported that AUD is frequently associated with other mental illnesses (BOSCHLOO et al., 2011, 2012; LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY, 2001; PRIOR et al., 2016; REGIER et al., 1990; ROSS, 1995). The co-occurrence of more than one mental disorder throughout the lifespan (i.e. psychiatric comorbidity or dual disorder) has major consequences in terms of function, quality of life and mortality (HARRIS; BARRACLOUGH, 1997; OLFSON et al., 2017; REGIER et al., 1990; ROSS, 1995; RUGGLES et al., 2016; WU et al., 1999) Although many studies have shown important associations between CA and the development of AUD in adulthood, the role of CA on AUD comorbidity has been scarcely explored.

## **Material and Methods**

### *Sampling*

The São Paulo Megacity Mental Health Survey is a cross-sectional survey assessing psychiatric morbidity in the general population of the São Paulo Metropolitan Area (SPMA), in Southeast Brazil. A representative sample (N = 5037) of household adults (aged 18 years or older) was selected using stratified, multistage area probability sampling procedures. By the time of data collection - May 2005 to May 2007 - the SPMA comprised the city of São Paulo and 38 surrounding municipalities, with approximately 12 million eligible inhabitants (IBGE, 2009). Detailed descriptions of the sampling and weighting procedures can be found elsewhere (VIANA et al., 2009).

### *Diagnostic Assessment*

The Composite International Diagnostic Interview version 3.0 (CIDI 3.0) is a fully structured interview, expanded to be used in the World Mental Health surveys consortium (KESSLER; USTUN, 2004), generating psychiatric diagnoses based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV, 1998) criteria. The paper and pencil version was applied by lay professional interviewers in face-to-face contacts in respondents' households and it is composed of two parts. Part I consists of questions related

to sociodemographic characteristics, daily functioning, physical morbidity, and a core diagnostic assessment (e.g., for major depression, mania, panic disorder, substance use disorders, and suicidal behavior). Part II comprises questions on mental health risk factors, consequences, and other correlates, as well as assessments for additional disorders. Part II was administered to all respondents who met the lifetime criteria for any disorder in part I, and to those included in a probability subsample ( $n = 2942$ ) intended to reduce the respondent burden and contain the costs of the study. The WMH-CIDI allowed the diagnosis of the following mental disorders: (i) Anxiety disorders [panic, social phobia, specific phobia, agoraphobia without panic, generalized anxiety (GAD), post-traumatic stress (PTSD), obsessive-compulsive (OCD) and adult separation anxiety disorders], (ii) Mood Disorders [major depression (MDD), minor depression (MND), dysthymia, bipolar I and II disorders] and (iii) Substance Use Disorders [alcohol (abuse and dependence) and other substance use disorder (abuse and dependence)].

#### *Assessment of childhood adversities*

All twelve childhood adversities (i.e., occurring before age 18) were retrospectively assessed and coded dichotomously using the criteria established by the World Mental Health Survey Initiative (KESSLER et al., 2010). For this study, CA were classified into four groups: (i) Interpersonal Loss (parental death, parental divorce, other separation from parents), (ii) Parental Maladjustment (mental illness, substance misuse, criminality, violence), (iii) Child Maltreatment (physical abuse, sexual abuse), (iv) Other Childhood Adversities (life-threatening physical illness during childhood, family economic adversity). Neglect was analyzed separately and assessed with questions evaluating child welfare, regarding the frequency of: having inadequate supervision; having to do age-inappropriate tasks/jobs/chores; and receiving inadequate food, clothing, or medical care (COURTNEY et al., 2001).

Parental mental illness – depression, generalized anxiety disorder, panic disorder, or antisocial personality disorder – and parental substance misuse were assessed with the Family History Research Diagnostic Criteria Interview and its extensions (ANDREASEN et al., 1977; KENDLER et al., 1991). Parental criminality (being involved in criminal activities, arrested or sent to prison) and loss of a parent (parental death, divorce, and other parental loss - adopted after age 2, foster care at any age, having lived with other relatives or foster home or detention center before the age of 16) relate to biological and non-biological parents and were assessed with measures developed for the baseline US National Comorbidity Survey (KESSLER; DAVIS; KENDLER, 1997), and used in previous surveys (BENJET; BORGES; MEDINA-MORA, 2010; GREEN et al., 2010; KESSLER et al., 2010).



Family violence (have witnessed parents often hitting, shoving, pushing, grabbing or slapping each other while growing up or physical fights at home under the age of 18), physical abuse and economic adversity (whether the family often lacked enough money to pay for basic living necessities) were assessed with a modified version of the Conflict Tactics Scale (STRAUS, 1979). Life-threatening childhood physical illness was assessed with a standard chronic conditions checklist (MERIKANGAS et al., 2007).

Sexual abuse within the family- sexual intercourse, penetration with a finger or object, sexual assault or molestation - was assessed with questions about repeated fondling, attempted rape, or rape. Based on previous studies, it was assumed that if the experience had occurred one or two times, it was committed by a stranger, whereas if it occurred three or more times, it was committed by a family member (MOLNAR; BUKA; KESSLER, 2001).

Sociodemographic variables were also assessed by the CIDI 3.0, including age (years), gender (male/female), years of schooling (0–4, 5–8, 9–11, 12 or more; referred to as low, low-average, high-average, and high levels of education, respectively), marital status (married/cohabiting, previously married, never married), and family per capita income (low, low-average, high-average, high).

### **Statistical Analysis**

The analytic approach included conventional methods for variance estimation with complex sample survey procedures considering the stratified, multistage area probability sample design. Weights were applied to adjust for differences in probability of selection in all sampling stages and non-response. A post-stratification weight was used to adjust for the population age and sex distribution according to the 2000 census (VIANA et al., 2009).

Firstly, we explored the distribution of sociodemographic variables for the non-AUD, alcohol abuse and alcohol dependence populations. Then, the lifetime prevalence of anxiety, mood, and other substance use disorders was calculated for those three groups.

We investigated the associations between CA and AUD comorbidities keeping the diagnoses of alcohol abuse and alcohol dependence as a unique category due to their small sample size. Childhood adversities were grouped into four categories: *maltreatment*, *interpersonal loss*, *dysfunctional family*, and *other adversities*. *Neglect* was analyzed separately as the studies have been inconsistent regarding its classification as *maltreatment* or *other adversities*. Multivariate logistic regression models were fitted considering the groups of CA and any type of AUD comorbidity. To further investigate these relationships, we carried out a subsequent multivariate logistic regression model considering each type of adversity from the *interpersonal loss* and

*dysfunctional family* groups (variables from *maltreatment* and *other adversities* groups were kept together due to their small sample size). Finally, a multivariate logistic regression model was conducted to investigate the role of each type of CA (controlled for the remaining ones) and the different types of AUD comorbidity (i.e., mood, anxiety, and other substance use disorder). All of these models were adjusted for sex and age. We also tested interactions between sex and the four groups ACE.

Statistical analysis was conducted in Stata Data Analysis and Statistical Software (STATA), version 13.0, using routines for complex sample design. All statistical tests were two-tailed, and values of  $p \leq 0.05$  were considered significant while  $0.06 \leq p < 0.10$ , of border-line significance.

### **Ethics statement**

The study was approved by the Research Ethics Committee of the University of Sao Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*. All participating respondents gave written informed consent and were assured that total confidentiality would be preserved.

### **Results**

#### *Sociodemographic characteristic of the total sample*

Main sociodemographic characteristics of the total sample according to alcohol use disorders (AUD) are shown in **Table 1**. The proportion of lifetime AUD was nearly 10%. The non-AUD population had a slight predominance of women (56.4%), and the AUD population was mostly composed by men (75.9% on abuse and 83.5% on dependence). Almost half of non-AUD and the alcohol abuse groups were aged 18-34 years, while most individuals with alcohol dependence were aged 35-49 years. About 20% of non-AUD and alcohol abuse respondents did not reach five years of education, while this proportion was 38% among those with alcohol dependence. All three groups were mostly married and working.

#### *Prevalence of Childhood Adversities and AUD Comorbidity*

A Venn diagram of AUD, childhood adversities (CA) and psychiatric morbidity data is presented in **Figure 1**. The prevalence of childhood adversities (i.e., at least one) was 47.1% for the non-AUD, 63.7% for the alcohol abuse and 75.8% for the alcohol dependence groups (**Table 2**). The accumulation of childhood adversities (i.e., having experienced two or more adversities during childhood or adolescence) was also very common, being 23.8% for the non-AUD, 41.6% for the alcohol abuse and 55.4% for the alcohol dependence populations. The most common childhood adversities for the non-AUD population were the *death of a parent*

(12.4%) and *parental mental illness* (11.4%). For the alcohol abuse and dependence groups, the most common childhood adversities were *physical abuse* (28.5% and 37.0%, respectively) and *parental mental illness* (17.2% and 27.1%, respectively). Overall, the prevalence of ACE was higher for the AUD population when compared to the non-AUD population (**Table 2**).

Anxiety disorders figured as the most prevalent AUD comorbidity for those with alcohol abuse and alcohol dependence (33.8% and 61.7%, respectively), followed by mood disorders (29.3% and 36.7%, respectively) and other substance use disorders (13.7 and 26.7%, respectively) (data not shown on tables).

#### *Associations between childhood adversities and AUD comorbidity*

The four groups of childhood adversity were associated with lifetime AUD psychiatric comorbidity: *maltreatment* (OR=2.3, IC 95% 1.4-3.7), *interpersonal loss* (OR=1.8, IC 95% 1.0-3.1), *dysfunctional family* (OR=2.1, IC 95% 1.3-3.5) and *other adversities* (OR=9.4, IC 95% 1.9-46.4). Analysis with *Neglect* did not reach statistical significance (OR= 1.4, IC 0.8-2.6, p-value=0.25). When the subtypes of interpersonal loss and dysfunctional family were analyzed individually, the following CA remained associated with AUD comorbidity: *other parental loss* (OR=2.7), *parental mental disorder* (OR=3.7), *maltreatment* (OR=1.8) and *other adversities* (OR=8.2) (Table 3). Although the association with *other adversities* remained statistically significant, its precision was poor. No interaction was observed between sex and the four ACE groups (all p-values>0.30).

As depicted in **Table 4**, the OR ranged from 1.9 for those who suffered one ACE to 4.0 for those with 3 or more of ACE showing a dose-response relationship between the number of childhood adversities and the chance of having any lifetime AUD comorbidity.

#### *Associations between childhood adversities and types of AUD comorbidities*

All groups of CA and *neglect* were positively associated with the comorbidity of anxiety disorders and AUD. Only *maltreatment* was significantly associated with increased likelihood of having mood disorders AUD comorbidity (OR=1.5, IC 95% 1.1-2.2) while the *interpersonal loss* was associated with drug use disorders AUD comorbidity (OR=1.9, IC 1.2-3.1).

When this analysis was controlled by the remaining adversities, *parental divorce* (OR= 2.0), *other parental loss* (OR=3.1), *parental mental disorder* (OR=3.0) and *other adversities* (OR= 8.1) were associated with having a lifetime anxiety disorder AUD comorbidity. In regards to having a lifetime mood disorder AUD comorbidity, *parental divorce* (borderline significance), *other parental loss* and *parental mental disorder* were positively associated, while *parental substance use disorder* showed an inverse association. Finally, *other parental loss*

reached a borderline statistical significance for other substance use disorder AUD comorbidity. (Table 5)

One important observation is that approximately 2/3 of the AUD individuals comorbid with mood disorders also had anxiety disorders.

### **Discussion**

The present study has three main findings. Firstly, mostly all types of childhood adversities (CA) were higher among those with a lifetime history of alcohol use disorders (AUD) when compared to the non-AUD population. Secondly, the higher the number of CA, the higher the chance of having a psychiatric AUD comorbidity in adulthood. Finally, we found positive associations between specific CA with anxiety and mood disorders AUD comorbidities.

Childhood adversities are common events in the general population (FELITTI et al., 1998; KESSLER et al., 2010). Coelho et al. (2016) investigated the same sample of our study and found that nearly half of the individuals living in the metropolitan area of São Paulo (MASP) had experienced at least one CA, being *parental death, physical abuse, family violence and parental mental disorders* the most prevalent ones. These prevalence were higher than those reported in high (38.4%), high-middle (38.9%), and lower-/low-income countries (39.1%) (KESSLER et al., 2010). Mexico, a country more culturally related to Brazil, showed a similar prevalence of CA (54.5%) and patterns of violence (neglect, physical abuse, and family violence) (BENJET; BORGES; MEDINA-MORA, 2010). In our study, we found that individuals that reported having a lifetime history of AUD had suffered much more CA when compared to those who did not. This is in line with the associations found in the literature between the exposure to CA and the higher chance of AUD development (ANDA et al., 2002; KHOURY et al., 2010; STRINE et al., 2012)

Many studies have investigated the associations between the exposure to single forms of CA and the risk of developing specific psychiatric conditions in later life (LEIJDESDORFF et al., 2017; LOWN et al., 2011; PAQUETTE et al., 2017). Also, some have reported that the occurrence of multiple CA is associated with a greater chance of developing specific illnesses. For instance, in a retrospective cohort study, Anda et al. (2002) assessed 9,346 American adults to investigate the associations between parental alcohol abuse and other nine categories of CA (childhood emotional, physical, and sexual abuse; witnessing domestic violence; parental separation or divorce; and growing up with drug-abusing, mentally ill, suicidal, or criminal household members) with alcoholism and depression in adulthood. They found that an increased risk of both alcoholism and depression was greater as the number of reported CA experiences

increased, in a dose-response relationship, regardless of parental alcohol abuse (ANDA et al., 2002).

Although studies have investigated the association between CA and AUD, we did not find studies addressing the role of multiple CA on psychiatric AUD co-morbidity. In our study, the four groups of CA (*maltreatment*, *interpersonal loss*, *dysfunctional family* and *other adversities*) were associated with having at least one lifetime AUD comorbidity. When we took into account the diagnosis of the comorbid disorder, we found that (i) the four groups of CA and *neglect* increased the chance of having anxiety disorders AUD comorbidity; (ii) only *maltreatment* (physical and sexual abuse) was associated with increased chance of having mood disorders AUD comorbidity and (iii) only *interpersonal loss* was associated with other substance use disorder AUD comorbidity.

When the *interpersonal loss* and *dysfunctional family* CA categories were dismembered, *other parental loss*, *parental mental disorder*, *any maltreatment*, and *other adversities* retained their significant association with having at least one lifetime AUD comorbidity. *Parental divorce*, *other parental loss*, *parental mental disorder*, and *other adversities* were associated with anxiety disorders AUD comorbidity while *parental divorce* (borderline significance), *other parental loss* and *parental mental disorder* were associated with mood disorders AUD comorbidity. Regarding substance use disorder, *other parental loss* only reached a borderline statistical significance. These findings suggest that AUD psychiatric comorbidity might be restricted to the exposure to specific types of CA. However, we should interpret these results with caution. For instance, maybe some associations were not found due to a lack of statistical power. We believe that was the case regarding drug use disorders, since they are rare outcomes. Therefore, further studies are welcome to investigate associations between CA and this type of AUD comorbidity in larger samples.

We observed an unexpected “protective” association between *parental substance use disorder* with mood disorders AUD comorbidity (OR=0.4; 0.2-1.0). Although the role of chance has to be considered, we cannot rule out the possibility of survival bias, especially among those with mood disorders AUD comorbidity and parents with substance use problems. It is reasonable to consider that individuals that were raised in this unfavorable environment are more likely to suffer from conditions that would have made impossible its selection to the study (e.g., death, hospitalization) since homes with parents with substance use problems are more likely to be disrupted. Nevertheless, this possible explanation must be considered with caution as it is *post hoc* built hypothesis.

The underlying biological mechanisms linking stress during early life to mental disorders in later life has been a growing topic of interest. Stress-related hormonal systems and immune parameters play an important role in the association between CA and mental illnesses (EHLERT, 2013; MCCRORY; MAYES, 2015). Important changes in brain structures and functions have been observed among those who suffered such adversities (ANDA et al., 2006). Neuroscience researchers have reported significant changes related to epigenetic mechanisms (WEDER et al., 2014), size and shape of specific areas of the brain (CALEM et al., 2017; SHERIDAN et al., 2012), neural pruning (NAKAZAWA, 2016), telomere length (SHALEV et al., 2013; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), network of neurocircuitry - known as the “default mode network” (BLUHM et al., 2009) and brain connectivity (HERRINGA et al., 2013).

The hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis and the autonomic nervous system are crucial in the regulation of the dynamic stress response (AGORASTOS et al., 2018; MCEWEN, 2008). Early life stress has been associated with HPA axis dysregulation and long-lasting altered neuroendocrine stress responses (HEIM et al., 2000; HEIM; NEMEROFF, 2001; NEMEROFF, 2004, 2016; SJÖBERG, 2000). In parallel, it has been proposed that the HPA axis dysregulation might serve as a common mechanistic link to explain some of the relationships among frequently comorbid conditions, as alcohol dependence, major depressive disorder, and posttraumatic stress disorder (ANTHENELLI, 2010).

There is increasing epidemiological research suggesting that telomere shortening, a marker of cellular aging, acts as an early predictor of onset of disease and earlier mortality (CALADO; YOUNG, 2009; SANDERS; NEWMAN, 2013). Telomeres, the DNA-based caps and protein structures at the chromosome tips, play an important role in cell replication and in any dividing tissue that must be replenished throughout life, from parts of the hippocampus to blood, and bone (SHALEV et al., 2013). Since several studies have documented an association between telomere shortening with childhood trauma (COIMBRA et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2018; PRICE et al., 2013; SHALEV et al., 2013; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), and also with mental disorders such as depression, anxiety disorders and alcohol abuse (PAVANELLO et al., 2011; WOLKOWITZ; REUS; MELLON, 2011), telomere shortening may be involved in the path between CA and the development of AUD comorbid disorders.

Social mechanisms have also been proposed, and unfavorable environmental scenarios with low social support have been identified as an important mediator of the association between CA and adult mental distress (COSCO et al., 2018). Interventions aiming to improve resilience-related individual, family, and/or social support factors have been proposed to reduce

the risk of psychopathology following childhood adversity (FRITZ et al., 2018). Likewise, social disadvantage, adverse community context, continuous stress and lack of social support play a significant role in substance use, AUD and other psychiatric conditions, such as depression and anxiety disorders (TSUANG; TOHEN; ZAHNER, 1995). Thus, these factors are very likely to have an important effect on the associations between CA and AUD comorbidities.

Although this study has the advantage of investigating the impact of CA on AUD comorbidity in a large sample from a general population, some limitations of retrospective reporting experiences and self-reporting data should be addressed. Underreporting might have occurred intentionally due to personal sensitive aspects or be the result of forgetfulness of less remarkable events. Therefore, some of the found associations might have been underestimated. As already mentioned, survival bias is a possibility if the probability of AUD comorbidity among individuals who survived enough time to be captured by our study was different from the risk of AUD comorbidity among those who died earlier. The actual age of onset for childhood adversities were not assessed, but, by definition, it occurs before the age of 18. So, it is possible that in some particular cases, CA (exposure) may have occurred after AUD comorbidity (outcome). However, most of the investigated mental disorders occurred during adulthood, that is, after the exposure of CA. We assessed the age of onset of AUD and AUD psychiatric comorbidities and found that nearly in 90% of cases AUD comorbidities occurred after 18 years of age. The 10% that occurred before age 18, mostly occurred in late adolescence (15 to 18 years old), when exposure to most ACE was likely to have already occurred. Finally, the fact that some individuals may have experienced other childhood adversities than the 12 ones assessed here (e.g., emotional abuse, death of a close relative or a friend, exposure to violence outside of the home, living in unsafe neighborhoods, bullying, discrimination based on race or ethnicity, sexual abuse outside the family/home environment) is another limitation of the study.

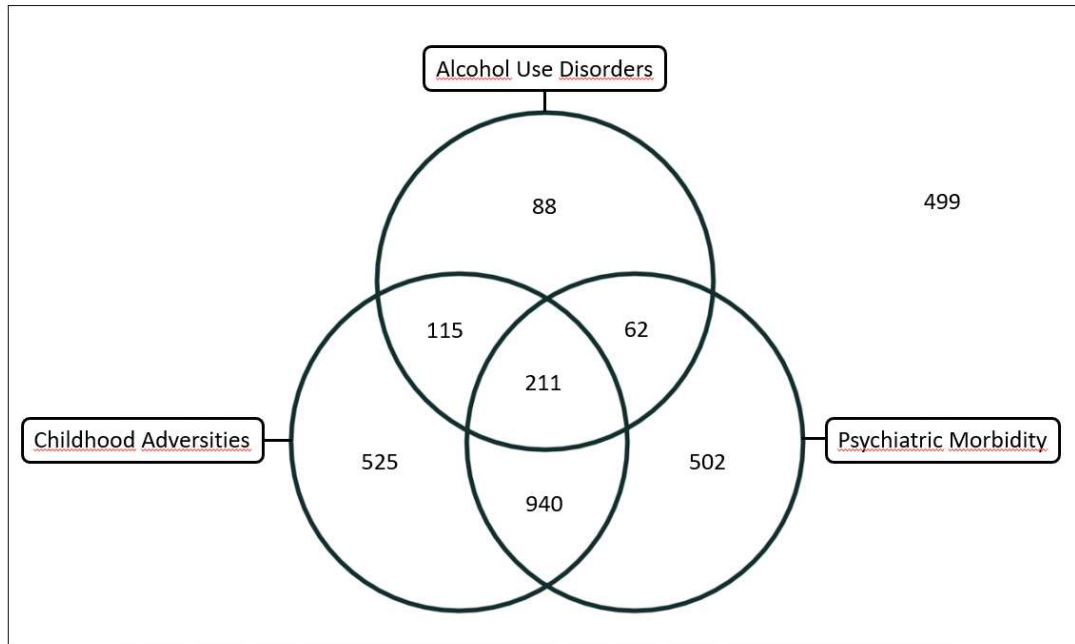
Some strengths of our study should also be highlighted. To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the role of exposure to multiple ACE on psychiatric AUD comorbidity. This comorbidity is often associated with worsening physical, social and occupational functioning. Also, it has been associated with a negative impact on treatment outcomes and a higher risk of nonfatal suicidal behaviors and suicide. (HARRIS; BARRACLOUGH, 1997; OLFSON et al., 2017; REGIER et al., 1990; ROSS, 1995; RUGGLES et al., 2016; WU et al., 1999). Moreover, our study was conducted in a large sample of a general population, which reduces the risk of capturing only severe cases from the treated population.

Overall, our findings suggest that CA play a significant role in the occurrence of psychiatric AUD comorbidity. The exposure to multiple CA proportionally increases the chance

of having an AUD comorbid disorder in later life. Moreover, specific types of CA are associated with anxiety and mood disorder comorbidity among those with a lifetime history of alcohol abuse or dependence. Thus, it is expected that interventions focused on CA prevention might help to reduce not only pure AUD, but also a range of comorbid psychiatric disorders. Further, later and more specific interventions should address those already affected by CA maladaptive psychological and behavioral consequences.



**Figure 1.** Schematic representation of the sample – Number of cases with the outcome variable.



N=2942

**Table 1:** Sociodemographic characteristics of the participants of São Paulo Megacity Mental Health Survey, by AUD (N= 5.037).

	<b>Non-AUD</b> N= 4.561	<b>Alcohol Abuse</b> N= 300	<b>Alcohol Dependence</b> N= 176
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
	<b>90.2</b> (88.8-91.4)	<b>6.5</b> (5.6-7.7)	<b>3.3</b> (2.6-4.1)
<b>Sex</b>			
Female	<b>56.4</b> (54.3-58.5)	<b>24.1</b> (18.6-30.6)	<b>16.5</b> (11.5-23.3)
Male	<b>43.6</b> (41.5-45.7)	<b>75.9</b> (69.4-81.4)	<b>83.5</b> (76.8-88.6)
<b>Age group (years)</b>			
18-34	<b>45.0</b> (43.2-46.9)	<b>46.4</b> (40.3-52.6)	<b>32.7</b> (24.1-42.6)
35-49	<b>31.1</b> (29.2-33.1)	<b>35.5</b> (29.3-42.2)	<b>44.8</b> (35.9-54.0)
50-64	<b>15.6</b> (14.4-16.8)	<b>11.0</b> (6.2-18.7)	<b>17.4</b> (12.0-24.7)
65 +	<b>8.3</b> (7.3-9.4)	<b>7.2</b> (3.9-12.7)	<b>5.2</b> (2.6-10.1)
<b>Education (years)</b>			
0-4	<b>21.8</b> (20.3-23.3)	<b>17.9</b> (12.7-24.8)	<b>37.7</b> (28.0-48.6)
5-8	<b>23.2</b> (21.5-24.9)	<b>29.2</b> (21.8-37.8)	<b>24.8</b> (17.5-33.8)
9-11	<b>37.2</b> (35.1-39.3)	<b>40.3</b> (29.8-51.7)	<b>32.6</b> (24.6-41.8)
12 +	<b>17.9</b> (16.3-19.7)	<b>12.6</b> (7.8-19.8)	<b>4.9</b> (2.0-11.7)
<b>Income</b>			
Low	<b>22.1</b> (20.9-23.3)	<b>25.1</b> (19.1-32.2)	<b>28.5</b> (20.6-37.9)
Low-average	<b>27.3</b> (26.1-28.6)	<b>29.2</b> (22.5-36.9)	<b>30.5</b> (25.7-35.8)
High-average	<b>24.8</b> (23.1-26.6)	<b>18.2</b> (13.6-23.9)	<b>24.5</b> (17.4-33.2)
High	<b>25.8</b> (24.1– 27.6)	<b>27.5</b> (20.4-36.0)	<b>16.6</b> (10.1-26.0)
<b>Marital status</b>			
Married/Cohabiting	<b>58.7</b> (56.4-61.1)	<b>59.1</b> (51.1-66.6)	<b>65.3</b> (54.4-74.9)
Separated/Widowed/Divorced	<b>15.4</b> (14.2-16.7)	<b>17.4</b> (11.4-25.6)	<b>14.9</b> (9.69-22.2)
Never Married	<b>25.9</b> (23.6-28.3)	<b>23.6</b> (18.6-29.4)	<b>19.8</b> (11.54-31.8)
<b>Employment</b>			
Working	<b>63.3</b> (61.4-65.2)	<b>69.2</b> (56.6-79.5)	<b>58.6</b> (49.4-67.3)
Student	<b>1.5</b> (1.1-2.1)	<b>0.9</b> (0.2-3.9)	<b>2.2</b> (0.3-16.0)
Homemaker	<b>14.3</b> (13.3-15.4)	<b>3.8</b> (2.1-6.9)	<b>4.0</b> (1.6-9.2)
Retired	<b>8.3</b> (7.4-9.3)	<b>5.4</b> (2.9-9.8)	<b>10.2</b> (5.9-17.1)
Other	<b>12.6</b> (11.4-14.0)	<b>20.7</b> (13.0-31.2)	<b>25.0</b> (17.7-34.1)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval.

**Table 2:** Weighted-prevalence of childhood adversities in the total sample, by AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=5,037).

	<b>Non-AUD</b> N= 4561	<b>Alcohol Abuse</b> N= 300	<b>Alcohol Dependence</b> N=176
	<b>CA % (95% CI)</b>	<b>CA % (95% CI)</b>	<b>CA % (95% CI)</b>
<b>Interpersonal Loss</b>	<b>26.3</b> (24.4-28.3)	<b>36.2</b> (29.2-43.8)	<b>35.6</b> (27.3-44.9)
Parental Death	<b>12.4</b> (11.4-13.5)	<b>16.8</b> (13.2-21.0)	<b>15.5</b> (10.8-21.6)
Parental Divorce	<b>9.1</b> (7.9-10.3)	<b>13.2</b> (9.5-18.0)	<b>14.2</b> (7.8-24.4)
Other Parental Loss	<b>8.7</b> (7.4-10.2)	<b>11.5</b> (5.9-21.2)	<b>12.2</b> (7.3-19.8)
<b>Parental Maladjustment</b>	<b>23.6</b> (21.8-25.4)	<b>39.2</b> (34.2-44.4)	<b>46.8</b> (34.2-59.8)
Parental Mental Illness	<b>11.4</b> (10.2-12.7)	<b>17.2</b> (12.8-22.6)	<b>27.1</b> (19.6-36.3)
Parental Substance Use Disorder	<b>9.6</b> (8.6-10.8)	<b>11.7</b> (8.2-16.4)	<b>16.3</b> (10.4-24.6)
Parental Criminal Behavior	<b>3.0</b> (2.6-3.6)	<b>7.7</b> (4.3-13.3)	<b>8.3</b> (4.6-14.5)
Family Violence	<b>8.3</b> (4.6-14.5)	<b>22.2</b> (17.4-28.0)	<b>25.6</b> (15.3-39.6)
<b>Maltreatment</b>	<b>10.3</b> (9.1-11.5)	<b>28.7</b> (21.6-36.9)	<b>37.0</b> (28.7-46.2)
Physical Abuse	<b>10.0</b> (8.9-11.2)	<b>28.5</b> (21.4-36.8)	<b>37.0</b> (28.7-46.2)
Sexual Abuse	<b>0.5</b> (0.4-0.8)	<b>0.2</b> (0.0-1.3)	<b>0.9</b> (0.2-4.3)
<b>Other Childhood Adversities</b>	<b>1.9</b> (1.4-2.6)	<b>3.5</b> (1.6-7.5)	<b>4.2</b> (1.3-13.0)
Physical Illness	<b>1.0</b> (0.6-1.6)	<b>3.0</b> (1.2-7.3)	<b>0.5</b> (0.2-1.3)
Economic Adversity	<b>1.0</b> (0.6-1.5)	<b>0.4</b> (0.1-1.3)	<b>3.7</b> (1.0-13.4)
<b>Neglect</b>	<b>10.4</b> (9.1-11.8)	<b>10.6</b> (7.3-15.2)	<b>24.3</b> (18.5-31.3)
<b>Number of childhood adversities</b>			
None	<b>52.9</b> (50.7-55.0)	<b>36.3</b> (30.3-42.7)	<b>24.2</b> (15.2-36.2)
One	<b>23.3</b> (21.7-25.0)	<b>22.1</b> (16.6-28.8)	<b>20.4</b> (13.1-30.4)
Two	<b>11.5</b> (10.4-12.8)	<b>14.9</b> (9.9-21.8)	<b>23.0</b> (15.0-33.4)
Three +	<b>12.3</b> (11.2-13.4)	<b>26.7</b> (19.5-35.5)	<b>32.5</b> (24.2-42.1)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CI, Confidence Interval.

**Table 3:** Proportion and adjusted OR for any psychiatric comorbidity among individuals with alcohol use disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476)

<b>Childhood Adversities</b>	<b>AUD comorbidity % (95% CI)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
<b>Parental Death</b>		
<i>No</i>	<b>57.8</b> (52.1-63.4)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>67.2</b> (54.2-78.0)	<b>1.4</b> (0.7-2.7)
<b>Parental Divorce</b>		
<i>No</i>	<b>58.3</b> (52.7-63.6)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>66.1</b> (53.6-76.7)	<b>1.1</b> (0.7-1.9)
<b>Other Parental Loss</b>		
<i>No</i>	<b>57.0</b> (51.3-62.5)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>78.1</b> (58.9-89.8)	<b>2.7</b> (1.3-5.8)*
<b>Parental Mental Disorder</b>		
<i>No</i>	<b>53.8</b> (47.1-60.3)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>81.9</b> (72.3-88.8)	<b>3.7</b> (1.9-7.2)*
<b>Parental Substance Use Disorder</b>		
<i>No</i>	<b>58.4</b> (51.6-64.8)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>66.4</b> (48.0-80.9)	<b>0.8</b> (0.3-2.3)
<b>Parental Criminal Behavior</b>		
<i>No</i>	<b>57.6</b> (51.6-63.5)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>80.5</b> (64.5-90.3)	<b>1.9</b> (0.8-4.5)
<b>Family Violence</b>		
<i>No</i>	<b>55.7</b> (48.8-62.5)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>72.0</b> (60.0-81.6)	<b>1.0</b> (0.5-2.2)
<b>Neglect</b>		
<i>No</i>	<b>58.1</b> (52.2-63.8)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>66.0</b> (51.7-77.8)	<b>0.8</b> (0.4-1.6)
<b>Any Maltreatment (physical and sexual abuse)</b>		
<i>No</i>	<b>54.3</b> (47.8-60.7)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>70.8</b> (61.7-78.6)	<b>1.8</b> (1.1-3.1)*
<b>Other Adversities (physical illness and economic)</b>		
<i>No</i>	<b>58.1</b> (52.0-63.9)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>91.9</b> (71.0-98.1)	<b>8.2</b> (1.4-49.5)*

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CA, Childhood Adversity; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; REF, Reference.

Comorbidity refers to any of the following: Anxiety [panic, social phobia, specific phobia, agoraphobia without panic, generalized anxiety (GAD), post-traumatic stress (PTSD), obsessive-compulsive (OCD) and adult separation anxiety disorders], Mood [major depression (MDD), minor depression (MND), dysthymia, bipolar I and II disorders] and Substance use disorder [drug abuse and drug dependence].

†Model was controlled for sex, age and childhood adversities (parental death, parental divorce, other parental loss, parental mental disorder, parental substance use disorder, parental criminal behavior, family violence, neglect, any maltreatment, other adversities).

Prevalence and OR estimates using Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942).

\*Significant at the .05 level, two-sided test.

\*\*Borderline significance .06≤p<.10.

**Table 4:** Associations between the number of childhood adversities and lifetime psychiatric comorbidity among individuals with AUD. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).

<b>Number of Childhood Adversities</b>	<b>OR (95% CI)</b>
None	<b>REF</b>
One	<b>1.9 (1.1-3.6)*</b>
Two	<b>2.8 (1.2-6.6)*</b>
Three or more	<b>4.0 (2.1-7.7)*</b>

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; REF, Reference.

Comorbidity refers to any of the following: Anxiety [panic, social phobia, specific phobia, agoraphobia without panic, generalized anxiety (GAD), post-traumatic stress (PTSD), obsessive-compulsive (OCD) and adult separation anxiety disorders], Mood [major depression (MDD), minor depression (MND), dysthymia, bipolar I and II disorders] and Substance use disorder [drug abuse and drug dependence].

†Model was controlled for sex and age.

OR estimates using Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942).

\*Significant at the .05 level, two-sided test.

**Table 5.** Proportion and adjusted OR for comorbidity with anxiety, mood and substance use disorders among individuals with alcohol use disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).

	Anxiety Disorders <sup>1</sup>		Mood Disorders <sup>2</sup>		Substance Use Disorder <sup>2</sup>	
	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)
<b>Parental Death</b>						
<i>No</i>	<b>42.3</b> (36.9-47.9)	<b>REF</b>	<b>33.0</b> (28.1-38.3)	<b>REF</b>	<b>17.4</b> (14.0-21.5)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>48.4</b> (31.7-65.5)	<b>1.0</b> (0.4-2.4)	<b>25.7</b> (13.8-42.8)	<b>0.6</b> (0.2-1.6)	<b>21.3</b> (10.3-38.9)	<b>1.5</b> (0.6-3.6)
<b>Parental Divorce</b>						
<i>No</i>	<b>40.6</b> (34.9-46.5)	<b>REF</b>	<b>29.8</b> (25.2-34.9)	<b>REF</b>	<b>17.2</b> (13.2-22.3)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>59.5</b> (45.0-72.5)	<b>2.0</b> (1.1-3.9)*	<b>44.4</b> (32.1-57.5)	<b>1.8</b> (0.9-3.3)**	<b>23.0</b> (13.7-35.9)	<b>1.3</b> (0.6-2.9)
<b>Other Parental Loss</b>						
<i>No</i>	<b>40.3</b> (34.8-46.1)	<b>REF</b>	<b>29.4</b> (25.5-33.7)	<b>REF</b>	<b>16.5</b> (11.6-22.9)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>66.6</b> (42.9-84.1)	<b>3.1</b> (1.1-8.6)*	<b>49.9</b> (26.9-73.0)	<b>2.9</b> (1.0-8.0)*	<b>29.4</b> (17.3-45.3)	<b>2.0</b> (0.9-4.4)
<b>Parental Mental Disorder</b>						
<i>No</i>	<b>37.9</b> (32.0-44.1)	<b>REF</b>	<b>28.4</b> (23.5-33.9)	<b>REF</b>	<b>17.4</b> (13.2-22.8)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>65.2</b> (50.2-77.7)	<b>3.0</b> (1.6-5.7)*	<b>44.8</b> (32.1-58.3)	<b>2.6</b> (1.2-5.7)*	<b>20.3</b> (11.6-33.0)	<b>1.0</b> (0.5-2.1)

*Continue*

**Table 5.** Proportion and adjusted OR for comorbidity with anxiety, mood and substance use disorders among individuals with alcohol use disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).

	Anxiety Disorders <sup>1</sup>		Mood Disorders <sup>2</sup>		Substance Use Disorder <sup>2</sup>	
	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)	AUD comorbidity % (95 CI)	OR (95% CI)
<b>Parental Substance Use Disorder</b>						
<i>No</i>	<b>42.1</b> (35.5-49.0)	<b>REF</b>	<b>32.8</b> (27.9-38.1)	<b>REF</b>	<b>16.2</b> (11.1-23.1)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>51.6</b> (36.4-66.6)	<b>1.0</b> (0.4-2.5)	<b>25.1</b> (12.7-43.7)	<b>0.4</b> (0.2-1.0)*	<b>29.6</b> (16.9-46.7)	<b>1.8</b> (0.8-4.0)**
<b>Parental Criminal Behavior</b>						
<i>No</i>	<b>43.2</b> (36.7-49.8)	<b>REF</b>	<b>31.1</b> (26.4-36.2)	<b>REF</b>	<b>16.5</b> (12.0-22.2)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>45.1</b> (21.6-71.0)	<b>0.7</b> (0.2-2.2)	<b>40.1</b> (21.8-61.7)	<b>1.0</b> (0.4-2.6)	<b>35.6</b> (16.1-61.4)	<b>2.2</b> (0.7-6.8)
<b>Family Violence</b>						
<i>No</i>	<b>40.1</b> (33.1-47.4)	<b>REF</b>	<b>29.1</b> (23.9-34.9)	<b>REF</b>	<b>16.1</b> (12.0-21.3)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>54.5</b> (42.6-66.0)	<b>0.8</b> (0.5-1.6)	<b>40.6</b> (30.2-51.8)	<b>1.2</b> (0.6-2.5)	<b>24.3</b> (16.8-33.8)	<b>0.8</b> (0.3-2.1)
<b>Neglect</b>						
<i>No</i>	<b>40.4</b> (34.1-47.1)	<b>REF</b>	<b>32.0</b> (26.7-37.9)	<b>REF</b>	<b>17.3</b> (13.4-22.0)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>58.4</b> (46.8-69.0)	<b>1.4</b> (0.8-2.4)	<b>30.5</b> (20.1-43.3)	<b>0.7</b> (0.3-1.5)	<b>21.9</b> (13.6-33.4)	<b>1.0</b> (0.5-1.9)

*Continue*

**Table 5.** Proportion and adjusted OR for comorbidity with anxiety, mood and substance use disorders among individuals with alcohol use

disorders according to childhood adversities. São Paulo Megacity Mental Health Survey (N=476).

	<b>Anxiety Disorders<sup>1</sup></b>		<b>Mood Disorders<sup>2</sup></b>		<b>Substance Use Disorder<sup>2</sup></b>	
	<b>AUD comorbidity % (95 CI)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>AUD comorbidity % (95 CI)</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>AUD comorbidity % (95 CI)</b>	<b>OR (95% CI)</b>
<b>Any Maltreatment (physical and sexual abuse)</b>						
<i>No</i>	<b>38.5</b> (31.9-45.4)	<b>REF</b>	<b>28.9</b> (24.2-34.1)	<b>REF</b>	<b>15.7</b> (10.3-23.2)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>54.3</b> (42.7-65.4)	<b>1.5</b> (0.8-2.8)	<b>38.0</b> (30.1-46.7)	<b>1.3</b> (0.8-2.1)	<b>23.0</b> (15.0-33.7)	<b>1.4</b> (0.6-3.7)
<b>Other Adversities (physical illness and economic)</b>						
<i>No</i>	<b>41.7</b> (35.5-48.2)	<b>REF</b>	<b>30.9</b> (25.6-36.7)	<b>REF</b>	<b>17.4</b> (13.4-22.3)	<b>REF</b>
<i>Yes</i>	<b>83.3</b> (61.2-94.0)	<b>8.1</b> (2.0-32.8)*	<b>55.9</b> (25.4-82.4)	<b>2.7</b> (0.5-13.6)	<b>34.0</b> (10.3-69.8)	<b>2.4</b> (0.3-18.9)

Abbreviations: AUD, Alcohol Use Disorders; CA, Childhood Adversities; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval; REF, Reference.

<sup>†</sup>All models were controlled for sex and age.

Anxiety disorders included: panic, social phobia, specific phobia, agoraphobia without panic, generalized anxiety (GAD), post-traumatic stress (PTSD), obsessive-compulsive (OCD) and adult separation anxiety disorders.

Mood disorders included: major depression (MDD), minor depression (MND), dysthymia, bipolar I and II disorders.

Substance use disorder included: drug abuse and drug dependence.

1 Prevalence and OR estimates using Part 2 weights (Part2 Sample N= 2942).

2 Prevalence and OR estimates using Part 1 weights (Total Sample= 5037).

\*Significant at the .05 level, two-sided test.

\*\*Borderline significance .06≤p<.10.



## **References**

AGORASTOS, A. et al. Early life stress and trauma: developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. **Hormones (Athens, Greece)**, v. 17, n. 4, p. 507–520, dez. 2018.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV ; includes ICD-9-CM codes effective 1. Oct. 96.** 4. ed., 7. print ed. Washington, DC: [s.n.].

ANANDA, R. F. et al. Adverse childhood experiences, alcoholic parents, and later risk of alcoholism and depression. **Psychiatric services (Washington, D.C.)**, v. 53, n. 8, p. 1001–1009, ago. 2002.

ANANDA, R. F. et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 256, n. 3, p. 174–186, abr. 2006.

ANDREASEN, N. C. et al. The family history method using diagnostic criteria: Reliability and validity. **Archives of General Psychiatry**, v. 34, n. 10, p. 1229–1235, 1977.

ANTHENELLI, R. M. Focus On: Comorbid Mental Health Disorders. **Alcohol Research & Health**, v. 33, n. 1–2, p. 109–117, 2010.

BENJET, C.; BORGES, G.; MEDINA-MORA, M. E. Chronic childhood adversity and onset of psychopathology during three life stages: childhood, adolescence and adulthood. **Journal of psychiatric research**, v. 44, n. 11, p. 732–740, ago. 2010.

BLUHM, R. L. et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. **Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN**, v. 34, n. 3, p. 187–194, maio 2009.

BOSCHLOO, L. et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Journal of Affective Disorders**, v. 131, n. 1–3, p. 233–242, jun. 2011.

BOSCHLOO, L. et al. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 200, n. 6, p. 476–484, jun. 2012.

CALADO, R. T.; YOUNG, N. S. Telomere Diseases. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 24, p. 2353–2365, 10 dez. 2009.

CALEM, M. et al. Meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. **NeuroImage. Clinical**, v. 14, p. 471–479, 2017.

COELHO, B. M. et al. Do Childhood Adversities Predict Suicidality? Findings from the General Population of the Metropolitan Area of Sao Paulo, Brazil. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. e0155639, 2016.

COIMBRA, B. M. et al. Stress-related telomere length in children: A systematic review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 92, p. 47–54, 2017.

COSCO, T. D. et al. Early-life adversity, later-life mental health, and resilience resources: a longitudinal population-based birth cohort analysis. **International psychogeriatrics**, p. 1–10, 23 nov. 2018.

COURTNEY, M. E. et al. Foster youth transitions to adulthood: a longitudinal view of youth leaving care. **Child welfare**, v. 80, n. 6, p. 685–717, dez. 2001.

EHLERT, U. Enduring psychobiological effects of childhood adversity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1850–1857, set. 2013.

FELITTI, V. J. et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. **American journal of preventive medicine**, v. 14, n. 4, p. 245–258, maio 1998.

FRITZ, J. et al. A Systematic Review of Amenable Resilience Factors That Moderate and/or Mediate the Relationship Between Childhood Adversity and Mental Health in Young People. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 230, 2018.

GREEN, J. G. et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. **Archives of general psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 113–123, fev. 2010.

HARRIS, E. C.; BARRACLOUGH, B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 170, p. 205–228, mar. 1997.

HEIM, C. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. **JAMA**, v. 284, n. 5, p. 592–597, 2 ago. 2000.

HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1023–1039, 15 jun. 2001.

HERRINGA, R. J. et al. Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 47, p. 19119–19124, 19 nov. 2013.

**IBGE**. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/default.shtm>. Acesso em: 10 ago. 2009.

KENDLER, K. S. et al. The family history method: whose psychiatric history is measured? **The American journal of psychiatry**, v. 148, n. 11, p. 1501–1504, nov. 1991.

- KESSLER, R. C. et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 197, n. 5, p. 378–385, nov. 2010.
- KESSLER, R. C.; DAVIS, C. G.; KENDLER, K. S. Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. **Psychological medicine**, v. 27, n. 5, p. 1101–1119, set. 1997.
- KESSLER, R. C.; USTUN, T. B. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). **International journal of methods in psychiatric research**, v. 13, n. 2, p. 93–121, 2004.
- KHOURY, L. et al. Substance use, childhood traumatic experience, and Posttraumatic Stress Disorder in an urban civilian population. **Depression and Anxiety**, v. 27, n. 12, p. 1077–1086, dez. 2010.
- LEIJDESORFF, S. et al. Prevalence of psychopathology in children of parents with mental illness and/or addiction: an up to date narrative review. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 30, n. 4, p. 312–317, jul. 2017.
- LOWN, E. A. et al. Child physical and sexual abuse: a comprehensive look at alcohol consumption patterns, consequences, and dependence from the National Alcohol Survey. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 35, n. 2, p. 317–325, fev. 2011.
- LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY. **The epidemiology of comorbidity between alcohol use disorders and mental disorders in Australia | NDARC - National Drug and Alcohol Research Centre**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/epidemiology-comorbidity-between-alcohol-use-disorders-and-mental-disorders-australia>. Acesso em: 6 mar. 2017.
- MCCRORY, E. J.; MAYES, L. Understanding Addiction as a Developmental Disorder: An Argument for a Developmentally Informed Multilevel Approach. **Current addiction reports**, v. 2, n. 4, p. 326–330, 2015.
- MCEWEN, B. S. Central effects of stress hormones in health and disease: understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. **European journal of pharmacology**, v. 583, n. 2–3, p. 174–185, 7 abr. 2008.
- MERIKANGAS, K. R. et al. The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. **Archives of general psychiatry**, v. 64, n. 10, p. 1180–1188, out. 2007.
- MOLNAR, B. E.; BUKA, S. L.; KESSLER, R. C. Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the National Comorbidity Survey. **American journal of public health**, v. 91, n. 5, p. 753–760, maio 2001.
- NAKAZAWA, D. J. **Childhood Disrupted: How Your Biography Becomes Your Biology, and How You Can Heal**. [s.l.] Pocket Books, 2016.

NEMEROFF, C. B. Neurobiological consequences of childhood trauma. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65 Suppl 1, p. 18–28, 2004.

NEMEROFF, C. B. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. **Neuron**, v. 89, n. 5, p. 892–909, 2 mar. 2016.

OLFSON, M. et al. Reexamining associations between mania, depression, anxiety and substance use disorders: results from a prospective national cohort. **Molecular Psychiatry**, v. 22, n. 2, p. 235–241, fev. 2017.

OLIVEIRA, B. S. et al. Lifecourse Adversity and Telomere Length in Older Women from Northeast Brazil. **Rejuvenation Research**, v. 21, n. 4, p. 294–303, ago. 2018.

PAQUETTE, G. et al. [Childhood Maltreatment and Mental Health Problems in Adulthood: A National Study of Women in Quebec]. **Sante Mentale Au Quebec**, v. 42, n. 1, p. 43–63, Spring 2017.

PAVANELLO, S. et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 4, p. 983–992, 15 ago. 2011.

PRICE, L. H. et al. Telomeres and early-life stress: an overview. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 1, p. 15–23, 1 jan. 2013.

PRIOR, K. et al. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. **Drug and Alcohol Review**, 21 jun. 2016.

REGIER, D. A. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, p. 2511–2518, 21 nov. 1990.

ROSS, H. E. DSM-III-R alcohol abuse and dependence and psychiatric comorbidity in Ontario : results from the Mental Health Supplement to the Ontario Health Survey \*. v. 39, 1995.

RUGGLES, K. V. et al. What are the Patterns Between Depression, Smoking, Unhealthy Alcohol Use, and Other Substance Use Among Individuals Receiving Medical Care? A Longitudinal Study of 5479 Participants. **AIDS and behavior**, 30 jul. 2016.

SANDERS, J. L.; NEWMAN, A. B. Telomere Length in Epidemiology: A Biomarker of Aging, Age-Related Disease, Both, or Neither? **Epidemiologic Reviews**, v. 35, n. 1, p. 112–131, 2013.

SHALEV, I. et al. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1835–1842, set. 2013.

SHERIDAN, M. A. et al. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 32, p. 12927, 7 ago. 2012.

SJÖBERG, R. L. Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment. **JAMA**, v. 284, n. 18, p. 2321–2322, 8 nov. 2000.

STRAUS, M. A. Measuring intrafamily conflict and violence: The Conflict Tactics (CT) Scales. **Journal of Marriage and the Family**, v. 41, n. 1, p. 75–88, 1979.

STRINE, T. W. et al. Associations between adverse childhood experiences, psychological distress, and adult alcohol problems. **American Journal of Health Behavior**, v. 36, n. 3, p. 408–423, mar. 2012.

TSUANG, M. T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G. E. P. (EDS.). **Textbook in psychiatric epidemiology**. New York: Wiley-Liss, 1995.

VIANA, M. C. et al. São Paulo Megacity Mental Health Survey - a population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the São Paulo metropolitan area: aims, design and field implementation. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 31, n. 4, p. 375–386, dez. 2009.

WEDER, N. et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 4, p. 417- 424.e5, abr. 2014.

WOLKOWITZ, O. M.; REUS, V. I.; MELLON, S. H. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 25–39, 2011.

WU, L. et al. Influence of Comorbid Alcohol and Psychiatric Disorders on Utilization of Mental Health Services in the National Comorbidity Survey. n. August, 1999.

## 7 CONCLUSÃO

Essa tese abordou os transtornos por uso de álcool (TA), enfocando as comorbidades psiquiátricas, o comportamento suicida e as adversidades no período da infância. Trata-se de um tema de grande relevância no âmbito da saúde pública, pois o abuso e a dependência de álcool, as morbidades psiquiátricas e as adversidades na infância estão associados a diversos desfechos negativos de saúde, como, por exemplo, o comportamento suicida. O planejamento e a tentativa suicida figuram como os fatores de risco mais importantes para o suicídio, uma das principais causas de morte evitável no mundo. A escassez de estudos avaliando o impacto das adversidades na infância sob a comorbidade psiquiátrica com TA, e, o papel dessas comorbidades no comportamento suicida tornaram a pesquisa necessária.

Os principais achados desta tese foram: (i) elevada comorbidade em indivíduos com TA: aproximadamente metade dos indivíduos com abuso de álcool e três quartos daqueles com dependência apresentaram algum outro transtorno psiquiátrico ao longo da vida; (ii) quanto maior o número de comorbidades com TA, maior foi a chance de o indivíduo apresentar comportamentos suicidas ao longo da vida; (iii) a prevalência de adversidades no período da infância foi mais alta em indivíduos com TA quando comparados aqueles sem TA; (iv) quanto maior o número de adversidades no período da infância, maior foi a chance de o indivíduo apresentar comorbidades psiquiátricas com TA na vida adulta; (v) associações positivas entre tipos específicos de adversidades na infância e transtornos de ansiedade e humor em comorbidade com TA na vida adulta.

Os achados relacionados ao comportamento suicida em indivíduos com TA fornecem subsídios para a elaboração de políticas públicas direcionadas para a prevenção do suicídio, assim como trazem um alerta para profissionais de saúde para o manejo clínico apropriado de pacientes sob maior risco de suicídio.

O importante papel das adversidades no período da infância na morbidade psiquiátrica dos TA é mais um exemplo de como traumas precoces podem impactar negativamente a saúde e a qualidade de vida de suas vítimas. Maiores investimentos e intervenções destinados sobretudo à prevenção dessas adversidades são de extrema importância. Em paralelo, a triagem de tais adversidades em ambientes como serviços de saúde e escolas deve ser realizada continuamente, de forma a proporcionar para essas crianças o encaminhamento precoce para um cuidado adequado. Ambas estratégias podem ajudar a reduzir uma gama de transtornos psiquiátricos na vida adulta, isolados ou em comorbidade.

No âmbito da pesquisa científica, os resultados aqui encontrados destacam a importância do avanço de pelo menos duas linhas de pesquisa, incluindo estudos: (i) conduzidos para melhor elucidação dos mecanismos biológicos adjacentes às comorbidades com TA; (ii) desenhados para investigar as comorbidades psiquiátricas como mediadoras da associação entre as adversidades na infância e o comportamento suicida em indivíduos com TA. Espera-se que tais pesquisas forneçam dados que possibilitem a diminuição da morbimortalidade para aqueles que sofrem do abuso e da dependência de álcool.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (ED.). **Diagnostic criteria from DSM-IV**. Washington, D.C: The Association, 1994.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (EDS.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5th ed ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 2013.

ANANDA, R. F. et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. **JAMA**, v. 282, n. 17, p. 1652–1658, nov. 1999.

ANANDA, R. F. et al. Adverse childhood experiences, alcoholic parents, and later risk of alcoholism and depression. **Psychiatric services (Washington, D.C.)**, v. 53, n. 8, p. 1001–1009, ago. 2002.

ANANDA, R. F. et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 256, n. 3, p. 174–186, abr. 2006.

ANTHENELLI, R. M. Focus On: Comorbid Mental Health Disorders. **Alcohol Research & Health**, v. 33, n. 1–2, p. 109–117, 2010.

BELLOS, S. et al. Cross-cultural patterns of the association between varying levels of alcohol consumption and the common mental disorders of depression and anxiety: secondary analysis of the WHO Collaborative Study on Psychological Problems in General Health Care. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 133, n. 3, p. 825–831, 15 dez. 2013.

BLUHM, R. L. et al. Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. **Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN**, v. 34, n. 3, p. 187–194, maio 2009.

BOLTON, J. et al. Use of alcohol and drugs to self-medicate anxiety disorders in a nationally representative sample. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 194, n. 11, p. 818–825, nov. 2006.

BOLTON, J. M.; ROBINSON, J.; SAREEN, J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Journal of Affective Disorders**, v. 115, n. 3, p. 367–375, jun. 2009.

BOSCHLOO, L. et al. Comorbidity and risk indicators for alcohol use disorders among persons with anxiety and/or depressive disorders: findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). **Journal of Affective Disorders**, v. 131, n. 1–3, p. 233–242, jun. 2011.

BOSCHLOO, L. et al. Alcohol use disorders and the course of depressive and anxiety disorders. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 200, n. 6, p. 476–484, jun. 2012.



- BRADY, J. The association between alcohol misuse and suicidal behaviour. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 41, n. 5, p. 473–478, out. 2006.
- BRENT, D. A. et al. Psychiatric risk factors for adolescent suicide: a case-control study. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 32, n. 3, p. 521–529, maio 1993.
- BRITES, R. M. R. et al. Prevalence of alcoholism in the profile of disability retirement among employees of a federal university. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 3, p. 373–380, jun. 2014.
- BURGHY, C. A. et al. Developmental pathways to amygdala-prefrontal function and internalizing symptoms in adolescence. **Nature Neuroscience**, v. 15, n. 12, p. 1736–1741, dez. 2012.
- BURNS, L.; TEESSON, M. Alcohol use disorders comorbid with anxiety, depression and drug use disorders. Findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well Being. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 68, n. 3, p. 299–307, 1 dez. 2002.
- CALEM, M. et al. Meta-analysis of associations between childhood adversity and hippocampus and amygdala volume in non-clinical and general population samples. **NeuroImage. Clinical**, v. 14, p. 471–479, 2017.
- CHAPMAN, D. P. et al. Adverse childhood experiences and the risk of depressive disorders in adulthood. **Journal of Affective Disorders**, v. 82, n. 2, p. 217–225, 15 out. 2004.
- CHICK. Clinical depression in heavy drinkers of alcohol. n. 9, p. 229–31, 2002.
- CHRISTIE, K. A. et al. Epidemiologic evidence for early onset of mental disorders and higher risk of drug abuse in young adults. **The American Journal of Psychiatry**, v. 145, n. 8, p. 971–975, ago. 1988.
- COIMBRA, B. M. et al. Stress-related telomere length in children: A systematic review. **Journal of Psychiatric Research**, v. 92, p. 47–54, 2017.
- CORNELIUS, J. R. et al. Patterns of suicidality and alcohol use in alcoholics with major depression. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 20, n. 8, p. 1451–1455, nov. 1996.
- CORNELIUS, J. R. et al. Interventions in suicidal alcoholics. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 5 Suppl, p. 89S-96S, maio 2004.
- COSCO, T. D. et al. Early-life adversity, later-life mental health, and resilience resources: a longitudinal population-based birth cohort analysis. **International psychogeriatrics**, p. 1–10, 23 nov. 2018.
- CUNHA, N. O.; GIATTI, L.; ASSUNÇÃO, A. Á. Factors associated with alcohol abuse and dependence among public transport workers in the metropolitan region of Belo Horizonte. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v. 89, n. 6, p. 881–890, ago. 2016.

DARVISHI, N. et al. Alcohol-related risk of suicidal ideation, suicide attempt, and completed suicide: a meta-analysis. **PloS one**, v. 10, n. 5, p. e0126870, 2015.

DE GRAAF, R. et al. Temporal sequencing of lifetime mood disorders in relation to comorbid anxiety and substance use disorders--findings from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 38, n. 1, p. 1–11, jan. 2003.

DIESERUD, G.; LOEB, M.; EKEBERG, O. Suicidal behavior in the municipality of Baerum, Norway: a 12-year prospective study of parasuicide and suicide. **Suicide & Life-Threatening Behavior**, v. 30, n. 1, p. 61–73, 2000.

DINWIDDIE, S. et al. Early sexual abuse and lifetime psychopathology: a co-twin-control study. **Psychological Medicine**, v. 30, n. 1, p. 41–52, jan. 2000.

DONG, M. et al. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. **Circulation**, v. 110, n. 13, p. 1761–1766, 28 set. 2004.

DOUGLAS, K. R. et al. Adverse Childhood Events as Risk Factors for Substance Dependence: Partial Mediation by Mood and Anxiety Disorders. **Addictive behaviors**, v. 35, n. 1, p. 7–13, jan. 2010.

DUBE, S. R. et al. Childhood abuse, household dysfunction, and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. **JAMA**, v. 286, n. 24, p. 3089–3096, 26 dez. 2001.

DUBE, S. R. et al. Adverse childhood experiences and personal alcohol abuse as an adult. **Addictive behaviors**, v. 27, n. 5, p. 713–725, out. 2002.

DUBE, S. R. et al. Childhood abuse, neglect, and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the adverse childhood experiences study. **Pediatrics**, v. 111, n. 3, p. 564–572, mar. 2003a.

DUBE, S. R. et al. The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. **Preventive medicine**, v. 37, n. 3, p. 268–277, set. 2003b.

EHLERT, U. Enduring psychobiological effects of childhood adversity. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1850–1857, set. 2013.

FALK, D. E.; YI, H.-Y.; HILTON, M. E. Age of onset and temporal sequencing of lifetime DSM-IV alcohol use disorders relative to comorbid mood and anxiety disorders. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 94, n. 1–3, p. 234–245, 1 abr. 2008.

FAWCETT, J. et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 147, n. 9, p. 1189–1194, set. 1990.

FELITTI, V. J. et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. **American journal of preventive medicine**, v. 14, n. 4, p. 245–258, maio 1998.

- FERRARI, A. J. et al. The burden attributable to mental and substance use disorders as risk factors for suicide: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. **PloS One**, v. 9, n. 4, p. e91936, 2014.
- FRITZ, J. et al. A Systematic Review of Amenable Resilience Factors That Moderate and/or Mediate the Relationship Between Childhood Adversity and Mental Health in Young People. **Frontiers in psychiatry**, v. 9, p. 230, 2018.
- GBD 2016 ALCOHOL AND DRUG USE COLLABORATORS. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet. Psychiatry**, v. 5, n. 12, p. 987–1012, dez. 2018.
- GILPIN, N. W.; KOOB, G. F. Neurobiology of alcohol dependence: focus on motivational mechanisms. **Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism**, v. 31, n. 3, p. 185–195, 2008.
- GRANT, B. F. et al. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Archives of general psychiatry**, v. 61, n. 4, p. 361–368, abr. 2004.
- HARRIS, E. C.; BARRACLOUGH, B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 170, p. 205–228, mar. 1997.
- HASIN, D. S. et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 7, p. 830–842, jul. 2007.
- HAWTON, K.; FAGG, J. Suicide, and other causes of death, following attempted suicide. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 152, p. 359–366, mar. 1988.
- HEIM, C. et al. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. **JAMA**, v. 284, n. 5, p. 592–597, 2 ago. 2000.
- HEIM, C.; NEMEROFF, C. B. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. **Biological psychiatry**, v. 49, n. 12, p. 1023–1039, 15 jun. 2001.
- HENSING, G. The health consequences of alcohol and drug abuse: Health in Sweden: The National Public Health Report 2012. Chapter 11. **Scandinavian Journal of Public Health**, v. 40, n. 9 Suppl, p. 211–228, dez. 2012.
- HERNAN, M. A. et al. Causal knowledge as a prerequisite for confounding evaluation: an application to birth defects epidemiology. **American journal of epidemiology**, v. 155, n. 2, p. 176–184, 15 jan. 2002.

HERRINGA, R. J. et al. Childhood maltreatment is associated with altered fear circuitry and increased internalizing symptoms by late adolescence. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 110, n. 47, p. 19119–19124, 19 nov. 2013.

HOERTEL, N. et al. Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. **Molecular psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 718–726, jun. 2015.

**INPAD, LENAD**. Disponível em: <http://inpad.org.br/lenad/>. Acesso em: 6 abr. 2017.

KAJANTIE, E.; PHILLIPS, D. I. W. The effects of sex and hormonal status on the physiological response to acute psychosocial stress. **Psychoneuroendocrinology**, v. 31, n. 2, p. 151–178, fev. 2006.

KENDLER, K. S. et al. Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance use disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 10, p. 953–959, out. 2000.

KESSLER, R. C. et al. **The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for Prevention and Service Utilization**, 1996.

KESSLER, R. C. et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593–602, jun. 2005.

KESSLER, R. C.; USTUN, T. B. The World Mental Health (WMH) Survey Initiative Version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). **International journal of methods in psychiatric research**, v. 13, n. 2, p. 93–121, 2004.

KIRSCHBAUM, C. et al. Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. **Psychosomatic Medicine**, v. 61, n. 2, p. 154–162, abr. 1999.

KISH, L. A Procedure for Objective Respondent Selection within the Household. **Journal of the American Statistical Association**, v. 44, n. 247, p. 380–387, 1 set. 1949.

KOLVES, K. et al. Alcohol-use disorders and suicide: Results from a psychological autopsy study in Australia. **Alcohol (Fayetteville, N.Y.)**, v. 64, p. 29–35, nov. 2017.

LAMIS, D. A.; MALONE, P. S. Alcohol Use and Suicidal Behaviors among Adults: A Synthesis and Theoretical Model. **Suicidology online**, v. 3, p. 4–23, 1 set. 2012.

LANGELAND, W.; DRAIJER, N.; VAN DEN BRINK, W. Psychiatric Comorbidity in Treatment-Seeking Alcoholics: The Role of Childhood Trauma and Perceived Parental Dysfunction. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 28, n. 3, p. 441–447, 1 mar. 2004.

LARAMÉE, P. et al. The Economic Burden of Alcohol Dependence in Europe. **Alcohol and Alcoholism**, v. 48, n. 3, p. 259–269, 1 maio 2013.

LEHMAN, A. F.; MYERS, C. P.; CORTY, E. Assessment and classification of patients with psychiatric and substance abuse syndromes. **Hospital & Community Psychiatry**, v. 40, n. 10, p. 1019–1025, out. 1989.

LUCY BURNS; MAREE TEESSON; MICHAEL LYNSKEY. **The epidemiology of comorbidity between alcohol use disorders and mental disorders in Australia** | NDARC - National Drug and Alcohol Research Centre. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <https://ndarc.med.unsw.edu.au/resource/epidemiology-comorbidity-between-alcohol-use-disorders-and-mental-disorders-australia>. Acesso em: 6 mar. 2017.

MALTER COHEN, M. et al. Early-life stress has persistent effects on amygdala function and development in mice and humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 45, p. 18274–18278, 5 nov. 2013.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. v. 3, n. 11, 2015.

MCCRORY, E. J.; MAYES, L. Understanding Addiction as a Developmental Disorder: An Argument for a Developmentally Informed Multilevel Approach. **Current addiction reports**, v. 2, n. 4, p. 326–330, 2015.

MCINTOSH, C.; RITSON, B. Treating depression complicated by substance misuse. **Advances in Psychiatric Treatment**, v. 7, n. 5, p. 357–364, 2001.

MERIKANGAS, K. R. et al. Comorbidity of substance use disorders with mood and anxiety disorders: results of the International Consortium in Psychiatric Epidemiology. **Addictive Behaviors**, v. 23, n. 6, p. 893–907, dez. 1998.

MORTENSEN, P. B. et al. Psychiatric illness and risk factors for suicide in Denmark. **Lancet (London, England)**, v. 355, n. 9197, p. 9–12, 1 jan. 2000.

NAKAZAWA, D. J. **Childhood Disrupted: How Your Biography Becomes Your Biology, and How You Can Heal**. [s.l.] Pocket Books, 2016.

NEMEROFF, C. B. Neurobiological consequences of childhood trauma. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65 Suppl 1, p. 18–28, 2004.

NEMEROFF, C. B. Paradise Lost: The Neurobiological and Clinical Consequences of Child Abuse and Neglect. **Neuron**, v. 89, n. 5, p. 892–909, 2 mar. 2016.

NOCK, M. et al. Mental Disorders, Comorbidity and Suicidal Behavior: Results from the National Comorbidity Survey Replication. **Molecular psychiatry**, v. 15, n. 8, p. 868–876, ago. 2010.

NOCK, M. K. et al. Suicide and Suicidal Behavior. v. 30, p. 133–154, 2008a.

NOCK, M. K. et al. Suicide and Suicidal Behavior. **Epidemiologic reviews**, v. 30, n. 1, p. 133–154, 2008b.

NOCK, M. K.; KESSLER, R. C. Prevalence of and Risk Factors for Suicide Attempts Versus Suicide Gestures : Analysis of the National Comorbidity Survey. v. 115, n. 3, p. 616–623, 2006.

O'CARROLL, P. W. et al. Beyond the Tower of Babel: a nomenclature for suicidology. **Suicide & Life-Threatening Behavior**, v. 26, n. 3, p. 237–252, 1996.

OLFSON, M. et al. Reexamining associations between mania, depression, anxiety and substance use disorders: results from a prospective national cohort. **Molecular Psychiatry**, n. January, p. 1–7, 2016.

OLIVEIRA, B. S. et al. Lifecourse Adversity and Telomere Length in Older Women from Northeast Brazil. **Rejuvenation Research**, v. 21, n. 4, p. 294–303, ago. 2018.

PARK, S. et al. Comorbidity of Alcohol Use and Other Psychiatric Disorders and Suicide Mortality: Data from the South Korean National Health Insurance Cohort, 2002 to 2013. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, v. 43, n. 5, p. 842–849, maio 2019.

PAVANELLO, S. et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 4, p. 983–992, 15 ago. 2011.

PILOWSKY, D. J.; KEYES, K. M.; HASIN, D. S. Adverse childhood events and lifetime alcohol dependence. **American Journal of Public Health**, v. 99, n. 2, p. 258–263, fev. 2009.

PIRKOLA, S. P. et al. DSM-IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population--results from the Health 2000 Study. **Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology**, v. 40, n. 1, p. 1–10, jan. 2005.

PLATT, S. Clinical and social characteristics of male parasuicides: variation by employment status and duration of unemployment. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 74, n. 1, p. 24–31, jul. 1986.

POSNER, K. et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of Suicidal Events in the FDA's Pediatric Suicidal Risk Analysis of Antidepressants. **The American journal of psychiatry**, v. 164, n. 7, p. 1035–1043, jul. 2007.

PRICE, L. H. et al. Telomeres and early-life stress: an overview. **Biological Psychiatry**, v. 73, n. 1, p. 15–23, 1 jan. 2013.

PRIOR, K. et al. Substance use disorders comorbid with mood and anxiety disorders in the Australian general population. **Drug and Alcohol Review**, 21 jun. 2016.

REGIER, D. A. et al. Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse - Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, 1990a.

REGIER, D. A. et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. **JAMA**, v. 264, n. 19, p. 2511–2518, 21 nov. 1990b.

REHM, J. et al. Alcohol as a risk factor for global burden of disease. **European Addiction Research**, v. 9, n. 4, p. 157–164, out. 2003.

REHM, J. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. **The Lancet**, v. 373, n. 9682, p. 2223–2233, 27 jun. 2009.

REHM, J.; TAYLOR, B.; ROOM, R. Global burden of disease from alcohol, illicit drugs and tobacco. **Drug and Alcohol Review**, v. 25, n. 6, p. 503–513, nov. 2006.

RIBEIRO, W. S. et al. The impact of epidemic violence on the prevalence of psychiatric disorders in Sao Paulo and Rio de Janeiro, Brazil. **PloS One**, v. 8, n. 5, p. e63545, 2013.

ROERECKE, M.; REHM, J. Cause-specific mortality risk in alcohol use disorder treatment patients: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 43, n. 3, p. 906–919, jun. 2014.

ROSS, H. E. DSM-III-R alcohol abuse and dependence and psychiatric comorbidity in Ontario : results from the Mental Health Supplement to the Ontario Health Survey \*. v. 39, 1995.

ROSSOW, I.; ROMELSJO, A.; LEIFMAN, H. Alcohol abuse and suicidal behaviour in young and middle aged men: differentiating between attempted and completed suicide. **Addiction**, v. 94, n. 8, p. 1199–1207, 1 ago. 1999.

RUGGLES, K. V. et al. What are the Patterns Between Depression, Smoking, Unhealthy Alcohol Use, and Other Substance Use Among Individuals Receiving Medical Care? A Longitudinal Study of 5479 Participants. **AIDS and Behavior**, 2016.

SCHULENBERG, J. et al. Lifetime Co-occurrence of DSM-III-R Alcohol Abuse and Dependence With Other Psychiatric Disorders in the National Comorbidity Survey. **Arch Gen Psychiatry**, v. 54, 1997.

SHALEV, I. et al. Stress and telomere biology: a lifespan perspective. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 9, p. 1835–1842, set. 2013.

SHER, L. Alcohol consumption and suicide. **QJM: monthly journal of the Association of Physicians**, v. 99, n. 1, p. 57–61, jan. 2006.

SHERIDAN, M. A. et al. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 109, n. 32, p. 12927, 7 ago. 2012.

SILVERMAN, M. M. et al. Rebuilding the tower of Babel: a revised nomenclature for the study of suicide and suicidal behaviors. Part 2: Suicide-related ideations, communications, and behaviors. **Suicide & Life-Threatening Behavior**, v. 37, n. 3, p. 264–277, jun. 2007a.

SILVERMAN, M. M. et al. Rebuilding the Tower of Babel: A Revised Nomenclature for the Study of Suicide and Suicidal Behaviors Part 1: Background, Rationale, and Methodology. **Suicide and Life-Threatening Behavior**, v. 37, n. 3, p. 248–263, 1 jun. 2007b.

SIMPSON, T. L.; MILLER, W. R. Concomitance between childhood sexual and physical abuse and substance use problems. A review. **Clinical Psychology Review**, v. 22, n. 1, p. 27–77, fev. 2002.

SJÖBERG, R. L. Long-term neuroendocrine effects of childhood maltreatment. **JAMA**, v. 284, n. 18, p. 2321–2322, 8 nov. 2000.

SPAK, L.; SPAK, F.; ALLEBECK, P. Factors in childhood and youth predicting alcohol dependence and abuse in Swedish women: findings from a general population study. **Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)**, v. 32, n. 3, p. 267–274, jun. 1997.

STRINE, T. W. et al. Associations between adverse childhood experiences, psychological distress, and adult alcohol problems. **American Journal of Health Behavior**, v. 36, n. 3, p. 408–423, mar. 2012.

TSUANG, M. T.; TOHEN, M.; ZAHNER, G. E. P. (EDS.). **Textbook in psychiatric epidemiology**. New York: Wiley-Liss, 1995.

TURECKI, G.; BRENT, D. A. Suicide and suicidal behaviour. **The Lancet**, v. 387, n. 10024, p. 1227–1239, 19 mar. 2016.

VIANA, M. C. et al. Sao Paulo Megacity Mental Health Survey - a population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the Sao Paulo metropolitan area: aims, design and field implementation. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 31, n. 4, p. 375–386, dez. 2009.

WATTS, M. Understanding the coexistence of alcohol misuse and depression. **British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)**, v. 17, n. 11, p. 696–699, jun. 2008.

WEDER, N. et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 53, n. 4, p. 417–424.e5, abr. 2014.

WELCH, S. S. A review of the literature on the epidemiology of parasuicide in the general population. **Psychiatric Services (Washington, D.C.)**, v. 52, n. 3, p. 368–375, mar. 2001.

WHO. **Global Health Observatory (GHO) data**. Disponível em: [http://www.who.int/gho/substance\\_abuse/burden/alcohol\\_prevalence/en/](http://www.who.int/gho/substance_abuse/burden/alcohol_prevalence/en/). Acesso em: 8 jan. 2018.

WIENER, C. D. et al. Mood disorder, anxiety, and suicide risk among subjects with alcohol abuse and/or dependence: a population-based study. **Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)**, v. 40, n. 1, p. 1–5, mar. 2018.

WILCOX, H. C.; CONNER, K. R.; CAINE, E. D. Association of alcohol and drug use disorders and completed suicide: an empirical review of cohort studies. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 76 Suppl, p. S11-19, 7 dez. 2004.



WOLKOWITZ, O. M.; REUS, V. I.; MELLON, S. H. Of sound mind and body: depression, disease, and accelerated aging. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 25–39, 2011.

WU, L. et al. Influence of Comorbid Alcohol and Psychiatric Disorders on Utilization of Mental Health Services in the National Comorbidity Survey. n. August, 1999.

**APÊNDICE A**  
**APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO HOPITAL DAS CLÍNICAS**



DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

**APROVAÇÃO**

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.10.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **792/03**, intitulado: "Transtornos mentais e do comportamento na população geral: Prevalência, Fatores de Risco e Sobrecarga Social e Econômica" apresentado pelo Departamento de **PSIQUIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DRA. LAURA HELENA SILVEIRA GUERRA DE ANDRADE**

CAPPesq, 23 de Outubro de 2003.

**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
 Presidente da Comissão de Ética para Análise  
 de Projetos de Pesquisa

**OBSERVAÇÃO:** Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

DEPTO. DE PSIQUIATRIA DA FMUSP	
Recebido em	29/10/03
Por:	ah30 fmm-



Recebido: 31/01/05, às 10h 15 - *WR*  
Departamento de Psiquiatria da FMUSP

Ao  
Departamento de Psiquiatria

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 17.01.05, acatou a solicitação de mudança de título do Protocolo de Pesquisa nº 792/03 - "Transtornos mentais e do comportamento na população geral: Prevalência, Fatores de Risco e Sobrecarga Social e Econômica", para "São Paulo Megacity - Pesquisa sobre saúde, bem estar e estresse (Transtornos mentais e do comportamento na população geral: Prevalência, Fatores de Risco e Sobrecarga Social e Econômica)".

Pesquisador(a) Responsável: **PROFA. DRA. LAURA HELENA SILVEIRA GUERRA DE ANDRADE**

CAPPesq, 17 de Janeiro de 2005.

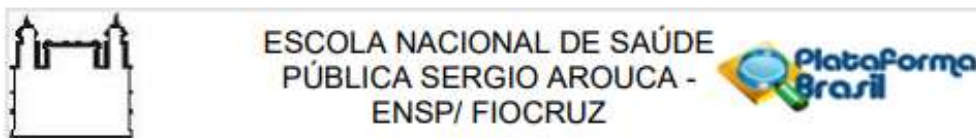
*Euclides Ayres de Castilho*  
**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
Presidente da Comissão Ética para Análise  
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP  
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05430 010 - São Paulo - SP  
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : [cappesq@hcnet.usp.br](mailto:cappesq@hcnet.usp.br) / [secretariacappesq@hcnet.usp.br](mailto:secretariacappesq@hcnet.usp.br)

*Original retido na Comissão de Ética*

## APÊNDICE B

### APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA ENSP



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Transtornos por uso de álcool: Comorbidades psiquiátricas, comportamento suicida, adversidades na infância e precocidade.

**Pesquisador:** ELIANE DE PAULA MENDONÇA

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 71189517.3.0000.5240

**Instituição Proponente:** Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.199.092

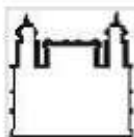
##### Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 2.227.671, em 18/08/2017.

Projeto de doutorado em Saúde Pública, área epidemiologia é intitulado "Transtornos por uso de álcool: Comorbidades psiquiátricas, comportamento suicida, adversidades na infância e precocidade.", da aluna Eliane de Paula Mendonça, orientado por Dr. Evandro da Silva Freire Coutinho. Foi qualificado em 26/05/2017. financiamento próprio R\$3.000,00.

"Trata-se de um estudo seccional de base populacional (inquérito epidemiológico), que irá avaliar a morbidade psiquiátrica em uma amostra probabilística da população geral com 18 anos ou mais, residente na região metropolitana de São Paulo (RMSP), composta pela capital da cidade e 38 municípios subjacentes. Esta proposta de projeto faz parte de um estudo maior, cuja coleta de informações foi realizada entre maio de 2005 e abril de 2007, por 149 profissionais treinados que visitaram os domicílios. Não houve intervenção direta sobre a exposição, assim como não houve seguimento dos indivíduos." (...) "Este projeto de tese faz parte do Estudo Epidemiológico dos Transtornos Mentais São Paulo Megacity (SPMC), inserido no World Mental Health Survey Initiative<sup>1</sup>, um consórcio internacional que envolve 28 países distribuídos por cinco continentes. O World Mental Health (WMH) é globalmente coordenado pelo Professor Ronald Kessler, da Universidade de Harvard – EUA. Os dados que serão utilizados fazem parte do segmento brasileiro do WMH, e o

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.199.092

mesmo será conduzido através de uma cooperação com a Professora Maria Carmen Viana, docente do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Espírito Santo e uma das coordenadoras do WMH no Brasil.\*

Numero da amostra:5037 participantes cujos dados serão obtidos de um banco de dados pré existente.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Têm-se como objetivo primário estudar os Transtornos por Uso de Álcool (TA) no que diz respeito a comorbidades psiquiátricas, comportamento suicida, adversidades no período da infância e precocidade em uma amostra representativa da população geral com 18 anos ou mais residentes da região metropolitana de São Paulo (RMSP)

Objetivo Secundário:

1. Descrever o perfil de comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA;
2. Investigar o risco de comportamentos suicidas em portadores de TA, associado à comorbidade psiquiátrica;
3. Avaliar o impacto de adversidades na infância sobre a idade de início dos TA (precocidade);
4. Estimar o impacto das adversidades no período da infância sobre comorbidades psiquiátricas em indivíduos com TA.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

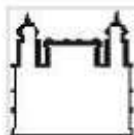
"Por se tratar de um inquérito populacional, não houve riscos envolvidos para os participantes."

Benefícios:

"Primeiramente, a pertinência desse projeto de tese baseia-se na alta prevalência na vida de Transtornos por uso de Álcool (TA) e de suas consequências negativas sobre a saúde física e mental de suas vítimas. Devese ainda considerar os prejuízos sociais e econômicos gerados, como por exemplo, o sofrimento causado às pessoas do convívio de seus portadores, o aumento do uso de serviços de saúde e a diminuição da capacidade laboral desses indivíduos, e, não menos importante, aqueles por óbito precoce relacionados ao transtorno. A elevada prevalência de comorbidades psiquiátricas associada aos TA é frequentemente responsável por pior prognóstico e resposta aos tratamentos. Desta forma, estudar o perfil de comorbidades mentais em indivíduos da população geral com abuso/dependência do álcool na maior cidade do Brasil poderá auxiliar na implementação de programas específicos de prevenção, rastreamento e intervenção relacionados aos TA. Em paralelo, a forte associação dos TA com comportamentos suicidas (principal fator de

**Endereço:** Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
**Bairro:** Manguinhos **CEP:** 21.041-210  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br





ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.199.092

risco para o suicídio) surge como uma importante questão de saúde pública. Espera-se que os resultados encontrados neste projeto de tese forneçam subsídios para a elaboração de rotinas clínicas mais apropriadas em indivíduos com TA associado a outros transtornos mentais, visando diminuir o número de óbitos por suicídio nessa População. Por fim, sabe-se que os maus-tratos no período da infância são a principal causa evitável de transtornos mentais no mundo, incluindo os TA. No entanto, trabalhos voltados para investigar se essa exposição está associada ao desenvolvimento mais precoce dos TA são escassos e, até onde se sabe, inexistentes no Brasil. Conhecer o papel e a magnitude das adversidades no período da infância associados à precocidade dos TA pode contribuir para orientar práticas de prevenção e minimização de seus efeitos.\*

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à apreciação ética e as pendências emitidas no parecer anterior foram atendidas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos inicialmente de apresentação obrigatória foram descritos no parecer consubstanciado nº 2.227.671, emitido pelo CEP/ENSP em 18/08/2017.

Para a solicitação desta apreciação, foram apresentados os seguintes termos, postados em 27 de fevereiro de 2019:

- respostapend2227671.doc;
- PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_960049.pdf;
- laura.pdf;
- CARMEN.pdf;
- TCUDElianededePaula.pdf e
- CartaElianededePaula.pdf.

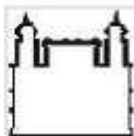
**Recomendações:**

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A pesquisadora procurou o CEP/ENSP para esclarecer o atraso na resposta as pendências apontadas, e enviou carta, junto com suas respostas, com demais esclarecimentos, documento CartaElianededePaula.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.199.092

Por tratar-se de pesquisa com base de dados de projeto já aprovado pelo CEP/USP, aceitou-se realizar a análise das respostas as pendências.

Item de pendência: Inserir TCUD assinado pelo pesquisador.

Resposta da pendência 1: Entregue TCUD assinado.

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

2. Item de pendência: O Termo de autorização assinado e datado para fornecimento de banco de dados para uso na pesquisa em questão está assinado por Maria Moldes Carmem Viana, porém no parecer de aprovação do projeto original do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital da clínicas de SP a pesquisadora responsável é Laura Helena Silveira Guerra de Andrade. Diante deste fato, o CEP/ENSP solicita esclarecimento sobre a propriedade do banco de dados e documentos comprobatórios que autorizem Maria Viana a ter gerência sobre o banco.

Resposta da pendência 2: Laura Helena Silveira Guerra de Andrade e Maria Carmen Moldes Viana são pesquisadoras responsáveis pela pesquisa, portanto, ambas têm propriedade de gerência do banco de dados em questão. Documento comprobatório segue em anexo como "outros" na plataforma. Entregue cartas de autorização do banco.

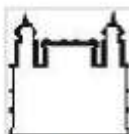
ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

#### Considerações Finais a critério do CEP:

ATENÇÃO:

\*\*\*CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E A VIA ORIGINAL DEVERÁ SER ENTREGUE NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA. CASO O PROJETO SEJA CONCORRENTE DE EDITAL, SOLICITA-SE ENCAMINHAR AO CEP, PELA PLATAFORMA BRASIL, COMO NOTIFICAÇÃO, O COMPROVANTE DE APROVAÇÃO. PARA ESTES CASOS, A LIBERAÇÃO PARA O INÍCIO DO TRABALHO DE CAMPO (COLETA DE DADOS, ABORDAGEM DE POSSÍVEIS PARTICIPANTES ETC.) ESTÁ CONDICIONADA À APRESENTAÇÃO DA FOLHA DE ROSTO, ASSINADA PELO PATROCINADOR, EM ATÉ 15 (QUINZE) DIAS APÓS A

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.199.092

DO EDITAL AO QUAL O PROJETO FOI SUBMETIDO.\*\*\*

\*\*\*\*\*

Verifique o cumprimento das observações a seguir:

1\* Em atendimento a Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar ao CEP RELATÓRIOS PARCIAIS (semestrais) e FINAL. Os relatórios compreendem meio de acompanhamento pelos CEP, assim como outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O relatório deve ser enviado pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". Os modelos de relatórios (parciais e final) que devem ser utilizados encontram-se disponíveis na homepage do CEP/ENSP ([www.ensp.fiocruz.br/etica](http://www.ensp.fiocruz.br/etica)).

2\* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como EMENDA. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a/s modificação/ões.

3\* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

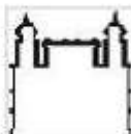
4\* O Comitê de Ética em Pesquisa não analisa aspectos referentes a direitos de propriedade intelectual e ao uso de criações protegidas por esses direitos. Recomenda-se que qualquer consulta que envolva matéria de propriedade intelectual seja encaminhada diretamente pelo pesquisador ao Núcleo de Inovação Tecnológica da Unidade.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	FolhaderostoElianeMendonca.pdf	14/03/2019 12:51:47	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Outros	TCUD_elianedepaula.pdf	11/03/2019 16:42:58	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Outros	respostapend2227671.doc	27/02/2019 15:44:30	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	27/02/2019		Aceito

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: [cep@ensp.fiocruz.br](mailto:cep@ensp.fiocruz.br)





ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE  
PÚBLICA SERGIO AROUCA -  
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 3.199.092

Básicas do Projeto	ETO_960049.pdf	15:31:44		Aceito
Outros	laura.pdf	27/02/2019 15:30:47	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Outros	CARMEN.pdf	27/02/2019 15:30:13	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Outros	TCUDElianedePaula.pdf	27/02/2019 15:21:25	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Outros	CartaElianedePaula.pdf	27/02/2019 15:19:10	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Outros	FormularioEncaminhamento.jpg	13/07/2017 11:40:17	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	autorizacao.pdf	13/07/2017 11:39:12	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Outros	AprovacaoComiteEticaMegacity.pdf	10/07/2017 21:07:27	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PropostaProjeto.docx	10/07/2017 20:58:03	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	10/07/2017 20:55:05	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	10/07/2017 20:53:57	ELIANE DE PAULA MENDONCA	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Março de 2019

Assinado por:  
Jennifer Braathen Salgueiro  
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo  
Bairro: Manginhos CEP: 21.041-210  
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br