



Universidade Federal de Juiz de Fora

Programa de pós-graduação em Saúde: Área de concentração

Saúde Brasileira

Curso de Mestrado em Saúde

Núcleo de pesquisa em GASTROENTEROLOGIA

Maria Tereza Brandi

**SÍNDROME DEPRESSIVO-ANSIOSA EM PACIENTES
COM DOENÇA DE CROHN**

JUIZ DE FORA

OUTUBRO- 2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

SÍNDROME DEPRESSIVO-ANSIOSA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Trabalho apresentado no Programa de Pós-Graduação em Saúde: Área de concentração Saúde Brasileira da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Brasileira, elaborada sob a orientação do Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli.

Orientando: Maria Tereza Brandi

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Ribeiro

**JUIZ DE FORA
OUTUBRO- 2007**

TERMO DE APROVAÇÃO

Maria Tereza Brandi

SÍNDROME DEPRESSIVO-ANSIOSA EM PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

Trabalho aprovado para para obtenção do grau de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira pela seguinte banca examinadora:

Orientador: Prof. Júlio Maria Fonseca Chebli

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora

Co-Orientador: Prof. Mário Sérgio Ribeiro

Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Juiz de Fora

Juiz de Fora, outubro de 2007

AGRADECIMENTOS:

A Deus, que nos deu a vida e o poder das escolhas, assim como a capacidade de recomeçar...

Ao meu orientador Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli pela paciência, disponibilidade e valiosas contribuições que só alguém com sua experiência e valores poderia proporcionar.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Mário Sérgio Ribeiro pelas importantes contribuições no decorrer deste trabalho.

As minhas queridas amigas do Hospital Geral, Clarissa pelo carinho e tempo que despendeu comigo no inglês, Ana pela atenção e amabilidade na aula de Imunologia e a Silviane pelo encaminhamento dos pacientes do grupo controle.

Em especial a minha amiga Liliana que foi a causadora de tudo, pois se não fosse por ela, talvez nada disso teria acontecido. Obrigada por acreditar e confiar em mim.

Ao Dr. Pedro Duarte Gaburri que fez sugestões tão importantes e enriquecedoras ao trabalho.

Ao meu estagiário Márcio e aos residentes do Hospital Universitário que me apoiaram durante todo o tempo que frequentei o ambulatório de Doenças Inflamatórias Intestinais.

À Faculdade de Medicina e Hospital Universitário da UFJF que me acolheram durante o desenvolvimento deste estudo.

A todos os pacientes que sempre estiveram dispostos a contribuir para o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

Embora fatores psicológicos tenham sido inicialmente postulados como participantes na etiologia da doença de Crohn (DC), atualmente esta hipótese foi descartada, embora distúrbios de ansiedade e depressão possam exacerbar ou desencadear atividade da doença. Entretanto, a prevalência das síndromes de ansiedade e depressão nas DC, assim como os possíveis fatores associados às mesmas estão pouco definidos. **Objetivos:** Avaliar em pacientes portadores de DC a prevalência de síndrome depressivo-ansiosa, bem como os possíveis fatores de risco desta ocorrência. **Material e Métodos:** 88 pacientes (44 homens e 44 mulheres) com média de idade de 38,2 anos (variação 18 a 64 anos) com diagnóstico estabelecido de DC foram avaliados durante o período de Dezembro 2005 a Abril de 2007 para a presença de síndrome depressivo-ansiosa. Registrou-se dados sócio-demográficos relevantes, características clínicas relacionadas às DII, e os antecedentes pessoais. Na avaliação do fenótipo da DC usou-se a classificação de Viena, enquanto a atividade da DC foi avaliada pelo índice de atividade da doença de Crohn (IADC). Para a avaliação do estado psicológico dos pacientes foram utilizados dois instrumentos de auto-avaliação: o Inventário de Depressão de Beck e a subescala de ansiedade da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão. Os mesmos questionários foram aplicados em grupo controle de 88 pacientes (33 homens e 55 mulheres) com média de idade de 39,9 anos (variação 18 a 65 anos) atendidos no ambulatório de atenção primária a saúde por diversas queixas. Para fins comparativos, os pacientes com DC foram divididos em grupos com e sem síndromes depressiva (SD) e/ou ansiosa (SA). **Resultados:** Os pacientes com DC e grupo controle foram similares com relação ao sexo, estado civil, idade, raça, emprego atual, e consumo de álcool. Entretanto, pacientes com DC foram mais freqüentemente tabagistas ($p= 0.03$) e tinham maior nível de escolaridade ($p<0.000$). Síndromes depressiva e depressivo-ansiosa (SDA) foram significativamente mais freqüente em pacientes com DC que no grupo controle (17% vs. 6,8% e 14,8% vs. 5,7%, respectivamente; $p<0.05$), enquanto a prevalência de SA (42% vs. 35,2%) e disforia (15,9% vs. 11,4%) foram similares em ambos os grupos. Os pacientes com DC e SD comorbida foram significativamente mais prováveis de apresentarem doença ativa na inclusão quando comparado aqueles não depressivos (46,7% vs. 20,5%, respectivamente; $p=0.03$). Adicionalmente, o escore

basal do IADC foi significativamente maior nos primeiros (282 ± 113) do que naqueles sem SD (138 ± 50 ; $p= 0.001$). Nos 37 pacientes com DC e SA comorbida, houve nítida tendência do predomínio de mulheres. Em comparação aos pacientes sem SA, significativamente mais pacientes com SA tinham historia familiar de depressão (51,3% vs. 19,6%; $p=0.02$). Os pacientes com DC e síndrome depressivo-ansiosa concomitante foram significativamente mais prováveis de apresentarem doença ativa (53,8%) na inclusão quando comparado aqueles não depressivo-ansiosos (20%, $p =0.009$). Além disso, o escore basal do IADC foi significativamente maior nos primeiros (275 ± 127) do que naqueles sem síndrome depressivo-ansiosa (143 ± 87 ; $p = 0.002$)

Conclusão : Nossos resultados mostram que SD e/ou SA são distúrbios altamente prevalentes em pacientes com DC. A atividade da DC foi o preditor principal da co-ocorrência de SD/SDA, enquanto que historia familiar de depressão mostrou ser um fator significativamente associado a SA nestes pacientes. A alta prevalência de co-morbidades psicológicas encontradas em pacientes com DC, junto com a disponibilidade do tratamento efetivo para estas condições, indica que é oportuno recomendar rastreamento rotineiro para SD/SA como parte da melhora da qualidade do cuidado aos sujeitos com DC. Embora o intervalo ideal para rastreamento seja desconhecido, o rastreamento periódico pode ser mais efetivo. Idealmente, gastroenterologistas, psiquiatras e psicólogos devem trabalhar juntos para fornecer o cuidado mais abrangente possível aos pacientes.

Palavras Chave: doença inflamatória intestinal- ansiedade- depressão- comorbidade.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
1.1	<u>Doenças Inflamatórias Intestinais.....</u>	9
1.1.1	<u>Considerações Gerais</u>	9
1.1.2	<u>Aspectos Epidemiológicos</u>	10
1.1.3	<u>Etiopatogênese.....</u>	11
1.2	<u>Ansiedade</u>	16
1.2.1	<u>Considerações Gerais</u>	16
1.2.2	<u>Aspectos Epidemiológicos</u>	17
1.3	<u>Depressão.....</u>	18
1.3.1	<u>Considerações Gerais</u>	18
1.3.2	<u>Aspectos Epidemiológicos</u>	19
1.4	<u>Comorbidade entre Ansiedade e Depressão.....</u>	21
1.5	<u>Escalas de Avaliação de Ansiedade e Depressão</u>	22
1.5.1	<u>Considerações Gerais</u>	22
1.5.2	<u>Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão</u>	23
1.5.3	<u>Inventário de Depressão de Beck</u>	25
1.6	<u>Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Somáticas Crônicas</u>	26
1.6.1	<u>Considerações Gerais</u>	26
1.6.2	<u>Prevalência.....</u>	27
1.6.3	<u>Repercussões Principais</u>	28
1.6.3.1	<u>Diagnósticos Incorretos</u>	28
1.6.3.2	<u>Utilização de Cuidados Médicos e Custos Globais</u>	28
1.6.3.3	<u>Amplificação de Sintomas</u>	29
1.6.3.4	<u>Transgressão de Auto-Cuidados e Diminuição da Adesão ao Tratamento</u>	29
1.6.3.5	<u>Incapacidade Funcional.....</u>	29
1.6.3.6	<u>Mortalidade</u>	30
1.7	<u>Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais.....</u>	31
1.7.1	<u>Considerações Gerais:</u>	31
1.7.2	<u>Aspectos Epidemiológicos:</u>	31
1.7.3	<u>Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais.....</u>	32
1.7.4	<u>Importância do Rastreamento da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais</u>	35
2	OBJETIVOS.....	38
3	MATERIAL E MÉTODOS	39
3.1	<u>População de pacientes</u>	39
3.2	<u>Avaliação das características relacionadas aos pacientes e suas doenças.....</u>	39
3.3	<u>Avaliação do estado psicológico</u>	40

3.4	<u>Análise estatística</u>	41
3.5	<u>Considerações éticas</u>	42
4	<u>ANEXOS</u>	43
5	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	48
6	<u>ARTIGO</u>	63

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doenças Inflamatórias Intestinais

1.1.1 Considerações Gerais

As doenças inflamatórias intestinais (DII) constituem afecções multisistêmicas de origem idiopática. Desde as descrições originais da doença de Crohn (DC) por Crohn, Gunzburg e Oppenheimer em 1932 e da retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI) por Wilks e Moxon em 1875, muito tem sido conhecido e entendido a respeito destas duas doenças (Lichtenstein, 2004). Ambas são encontradas mundialmente e acometem todos os grupos socioeconômicos. A DC caracteriza-se por inflamação transmural que pode afetar qualquer parte do trato gastrointestinal, apresentando períodos de recorrências e remissões durante todo seu curso clínico (Shanahan, 2002). Em muitos pacientes, a DC acarreta substancial custo pessoal, decorrente dos sintomas flutuantes imprevisíveis, do absenteísmo ao trabalho, da necessidade, muitas vezes, do uso de drogas de elevado custo, de cirurgias ou de cuidados multidisciplinares. Além disso, por sua prevalência crescente, ela causa um significativo impacto nos recursos públicos de cuidados de saúde (Friedman, 2004). Em vista do freqüente início da doença em jovens, da morbidade, e dos possíveis efeitos adversos do tratamento medicamentoso, a DC pode causar um significativo impacto negativo na qualidade de vida destes pacientes. Esta afecção pode afetar os pacientes não apenas fisicamente, mas também podem limitar as atividades sociais, profissionais, educacionais, e emocionais (Friedman, 2004).

1.1.2 Aspectos Epidemiológicos

A epidemiologia da DC é melhor conhecida em países desenvolvidos. Assim, na Noruega e nos Estados Unidos da América do Norte, a incidência é similar, situando-se entre 6 a 7,1:100.000 habitantes (Loftus & Sandborn, 2002). Na Ásia, (Yang, et al, 2001) e na América do Sul, tanto sua incidência como prevalência são tidas como reduzidas. Esta doença pode surgir em qualquer idade, mas há uma maior incidência entre os quinze e os trinta anos e entre os cinquenta e os oitenta anos de idade (Shivananda, et al, 1996). Embora apresente ocorrência variável em diferentes raças, é descrita como sendo mais comum em judeus que em não-judeus. (Acheson, 1960). A sua incidência continua a crescer ou se estabilizou nos países desenvolvidos e está aumentando claramente naqueles em que sua ocorrência era mais baixa.(Loftus e Sandborn, 2002). Fatores secundários modificam a expressão e a gravidade da doença, sendo os estudos em gêmeos univitelíneos, a melhor prova do papel dos fatores genéticos, o que tem sido mais evidente na DC que na RCUI (Cortot, et al, 1991). No Brasil, os primeiros estudos publicados sobre o comportamento das DII, ocorreram em 1998, onde se demonstrou o crescimento da incidência da DC na segunda metade do século XX (Gaburri, et al, 1998). Posteriormente, Souza et al (2002) confirmou estar havendo um aumento na ocorrência das DII em nosso meio, particularmente da DC. Assim, parece evidente a distribuição ubíqua destas doenças em todo o mundo.

1.1.3 Etiopatogênese

As tentativas de explicar a razão do surgimento da DC, ainda se assenta em hipóteses. A interação de fatores genéticos, ambientais, microbiológicos e imunológicos é vista com maior aceitação na maioria dos estudos realizados. Uma reação inflamatória relacionada a uma infecção intestinal persistente, a ocorrência de um defeito na barreira da mucosa intestinal ou uma resposta imune anormal aos antígenos encontrados na luz intestinal poderiam ser razões que explicassem seu surgimento. (Sartor, 1997). Dados experimentais e observacionais sugerem que na DC a inflamação intestinal surge a partir da reatividade imune anormal da mucosa, principalmente dos linfócitos T, à flora bacteriana intestinal em indivíduos geneticamente susceptíveis (Sartor, 1997; Elson, 2000). Admite-se que agentes infecciosos (por exemplo, o vírus do sarampo) poderiam ser cofatores que condicionam a resposta imune da mucosa e que desencadeariam a doença (Robertson & Sandler, 2001). Diversos fatores ambientais têm sido vinculados à ocorrência das DII. O fumo representa um dos exemplos mais claros, sendo muitas vezes evidente sua influência negativa na evolução da DC. Os contraceptivos orais também foram aventados como relacionados ao surgimento das DII. Uma meta-análise avaliando o seu papel quanto à etiologia das DII, demonstrou uma discreta associação com o surgimento das DII (Godet, et al, 1995). Agentes infecciosos, tais como o vírus do sarampo, caxumba, Epstein-Barr, (Nielsen, et al, 2002) e o *Mycobacterium paratuberculosis* também foram cogitados como possíveis causas mas carecem de novos estudos que permitam uma conclusão definitiva (Thompson-Chagoyan, et al, 2005). Outro aspecto ventilado com muita ênfase no passado foi a possível influência de fatores emocionais e do estilo de vida no surgimento das DII e nas suas reativações, quando a doença se

encontrasse em remissão, bem como do impacto negativo da DII sobre o bem estar dos doentes (Joachim & Milne, 1987). Um estudo realizado com pacientes em fase de remissão por mais de cinco anos demonstrou que aqueles com prolongados períodos de estresse tiveram um grau de recorrência de 90% comparados a 40% dos que viviam sob estilo de vida tranquilo (Holander, 2003). O estresse aumenta a permeabilidade dos mastócitos intestinais e das células de Paneth que sintetizam o RNA mensageiro do gene NOD2, o qual está envolvido em parcela significativa de casos da DC. A interação cérebro-intestino via neural, hormonal, e citocinas pode diminuir os fatores protetores da mucosa e aumentar a permeabilidade a antígenos luminiais que atravessariam o epitélio e chegariam às células imunologicamente ativas da mucosa. O estresse parece ter um papel chave na exacerbação e acentuação da inflamação nas DII através da interação do sistema nervoso central e do intestino (Hollander, 2003). Dados recentes sugerem que a inflamação gastrointestinal induzida pelas emoções, pode ser mediada através das modificações na função do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e por mudanças nas interações entre bactérias e a mucosa, assim como através da ativação dos mastócitos da mucosa intestinal, e de outros mediadores tais como o fator liberador de corticotrofina (Mawdsley & Ramp-ton, 2005). Também parecem crescer as evidências de que a DC não **seja** causada por apenas um único fator, mas por uma multiplicidade de fatores que surgem em conjunto, interagindo em uma forma complexa no intestino, **que pode se prolongar por toda a vida**. Apesar da grande variedade de manifestações clínicas e evoluções distintas, é provável que todos os pacientes com DC compartilhem os mesmos mecanismos da inflamação que são mediados pelos mesmos fatores predisponentes e desencadeadores do processo. (Danese, et al, 2004). Na atualidade, é forte a ten-

dência a admitir-se a hipótese de que a DC seja conseqüência de fatores relacionados às bactérias entéricas não patogênicas, capazes de induzir e prolongar, em pessoas geneticamente susceptíveis, com distúrbios da resposta imune, uma barreira intestinal defeituosa ou uma incapacidade de promover a resolução de uma infecção bacteriana, gerando uma inflamação expressiva na mucosa intestinal (Sartor, 2005).

Em relação a fatores genéticos, as DII são poligênicas e multigênicas com penetrância incompleta (Sartor, 2003). As evidências mais relevantes, sobre o papel dos fatores genéticos nas DII, têm resultado de estudos realizados em gêmeos monozigóticos (Tysk, et al, 1988). Em 1999, genes predisponentes nos cromossomos doze e dezesseis foram identificados e sua possível relação às DII cogitada (Hugot, et al, 1999). Na última década, investigadores confirmaram que as regiões de susceptibilidade às DII estão localizadas nos cromossomos 16 (DII 1), 12 (DII 2) e seis (DII 3). Recentemente, uma significativa associação foi relatada entre a DC e o gene NOD2/CARD15, mas um número maior de estudos se faz necessário para confirmar esta associação e investigar outras variantes de genes candidatos a gerar a predisposição ao desenvolvimento das DII (Zouiten, et al, 2004). Tornou-se cada vez mais clara a evidência de que fatores genéticos e ambientais parecem importantes, não apenas em criar a susceptibilidade à doença, mas também, em interferir no seu comportamento e evolução, assim como na sua resposta terapêutica. Uma história familiar é o mais forte fator de risco para a ocorrência da DC já que próximo de 50% dos doentes com DC têm uma mutação no gene NOD2 (Satsangi, et al, 2003). Adicionalmente, têm sido associado a DC, os genes do fator de necrose tumoral alfa

(TNF- α) e dos antagonistas dos receptores da interleucina (IL) -1. Embora muitos aspectos com relação às funções e expressões dos genes ainda necessitem ser esclarecidos, a identificação do gene IBD1 no cromossoma 16 como NOD-2 é inquestionavelmente uma importante descoberta científica, havendo grande otimismo que desta descoberta venham resultar importantes aplicações clínicas (Satsangi, et al, 2003).

Grandes avanços têm ocorrido nos últimos anos na compreensão do papel do sistema imunológico na patogênese da DC. Em consequência, vários medicamentos ganharam considerável espaço no tratamento desta condição, levando alguns autores a empregar o termo *Imunoterapia*, para o uso de drogas que interferem reduzindo a ação dos mediadores pró-inflamatórios que intensificam a atividade do processo (Sandborn, et al, 2004). O mais recente exemplo deste fato é o uso dos inibidores do TNF- α e seus excelentes resultados em promover a regressão da inflamação, bem como o fechamento de fístulas na DC (Present, et al, 1999). A barreira imunológica da mucosa intestinal constitui um importante meio de defesa do organismo contra antígenos intra-luminais. A razão porque apenas algumas pessoas desenvolvem DC poderia decorrer do fato de que a resposta imunológica da mucosa é de supressão e auto-regulada, representada por três únicos fenômenos:

- 1) tolerância oral à entrada de diversos elementos;

- 2) inflamação crônica controlada;

- 3) produção local de IgA secretória. A destruição deste sistema intensamente controlado, nas pessoas sadias, pode levar a uma inflamação prolongada da mucosa representada por uma das DII (Plevy, 2002). A superfície total da mucosa intestinal, associada a suas estruturas linfóides, constitui partes de um sistema imune co-

num com comportamento diferenciado da resposta imune sistêmica. O epitélio da mucosa intestinal é possuidor de glicoproteínas complexas e mucina, fazendo do intestino o maior órgão linfóide do organismo, abrigando mais de 10^{12} linfócitos e produzindo mais anticorpos, representados pela imunoglobulina A, que qualquer outro órgão. A barreira mucosa impede que vírus e bactérias atinjam o sistema linfóide logo abaixo, na lâmina própria. A integridade da junção dos enterócitos pode ser comprometida na DC, resultando na quebra da barreira mucosa, permitindo a passagem de conteúdo luminal à lâmina própria.(Madara, 1990). Fatores citoprotetores são produzidos, tais como os fatores transformadores de crescimento alfa e beta, fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento dos queratinócitos, IL-10, IL-11, peptídeos, hormônio de crescimento, e que contribuem para a integridade e recuperação da mucosa durante a inflamação (Goke, 1996). Os linfócitos intra-epiteliais expressam CD8 e são citotóxicos, tendo como alvo, principalmente as células que sofreram alguma forma de agressão. Os linfócitos da lâmina própria são heterogêneos e embora a maioria secrete IgA, mais da metade desta população é representada por linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas. Citocinas produzidas pelos linfócitos T helper $CD4^+$ na lâmina própria exercem um papel fundamental na regulação da resposta imune no intestino. Os linfócitos T helper 1 (Th1) produzem citocinas inflamatórias interferon- γ e IL-2, enquanto os T helper 2 (Th2) produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Estas citocinas estimulam os linfócitos B à produção de anticorpos. Os macrófagos e as células dendríticas têm um papel crucial na resposta imune das células T. Entretanto, um tenuous equilíbrio existe entre os fatores pró-inflamatórios e os anti-inflamatórios no sistema imune da mucosa normal. Se este equilíbrio for quebrado, o resultado poderá ser o aparecimento da inflamação.

1.2 Ansiedade

1.2.1 Considerações Gerais

A ansiedade é um estado emocional com componentes psicológicos e fisiológicos, que faz parte da vivência normal das experiências humanas, sendo propulsora do desempenho (Andrade & Gorenstein, 1998). É um sentimento útil, presente nas mudanças e nas experiências inéditas dos indivíduos. Quando a ansiedade é desproporcional a situação que a desencadeia, ou quando não existe um objeto específico ao qual se direcione, ou quando a mesma interfere no desempenho do indivíduo ou nas suas ações cotidianas, ela é considerada patológica, ou seja, como um transtorno de ansiedade (TA). (Keedwell & Snaith, 1996). Assim, a ansiedade pode ser considerada normal ou patológica, leve ou grave, benéfica ou prejudicial, episódica ou persistente, de causa física ou psicológica e, pode ocorrer sozinha ou associada a outro transtorno psiquiátrico (Lewis, 1979). Adicionalmente, a ansiedade pode ser generalizada ou focada em situações específicas, tal como nos transtornos fóbicos. A ansiedade não-situacional pode ser um estado emocional de início recente e transitório (estado de ansiedade) ou uma característica persistente da personalidade do indivíduo (traço de ansiedade) (Cattell & Scheier, 1961).

Os TA são responsáveis por considerável morbidade e prejuízo na qualidade de vida dos pacientes afetados, além de tenderem a ser crônicos, e às vezes serem tão incapacitantes quanto às doenças somáticas (Wittchen & Jacobi, 2005). Quando comparado com pacientes que apresentam outros distúrbios psiquiátricos, indivíduos com TA procuram extensivamente assistência no sistema de saúde em geral. Os custos econômicos dos TA incluem: cuidados psiquiátricos, não-psiquiátricos e de

emergência; hospitalizações; requerimento de prescrição de várias drogas; redução da produtividade; absenteísmo do trabalho; e suicídio (Lepine, 2002).

1.2.3 Aspectos Epidemiológicos

Os TA são os distúrbios psiquiátricos mais frequentes na população geral, ainda que menos de 30% dos indivíduos que sofram de TA procurem tratamento específico (Lepine, 2002). Além disso, os sintomas ansiosos estão entre os mais comuns, podendo ser observados em qualquer pessoa em determinados períodos de sua existência (Andrade & Gorenstein, 1998). A prevalência exata dos TA é difícil de se definir, desde que mesmo pequenas mudanças nos critérios diagnósticos, nos instrumentos de entrevista, ou na metodologia do estudo, afetarão os resultados. Análise do maior estudo de prevalência de doenças psiquiátricas nos EUA (Kessler, et al, 1994) revelou que os TA afetavam 15,7 milhões de pessoas ao ano, e cerca de 30.000.000 em alguma época de suas vidas. Neste estudo, aproximadamente uma em cada quatro pessoas que responderam a uma entrevista psiquiátrica estruturada, relatou uma história em sua vida de pelo menos um TA (24,9% dos entrevistados), sendo que 17,2% dos indivíduos relataram pelo menos um TA nos últimos doze meses. Interessante e consistente com outros estudos (Alonso, et al, 2004; Lieb, et al, 2005) observou-se que mulheres apresentaram taxas mais elevadas de TA que os homens, e que estes transtornos declinavam com a idade e com o melhor nível sócio-econômico dos indivíduos. No Estudo Europeu de Epidemiologia de Transtornos Mentais (Alonso, et al, 2004), que incluiu 21.425 indivíduos de dezoito ou mais anos de idade de seis países, 13,6% relataram algum TA durante sua vida e pouco mais de 6% referiram algum TA nos últimos doze meses. Além disso, os TA predomina-

ram em mulheres, nas pessoas desempregadas ou incapacitadas, naquelas que nunca foram casadas ou em pessoas separadas. Em adição, indivíduos mais jovens foram também mais prováveis de apresentarem transtornos mentais, indicando que estes distúrbios se iniciam em uma idade precoce. No Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica, o qual foi conduzido em três áreas metropolitanas de diferentes regiões do país (Brasília, São Paulo e Porto Alegre), Almeida Filho, et al (1997) verificaram que os TA foram os distúrbios psiquiátricos mais frequentemente observados, ocorrendo em 11 a 18% dos entrevistados durante toda a vida. Portanto, depreende-se que os TA são muito comuns, qualquer que seja a população analisada.

1.3 Depressão

1.3.1 Considerações Gerais

Depressão é um termo amplamente usado na linguagem popular e, em parte, devido sua utilização coloquial, existe uma ambigüidade associada. Depressão é uma síndrome clínica que pode incluir aspectos psicóticos, distúrbios somáticos, retardo psicomotor, e risco para suicídio (Kendall, et al, 1987). Por outro lado, depressão é um termo comumente usado para denotar um estado de “sentir-se para baixo” ou inferiorizado. O uso profissional do termo depressão tem vários níveis de referências: sintoma, síndrome, e entidade nosológica (Lehmann, 1959). Depressão pode referir-se a um sintoma – por exemplo, sentir-se triste. A síndrome depressiva (SD) inclui uma gama de sinais e sintomas que se agrupam, tais como tristeza, pensamentos negativos, distúrbios do apetite e do sono, dentre outros (Kendall, et al, 1987). Assim, a SD é considerada uma disfunção psicológica, mas pode também es-

tar presente, de uma forma secundária, em outras enfermidades clínicas ou psiquiátricas. Finalmente, para depressão ser uma categoria nosológica, deve-se excluir, através da realização de procedimentos diagnósticos, outras potenciais doenças subjacentes que podem cursar com a SD.

Os transtornos depressivos (TD) são comuns, potencialmente graves, e algumas vezes ameaçam a vida. Suas conseqüências são persistentes, debilitantes e de custo elevado. Frequentemente os mesmos causam significativo sofrimento, incapacidade e disfunções sociais, ocasionando ruptura das atividades diárias normais para o paciente e familiares próximos (Silva, 2005). O custo econômico da depressão para a sociedade é considerável, sendo comparável àquele de outras doenças importantes, tais como as coronariopatias (WHO, 2001). Adicionalmente, os TD causam mais incapacidade do que a maioria das doenças somáticas crônicas, com possível exceção do infarto do miocárdio (WHO, 2001). Calcula-se que a incapacidade associada com os TD resulte na perda de quase treze milhões de anos de vida produtivos, a cada ano (Murray, et al, 1994). Os TD são atualmente amplamente reconhecidos como um principal problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2001).

1.3.3 Aspectos Epidemiológicos

Os TD estão presentes em aproximadamente 5% da população geral. Esta proporção aumenta para 10% se considerarmos as pessoas que procuram os serviços gerais de saúde por qualquer razão (WHO, 2001). A prevalência de TD eleva-se substancialmente entre pacientes que apresentam doenças somáticas crônicas. Deste modo, pelo menos 20% dos pacientes com enfermidades crônicas, tais como

doenças cardiovasculares ou diabetes, apresentam TD, embora um diagnóstico formal seja feito em uma minoria de casos (Gavard, et al, 1993; Lesperance & Frasur-Smith, 2000). A prevalência em toda a vida de depressão é muito alta, atingindo cerca de 20% da população geral mundial, havendo uma relação entre mulheres e homens de cerca 5:2 (WHO, 2001). Tipicamente, o curso clínico da doença é recorrente e a maior parte dos pacientes se recupera de um episódio depressivo maior. Não obstante, em uma proporção substancial de pacientes, a doença torna-se crônica, sendo que após cinco a dez anos de acompanhamento clínico, 12% e 7% dos pacientes, respectivamente, estão ainda deprimidos (Keller, et al, 1997). Nos pacientes que se recuperam existe uma elevada taxa de recorrência, sendo estimado que até 75% dos pacientes apresentarão mais de uma recorrência de episódio depressivo maior dentro de dez anos (Lavori, et al, 1994). No Estudo de Comorbidade Nacional nos EUA (Kessler, et al, 1994) a prevalência corrente (nos últimos trinta dias) de TD maior foi estimada em 4,9%, predominando no sexo feminino, em adultos jovens e em indivíduos com menor escolaridade. Além disso, 17,1% dos entrevistados apresentavam uma história de episódio depressivo maior em alguma ocasião de suas vidas e 10,3% das pessoas nos últimos doze meses. No Estudo Europeu de Epidemiologia de Transtornos Mentais (Alonso, et al, 2004), 14% dos indivíduos entrevistados relataram uma história de distúrbios afetivos (incluindo depressão maior) durante sua vida, e 4,2% referiram estes distúrbios nos últimos 12 meses. Neste estudo, depressão maior e fobias específicas foram os transtornos mentais mais frequentemente observados. Concordante com o estudo epidemiológico americano, mulheres e pessoas jovens foram mais comumente afetadas por um TD, além dos indivíduos desempregados ou incapacitados e aqueles, que nunca foram casados. No Es-

tudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidade Psiquiátrica, em uma amostra de 6.476 pessoas, a prevalência na ocasião da entrevista de um TD variou amplamente entre as áreas avaliadas: de pouco menos de 3% (São Paulo e Brasília) a 10% (Porto Alegre). Neste levantamento, também predominou o sexo feminino concernente à presença do TD. Assim, nos diversos estudos, a prevalência de depressão é considerável, embora menor que aquela dos TA.

1.4 Comorbidade entre Ansiedade e Depressão

Um dos problemas mais comumente encontrados na avaliação da síndrome de ansiedade (SA) refere-se à superposição desta com sintomas depressivos (Andrade & Gorenstein, 1998), levando alguns pesquisadores a considerarem ansiedade e depressão como componentes de um processo de estresse psicológico geral (Prusoff & Klerman, 1974; Gotlib, 1984). Muitas vezes é impossível caracterizar em um determinado paciente se alguns sintomas são “puramente” depressivos ou “puramente” ansiosos (Nardi, 1998). Além disso, a ansiedade, especialmente sob a forma dos transtornos do pânico, é frequentemente associada com depressão (Angst; 1997). No estudo de Comorbidade Nacional nos EUA (Kessler, et al, 1994), 13% da população apresentavam os dois transtornos psiquiátricos concomitantes e 14% três ou mais, principalmente associações de TA (fobias), depressão maior e dependência alcoólica. Na Europa, estudo recente demonstrou que cerca de 27% da população adulta, entre dezoito a sessenta e cinco anos de idade, encontra-se ou tenha sido afetada por pelo menos um transtorno mental nos últimos doze meses, dos quais cerca de um terço tenha mais que um transtorno concomitante, particularmente TA, TD ou dependência química (Wittchen & Jacobi, 2005). Em um estudo envolvendo

uma população acima de 65 anos, verificou-se que 47,5% dos pacientes com TD maior também apresentam critérios para um TA, e 26,1% daqueles com TA também têm critérios para TD maior (Beekmam, et al, 1998). De acordo com a teoria de Gray e McNaughton (1996; 2000), a comorbidade entre TA e TD é causada por interconexões repetidas ligadas a regiões cerebrais envolvidas no medo, na ansiedade e no pânico e por traços herdados de personalidade, tal como o neuroticismo. Em outras palavras, a comorbidade poderia ser explicada pelo fato de um transtorno ser um epifenômeno do outro, e por uma etiologia genética parcialmente compartilhada (Gray & McNaughton, 2000).

1.5 Escalas de Avaliação de Ansiedade e Depressão

1.5.3 Considerações Gerais

As escalas para avaliação de ansiedade e depressão contribuíram para um considerável progresso científico nas investigações dos TA e dos TD, através da obtenção sistematizada de dados e informações, possibilitando assim, a replicação dos achados. Elas consistem em uma tentativa de quantificar a intensidade de um determinado traço de personalidade, sintoma ou uma avaliação geral de uma síndrome psicopatológica específica (Nardi, 1998). A utilização de escalas contribui para a melhoria da qualidade e refinamento de avaliações diagnósticas ou de acompanhamento de pacientes em pesquisas clínicas. Não obstante as escalas de avaliação de sintomas ansiosos serem muito utilizadas em pesquisas clínicas, ainda não existem consenso em relação ao grupo de escalas mais indicado para avaliação sintomatológica em cada transtorno específico. Adicionalmente, até o presente momento, nenhum instrumento isolado se mostrou completamente satisfatório para uma avalia-

ção integral do conjunto de sintomas de um determinado TA, seja este qualitativo ou quantitativo. (Clark & Watson, 1990; Nardi, 1998). Outra dificuldade observada se refere à superposição entre as escalas que quantificam ansiedade e depressão, ou seja, as escalas de ansiedade correlacionam-se tanto com escalas de depressão como com outras de ansiedade e as escalas de depressão também apresentam essa falta de especificidade (Clark & Watson, 1990; Lewis, 1991). Admite-se que a frequente superposição de sintomas clínicos observados na ansiedade e depressão, assim como as limitações psicométricas das escalas utilizadas e o fato do afeto negativo estar presente nos dois construtos poderiam justificar a superposição observada entre as escalas de ansiedade e depressão (Watson & Clark, 1984; Gotlib, 1984; Clark & Watson, 1990). Segundo Keedwell e Snaith (1996), as escalas de ansiedade medem vários aspectos que podem ser agrupados nas seguintes categorias: humor, cognição, comportamento, estado de hiperalerta, sintomas somáticos, e outros sintomas inespecíficos.

1.5.4 Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

A Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (Hospital Anxiety and Depression Scale-HADS), desenvolvida por Zigmond e Snaith (1983), visava identificar casos tanto possíveis quanto prováveis de transtornos de ansiedade e depressão em pacientes de serviços não psiquiátricos de um hospital geral. A HADS contém 14 questões de múltipla escolha, sendo composta de duas subescalas, para ansiedade (HADS-A) e depressão, com sete itens cada. A pontuação global em cada subescala varia de zero a 21 (Anexo1). As principais características das HADS são exclusão de: sintomas vegetativos (por exemplo, tontura, cefaléia, insônia, fadiga) que podem

ocorrer em doenças físicas; os conceitos de ansiedade e depressão foram separados; o conceito de depressão encontra-se centrado na noção de anedonia; sintomas relacionados a graves transtornos mentais foram também excluídos, desde que tais sintomas eram menos comuns em pacientes de serviços não psiquiátricos de um hospital geral; destina-se a detectar graus leves de transtornos afetivos em ambientes não psiquiátricos; geralmente é rapidamente preenchida, por ser curta e de fácil compreensão pelos pacientes; ao paciente solicita-se que responda baseando-se em como se sentiu durante a última semana (Botega, et al, 1995; Bjelland, et al, 2002). Em duas revisões muito amplas da literatura referente a HADS (Hermann, 1997; Bjelland, et al, 2002) verificou-se que esta escala é um bom instrumento de rastreamento para as dimensões separadas de ansiedade e depressão e para a identificação de casos de SA e SD em pacientes de serviços não psiquiátricos de um hospital geral. Além disso, a HADS teve as mesmas propriedades quando aplicada a amostras da população geral, naqueles pacientes atendidos em setores de cuidados primários, em pacientes com diversos problemas somáticos e, mesmo em portadores de doenças psiquiátricas. Nestas duas revisões a HADS mostrou apresentar propriedades de rastreamento tão adequadas quanto aquelas de outros questionários similares em uso comum, mas mais complexos, utilizados na identificação de SA e SD. Na maioria dos estudos um equilíbrio ótimo entre sensibilidade e especificidade (aproximadamente 0.80 para ambos) para a HADS como um instrumento de rastreamento foi alcançado quando casos foram definidos por um ponto de corte de oito para ambas as subescalas de ansiedade e depressão (Lepine, et al, 1986; Ibbotson, et al, 1994; Bjelland, et al, 2002). Este ponto de corte já havia sido previamente sugerido por Zigmond e Snaithe em sua publicação original sobre a HADS. Na validação

da HADS no Brasil por Botega et al (1995), utilizando-se o ponto de corte de 8/9, a sensibilidade e a especificidade foram de 93,7% e 72,6% para ansiedade, e 84,6% e 90,3% para depressão. Finalmente, deve-se ressaltar que embora a HADS seja um instrumento de “screening” útil na avaliação das SA e das SD em situações de comorbidade física, ela não propicia diagnósticos psiquiátricos formais (Zigmond & Snaith, 1983; Bjelland, et al, 2002).

1.5.5 Inventário de Depressão de Beck

O Inventário de depressão de Beck (Beck Depression Inventory - BDI) elaborado por Beck et al (1961) é um dos dispositivos psicométricos de auto-avaliação de depressão mais amplamente utilizado em várias populações (Kendall, et al, 1987; Gorenstein & Andrade, 1996), tendo sido traduzido para vários idiomas e validado em diferentes países, inclusive no Brasil (Gorenstein & Andrade, 1996). A escala original consiste de 21 itens, cada um com quatro alternativas, que incluem sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de zero a três (Anexo 2). Tais ítems referem-se a: humor, pessimismo, sentimento de fracasso, falta de satisfação, sentimento de culpa, sentimento de punição, auto-depreciação, auto-acusação, desejo suicida, choro, irritabilidade, reclusão social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição no trabalho, distúrbios do sono, fadigabilidade, perda do apetite, perda do peso, preocupação somática e perda da libido (Beck, et al, 1961). Existem várias propostas diferentes para escores de corte visando distinguir níveis distintos de depressão quando o BDI é utilizado (Beck, et al, 1961; Louks, et al, 1989). Segundo Beck et al (1988), a escolha do ponto de corte adequado é variável dependendo da natureza da amostra e dos objetivos do estudo. Por exemplo, Kendall et al (1987) recomendou escores

acima de 15 para detectar disforia na população geral. Além disso, estes autores propõem que o termo depressão deva ser reservado para indivíduos não psiquiátricos com escores de BDI acima de 20, preferencialmente com diagnóstico concorrente estabelecido através de entrevista clínica estruturada. Gorenstein e Andrade (1996) avaliando 270 estudantes universitários, 117 pacientes com pânico e 30 pacientes deprimidos observaram que o escore médio do BDI foi maior para pacientes deprimidos ($25,2 \pm 12,6$) intermediário para ansiosos ($15,8 \pm 10,3$) e menor para estudantes ($8,5 \pm 7,0$). A consistência interna da versão portuguesa do BDI (0.81 para estudantes e 0.88 para pacientes deprimidos) foi concordante com outros estudos (Gotlib, 1984; Oliver & Simmons, 1984). Os autores concluem que a versão Portuguesa do BDI é comparável à versão original Inglesa deste questionário, demonstrando que seu uso na linguagem Portuguesa é bem aceitável e pode ser recomendado. O BDI pode ser visto como uma medida da SD. Não obstante, escores do BDI sozinhos são insuficientes como indicativos de depressão nosológica (Kendall, et al, 1987). Além do mais, muitas categorias nosológicas distintas podem evidenciar elevados níveis de SD (Oliver & Simmons, 1984).

1.6 Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Somáticas Crônicas

1.6.1 Considerações Gerais

A expansão da pesquisa e do conhecimento na medicina tem demonstrado que pacientes com doenças somáticas agudas apresentam alta incidência de depressão maior e, aqueles, com afecções crônicas, uma elevada prevalência de depressão maior comórbida (Katon, 1996). Interessante que a relação entre depressão e desordens somáticas pode ser bidirecional, isto é, a depressão pode ser causa ou

resultado de uma doença somática (Lenfant, 2005). Esta bidirecionalidade pode ser ilustrada no caso das coronariopatias. Diversos estudos revelaram que depressão – maior ou leve, atual ou pregressa - parece ser um fator de risco significativo para o desenvolvimento de coronariopatias (Cohen, et al, 2001; Rudisch & Nemeroff, 2003) e pode mesmo ser relacionado ao aumento da morbidade e mortalidade em pacientes que tenham esta condição clínica (Kaufmam, et al, 1999).

Embora a associação existente entre doenças somáticas e psiquiátricas seja inquestionável, a compreensão da gênese desta associação, assim como de seus mecanismos são ainda rudimentares (Lenfant, 2005). Existe também uma relação complexa entre ansiedade e desordens somáticas. Em parcela significativa dos casos, ansiedade pode ser resultante de preocupações realísticas relacionadas a problemas físicos, parte da apresentação de certas desordens (por exemplo, endocrinopatias, cardiopatias, e distúrbios neurológicos) ou um efeito de certas medicações, tais como toxicidade de estimulantes (anfetaminas, hormônios tireoideanos) ou suspensão de depressores, tais como dos benzodiazepínicos ou do uso de álcool (Kogan, et al, 2000).

1.6.3 Prevalência

As taxas de prevalência de depressão maior aumentam linearmente uma vez que o enfoque se desloque da comunidade para pacientes assistidos em programas de assistência primária à saúde e para aqueles internados em hospitais. Nestes cenários, observa-se uma prevalência de depressão maior em 2%- 5% em populações da comunidade (Myers, et al, 1984), 5%-10% nos pacientes assistidos em setores de cuidados primários (Katon & Schulberg, 1992), e 6%-14% nos pacientes com in-

ternações clínicas (Feldman, et al, 1987; Rapp, et al, 1988). A prevalência por toda a vida na comunidade, de transtornos afetivos e de ansiedade é bem maior em pessoas com afecções médicas crônicas (Wells, et al, 1988). Além disso, foi demonstrado que o precipitante mais freqüente no desenvolvimento de um episódio depressivo maior na comunidade geriátrica foi o aparecimento de uma doença clínica recente. (Murphy, 1982).

1.6.4 Repercussões Principais

1.6.4.1 Diagnósticos Incorretos

Os pacientes com ansiedade e depressão podem focalizar sobre queixas somáticas, levando em alguns casos a um diagnóstico equivocado de doenças orgânicas. Por outro lado, sintomas de uma afecção somática podem ser interpretados incorretamente como ansiedade (Kogan, et al, 2000). Reconhecer adequadamente estes fatos permite uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica em pacientes individuais.

1.6.4.2 Utilização de Cuidados Médicos e Custos Globais

Uma gama de evidências tem demonstrado que os pacientes com transtornos afetivos comórbidos associados a uma doença somática crônica apresentam maior número de consultas ambulatoriais e dos custos médicos globais quando comparados com aqueles sem estes transtornos, mesmo quando controlados para a gravidade da doença orgânica (Katon, et al, 1990; Simon, et al, 1995). Similarmente, pacientes internados com doenças clínicas e que apresentam sintomas comórbidos de ansiedade ou depressão têm aumento da permanência hospitalar independente da gravidade da afecção orgânica (Levenson, et al, 1990). Além do mais, a presença de

sintomas depressivos ou de depressão maior na ocasião da admissão hospitalar associa-se com mais que o dobro da probabilidade de reinternação e de dias de hospitalização (Mayou, et al, 1988; Saravay, et al, 1996).

1.6.4.3 Amplificação de Sintomas

Sabe-se que pacientes com doenças somáticas crônicas freqüentemente se adaptam ou habitam aos sintomas aversivos persistentes, tais como dor, fadiga ou anorexia. A presença de depressão maior adversamente afeta este processo de adaptação (Katon & Sullivan, 1990). Vários estudos mostraram que pacientes com TA ou TD têm significativamente mais sintomas físicos inexplicados que aqueles sem estes transtornos (Katon, et al, 1991; Kroenke, et al, 1994). Além do mais, existe uma relação dose –resposta, ou seja, quanto maior o número de sintomas depressivo-ansiosos maior também será aquele de sintomas físicos inexplicados (Katon, et al, 1991).

1.6.4.4 Transgressão de Auto-Cuidados e Diminuição da Adesão ao Tratamento

Observa-se, frequentemente, que pacientes com depressão maior não seguem muitas das recomendações médicas referentes a orientações de autocuidados, tais como dietas específicas, realização de atividades físicas, redução do uso de álcool e tabaco e monitorização de sinais e sintomas (Blumenthal, et al, 1982; Anda, et al, 1990). Além disso, estes pacientes são mais propensos a apresentarem adesão irregular ao tratamento farmacológico (Carney, et at., 1995).

1.6.4.5 Incapacidade Funcional

Os TD têm um notável efeito sobre a percepção de saúde, performance social e vocacional, e atividades físicas (Katon, 1996). Assim, pacientes com depressão maior têm uma percepção pior de seu bem estar geral e mais limitações em atividades sociais e na tomada de atitudes se comparado a pessoas com diversas doenças clínicas crônicas (Wells, et al, 1989). Em adição, quando doenças clínicas crônicas e depressão maior estão presentes concomitantemente, existe um efeito aditivo de má-adaptação na percepção da saúde, na limitação funcional e na diminuição do convívio social (Wells, et al, 1989). Mesmo sintomas depressivos de menor grau foram associados com incapacidade adicional em portadores de afecções clínicas (Von Korff, et al, 1992). Importante salientar que vários estudos demonstraram que a depressão e as medidas de incapacidade se alteram sincronicamente durante o tempo: uma vez que a depressão diminui, assim o fazem as medidas de incapacidade funcional (Von Korff, et al, 1992; Ormel, et al, 1993).

1.6.4.6 Mortalidade

Vários estudos relataram que depressão maior quando associada com doenças clínicas crônicas pode ocasionar não apenas aumento da utilização dos recursos de cuidados de saúde, de somatização, incapacidade funcional, mas também ao aumento da mortalidade, particularmente decorrente de coronariopatias (Bruce & Leaf, 1989; Aromaa, et al, 1994). Por exemplo, demonstrou-se que emoções negativas (hostilidade) ou depressão relacionam-se com aumento da mortalidade após infarto do miocárdio, mesmo quando controlado para a gravidade da cardiopatia (Frasure-Smith, et al, 1993; Lespérance & Frasure-Smith, 1996).

1.7 Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais

1.7.1 Considerações Gerais:

As DII foram inicialmente consideradas como exemplos de doenças psicossomáticas nas quais fatores psicológicos desempenhavam um papel principal (Murray, 1930; Ramchandani, et al, 1994). Entretanto, uma vez que o conhecimento da patogênese genética, ambiental e molecular das DII aumentou, a possível contribuição do estresse psicológico para a etiologia das DII foi progressivamente negligenciado (Mawdsley & Rampton, 2005). Não obstante, cerca de 74% dos pacientes com DII acreditam que fatores psicossociais influenciam o curso de sua doença (Moser, et al.,1993). Adicionalmente, um renovado interesse na contribuição de fatores psicossociais para a fisiopatologia das DII surgiu após as importantes revisões de North e colaboradores nos anos 90 (North, et al.,1990; North & Alpers, 1994). Na primeira revisão de North. (1990) de 172 estudos sobre fatores psicossociais na RCUI, os autores observaram que, quando considerasse apenas estudos controlados, havia uma associação positiva entre eventos estressantes da vida e RCUI em apenas 50% dos estudos. A evidência histórica da contribuição de fatores psicossociais para a DC é similar àquela descrita para a RCUI, exceto que a literatura disponível é menor e as conclusões são menos claras (North & Alpers, 1994).

1.7.3 Aspectos Epidemiológicos:

Diversos estudos transversais têm sugerido que pacientes com RCUI e DC apresentavam maiores taxas de sintomas depressivos e/ ou ansiosos quando comparados com controles saudáveis (Addolorato, et al., 1997; Kurina, et al., 2001; Schwarz, et al., 1993; Levenstein, 2002), mas que os mesmos não estão em maior

risco de doença psiquiátrica se comparado com aqueles pacientes apresentando outras doenças clínicas não-gastrontestinais (Helzer, et al., 1982; Van Hermet, Hengeveld et al., 1993). Em um estudo de 162 pacientes (91 DC, 71 RCUI) acompanhados em uma clinica especializada em DII, Andrews et al. (1987) utilizando a HADS observaram que a prevalência global de ansiedade e/ou depressão na RCUI e na DC foi de 34% e 33%, respectivamente. Nesta avaliação os autores também notaram que doença psiquiátrica foi mais comum naqueles pacientes fisicamente mais enfermos com DC se comparado com aqueles que estavam bem (50% versus 8%, respectivamente; $p < 0.01$). Addolorato et al. (1997) observaram que mais de 80% dos pacientes com DII em atividade sofriam de ansiedade, e que aproximadamente 60% tinham depressão concomitante. Curiosamente, parece que os pacientes têm um alto risco para desenvolver estes transtornos mentais durante o primeiro ano após o diagnóstico da DII (Kurina, et al., 2001), sugerindo que estes distúrbios psíquicos podem ser, pelo menos em parte, seqüelas da DII. Em nosso meio, em um estudo retrospectivo do tipo caso-controle (não publicado), onde foram avaliados 50 pacientes portadores de DII (25 DC, 25 RCUI), encontrou-se alta prevalência de sintomas depressivos (38%), de estados ansiosos (52%) e de estresse (54%). Entretanto, a gravidade dos sintomas psiquiátricos foi maior no grupo controle quando comparado aos casos (Neves Neto, 2001).

1.7.4 Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais

Tem sido demonstrado que a presença de doença psiquiátrica afeta adversamente a recuperação física dos pacientes com DII. Por exemplo, no estudo de Andrews et al. (1987), apenas 17% dos pacientes com DII recuperaram quando psi-

quiaticamente doentes versus 53% daqueles que estavam bem psiquicamente ($P < 0.05$). Adicionalmente, alguns autores relataram uma relação entre características psicossociais basais e recorrência em pacientes com DC admitidos no estudo em remissão (Mittermaier, et al., 2004). Assim, Mittermaier et al. (2004) estudando uma população predominantemente portadora de DC observou que o escore de depressão basal medido pelo BDI correlacionou-se significativamente com o tempo para recorrência, assim como com o número de recidivas durante 18 meses do seguimento. A mediana de tempo para recorrência nos pacientes com um escore no BDI ≥ 13 foi 97 dias e para pacientes com este escore < 13 foi de 362 dias ($P < 0.05$). Compondo este cenário, Walker et al. (1996) demonstraram que pacientes com DII e desordens de ansiedade e depressão concomitantes, quando comparado com aqueles pacientes com DII sem doença psiquiátrica corrente, apresentavam um número significativamente maior de sintomas gastrointestinais e de queixas não gastrointestinais clinicamente inexplicadas. Além do mais, eles tinham uma maior auto-percepção de incapacidade decorrente de seus sintomas emocionais, mesmo quando controlados para a gravidade da DII. Estudos recentes confirmaram que os eventos adversos na vida (Bitton, et al., 2003), o estresse crônico; (Levenstein, et al., 2000), e a depressão (Mordini, et al., 2004), todos aumentam a probabilidade de recorrência em pacientes com DII quiescente. Sugere-se que as alterações induzidas pelo estresse no mecanismo de inflamação gastrointestinal podem ser mediadas através de alterações na função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, nas interações entre bactérias e mucosa intestinal, e nos mastócitos da mucosa intestinal (Mawdsley, Rampton, 2005).

Estes fatos foram confirmados em modelos animais de colite onde o estresse experimental se mostrou capaz de iniciar e reativar a inflamação gastrointestinal, especialmente através do aumento da permeabilidade epitelial (Qiu, et al., 1999; Meddings, et al., 2000). O distúrbio na regulação imune parece ser um concomitante regular do estresse (Daruna, Morgan, 1990), possivelmente mediado por nervos autonômicos do tecido linfóide, podendo resultar em estimulação ou supressão (Dhabhar, McEwen, 1996). Da mesma forma, depressão maior pode ter uma influência direta sobre os distúrbios imunes associados à DC (Persoons, et al., 2005). Assim, foi demonstrado que depressão maior é associada com aumento da produção de citocinas, tais como interleucina -6 e fator de necrose tumoral-alfa, e que o tratamento farmacológico efetivo da mesma, diminui os níveis elevados destas citocinas (Lanquillon, et al., 2000; Truglu, et al., 2003). Ressalta-se ainda que os sintomas da DII podem ser exacerbados pelos efeitos do estresse sobre a motilidade intestinal e a secreção de fluídos (Saunders, et al., 1994). Por outro lado, entre grupos de pacientes com DII, verificou-se que uma atividade maior da doença intestinal associava-se com aumentos concorrentes nos sintomas depressivos e de ansiedade (North, et al., 1991; Porcelli, et al., 1994), no estresse percebido (Duffy, et al., 1991), e com piora na qualidade de vida (Guthrie, et al., 2002). Embora medidas concorrentes não possam avaliar causalidade, todas estas observações são consistentes com a suposição que, em geral, a experiência de doença negativamente influencia as evoluções psicológicas (Maunder, 2005). Outros autores demonstraram que ansiedade e depressão em pacientes com DII pode ser secundária não apenas aos sintomas incapacitantes, mas também a desnutrição que frequentemente acompanha estas afecções (Addolorato, et al., 1997). Apesar dos recentes avanços no entendimento da

relação entre estresse psicológico e DII, a maioria das terapias de redução do estresse permanecem não formalizadas e estudos de sua eficácia em pacientes com DII são escassos e conflitantes (Schwarz, et al., 1991; Keller, et al., 2004). Atualmente, recomenda-se que estudos adicionais sejam realizados visando identificar os subgrupos de pacientes que sejam mais prováveis de experimentar efeitos relacionados ao estresse ou à depressão sobre o curso da DII, bem como avaliar se intervenções, tais como estratégias de prevenção, psicofarmacoterapia, ou psicoterapia teriam um efeito sobre a evolução da DII quando acompanhada de síndrome depressivo-ansiosa (Mauder, 2005; Persoons, et al., 2005).

1.7.5 Importância do Rastreamento da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais

As SD e SA são freqüentes em pacientes portadores de DII (Andrews, et al., 1987; Kurina, et al., 2001). Admite-se que fatores que se associam nitidamente com depressão maior, tais como estratégias de adaptação inefetivas, pessimismo, pensamentos “catastróficos” e percepção ruim de auto-controle predizem uma evolução pior da DII, particularmente da DC (Ringel & Drossman, 2001). Ressalte-se que vários estudos prospectivos fundamentam existir um papel desfavorável do estresse psicológico no curso clínico da RCUI (Levenstein, et al., 2000; Bitton, et al., 2003) e de sintomas depressivos na evolução da DC (Mardini, et al., 2004; Mittermaier, et al., 2004). Desta forma, existe uma crescente evidência que os fatores psicológicos desempenham um papel importante e independente no curso clínico das DII, e não são meramente secundários à presença de uma doença crônica (Mittermaier, et al., 2004). Deve também ser acentuado que a desordem depressiva maior pode também ter uma influência indireta sobre as DII, através de comportamentos adversos liga-

dos à saúde, tais como o tabagismo, uso de dietas inapropriadas e não adesão ao tratamento, os quais são todos mais freqüentes na depressão (DiMatteo, et al., 2000). A identificação de pacientes com elevados escores nos instrumentos de rastreamento para ansiedade e/ou depressão e aqueles com uma relação estabelecida entre estresse ou depressão e curso clínico da DII, definida através de um período de observação pré-intervenção (ou, menos objetivamente, pela própria impressão do paciente que sua doença é influenciada pelo estresse) pode permitir direcionar intervenções psicossociais e estratégias preventivas para estes grupos de alto risco com DII, visando não apenas o controle mais adequado de sua doença intestinal, mas também a melhoria na qualidade de vida destes pacientes (Mittermaier, et al., 2004; Maunder, 2005). Infelizmente, os médicos que atuam na atenção primária à saúde e os especialistas são particularmente prováveis de diagnosticar incorretamente depressão maior quando o paciente apresenta uma doença clínica crônica (Bridges, Goldberg, 1985). Além disso, pacientes com afecções clínicas crônicas frequentemente atribuem seus sintomas físicos crescentes e sua incapacidade funcional progressiva à piora da doença física. O não reconhecimento do distúrbio psiquiátrico subjacente pode conduzir a intervenções desnecessárias e agressivas para os pacientes com DII, tais como mudanças de medicações, testes diagnósticos invasivos, ou cirurgias (Walker, et al., 1996). Diversos estudos demonstraram que o tratamento efetivo da depressão ou da ansiedade em pacientes com doenças orgânicas crônicas reduz ambos, a carga dos sintomas aversivos persistentes das afecções clínicas (Borson, et al., 1992; Sullivan, et al., 1993) e a incapacidade funcional (Walker, et al., 1996). Recentemente, Persoons et al. (2005) demonstraram que depressão maior é um fator de risco para a falha terapêutica do infliximab em promover a remissão da

DC luminal ativa, além de ser responsável pela necessidade de retratamento mais precoce com esta droga. Os autores concluem que a avaliação e o tratamento da síndrome depressiva devem fazer parte da abordagem clínica dos pacientes com DC. Atualmente existe uma concordância que, em vista da elevada taxa de diagnóstico incorreto e da disponibilidade de terapêutica efetiva, o “screening” e tratamento da depressão e da ansiedade sejam realizados como parte dos esforços para a melhoria no padrão de cuidados de pacientes com afecções médicas crônicas, incluindo as DII (Katon, 1996; Walker, et al., 1996; Mardini, et al., 2004; Mittermaier, et al., 2004; Persoons, et al., 2005). Assim, pelo supra-enunciado, aliado a ausência de estudos publicados em nosso meio, torna-se importante determinar a prevalência da síndrome depressivo-ansiosa em pacientes portadores de DC, bem como identificar os fatores associados a sua ocorrência.

2 OBJETIVOS

Primário:

Avaliar em pacientes portadores de doença de Crohn, a prevalência da síndrome depressivo-ansiosa e os possíveis fatores associados a sua ocorrência.

Secundário:

Comparar a prevalência de síndrome depressivo-ansiosa entre pacientes com DC e controles atendidos em ambulatório de atenção primária à saúde.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População de pacientes

Noventa pacientes adultos (idade entre 18 e 65 anos), com diagnóstico estabelecido de DC, acompanhados regularmente no Centro de Doenças Inflamatórias Intestinais, do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - Universidade Federal de Juiz de Fora, foram consecutivamente incluídos para avaliação psicológica no período de Dezembro/2005 a Abril /2007. O diagnóstico de DC foi estabelecido pela combinação de dados clínicos, de critérios padrões endoscópicos ou radiológicos, suplementados com a aparência histológica típica em biópsias de mucosas ou espécimes de ressecção cirúrgica, quando disponíveis (Lashner, 2000; Kornbluth & Sachar, 2004). Para fins comparativos foram avaliados, da mesma forma, 88 pacientes atendidos em ambulatórios de atenção primária à saúde, por diversas queixas, apresentando idade entre 18 e 65 anos. Serão excluídos os pacientes que apresentarem quaisquer dos seguintes critérios: idade menor que 18 ou acima de 65 anos, indicação de internação hospitalar ou de cirurgia imediata decorrente de complicação da DII, doença fulminante, presença de um estoma ou de síndrome do intestino curto, diagnóstico atual ou prévio evidente de outros transtornos psiquiátricos, e uso corrente ou nos últimos três meses de qualquer psicofármaco.

3.2 Avaliação das características relacionadas aos pacientes e suas doenças

Nas visitas ambulatoriais, registrou-se os dados sócio-demográficos relevantes, tais como: sexo, raça, idade, estado civil, nível educacional, e profissão (empregado ou não). Da mesma forma, na ocasião da inclusão no estudo foram avaliados as características clínicas relacionadas a DC e os seguintes antecedentes pessoais:

Localização, duração da doença (em meses), atividade clínica, presença e localização de fístulas, uso de medicações, história atual de consumo de álcool e de tabagismo, história cirúrgica pregressa se decorrente de complicação da DII, e história familiar de DII e de depressão. O fenótipo dos pacientes com DC foi descrito utilizando-se a classificação de Viena (Gasche, et al, 2000). Na avaliação da atividade clínica da DC utilizou-se o índice de atividade da doença de Crohn (IADC), sendo considerado doença em remissão um escore menor que 150 pontos e doença em atividade um escore acima de 150 pontos (Best, et al, 1976); Na presença de fístulas, rotineiramente realizou-se a avaliação de sua drenagem, visando classificá-las como estando aberta e ativamente drenando ou fechada, conforme previamente sugerido (Present, et al, 1999). A avaliação da atividade da DC foi realizada pelo mesmo médico não conhecedor do estado psicológico do paciente na ocasião da aplicação dos questionários. Todos os dados obtidos foram registrados em fichas específicas (Anexos 3 e 4).

3.3 Avaliação do estado psicológico

Todos os pacientes foram entrevistados por uma mesma psicóloga (Brandi, M.T) e durante o término da consulta ambulatorial responderam aos instrumentos de auto-avaliação de seus estados psicológicos, o Inventário de Depressão Beck e a subescala de ansiedade de sete itens da Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão, visando à identificação das SD e/ou da SA. A HADS já foi previamente utilizada em pacientes com DII (Andrews, et al, 1987), tendo demonstrado boa confiabilidade e validade. Precedendo o preenchimento dos questionários, o pesquisador forneceu a cada paciente explicações relacionadas aos mesmos. Durante a leitura das escalas de auto-avaliação pelos pacientes, o pesquisador, eventualmente, esclareceu dú-

vidas referentes ao entendimento das questões. De acordo com a validação Brasileira do BDI (Gorenstein & Andrade, 1996), foram considerados escores normais de zero a 14; escores de 15 a 20 indicavam disforia; e aqueles acima de 20 SD (Kendall, et al, 1987). Conforme verificado durante o estudo nacional de validação da HADS (Botega, et al, 1995), considerou-se como portadores de SA os pacientes que apresentavam um ponto de corte ≥ 8 na subescala HADS-A. Nos pacientes de baixa escolaridade realizou-se a leitura dos questionários em voz alta pela psicóloga em questão, a qual anotou as respostas específicas dos pacientes nos referidos instrumentos de pesquisa. Além disso, procurou-se cronometrar, em minutos, para cada paciente individualmente, o total do tempo gasto do início ao término do preenchimento de cada uma das escalas de avaliação psicológica. Para a análise dos dados, os pacientes com DC foram divididos em dois grupos conforme seus escores psicométricos obtidos no BDI e na HADS-A durante a avaliação ambulatorial: pacientes com síndromes depressiva e/ou ansiosa e aqueles sem estas síndromes. Adicionalmente, realizou-se a comparação das prevalências das síndromes de depressão e de ansiedade entre o grupo de pacientes com DC e o grupo controle.

3.4 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com a utilização do programa SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL). As variáveis quantitativas foram expressas como mediana e variações ou como média \pm DP quando normalmente distribuídas. Estatística descritiva de todas as variáveis relevantes para os grupos foi calculada. Comparação entre os grupos, assim como a possível relação entre os escores no BDI e na HADS-A com os dados sócio-demográficos e relacionados à DC foram analisados usando o

teste t de *Student* ou o teste do qui-quadrado. Para comparação, o nível de significância estatística foi estabelecido no valor de $P < 0,05$.

3.5 Considerações éticas

Após a explicação dos objetivos e métodos do estudo pelo pesquisador, assegurou-se aos pacientes o direito de não-participação, sem que isso alterasse seu tratamento na instituição. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas da UFJF(643.162.2005) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento pós-informação. Naqueles pacientes no qual se detectasse transtornos emocionais significantes realizou-se encaminhamento para tratamento psiquiátrico e psicológico complementar.

4 ANEXOS

ANEXO 1

Escala de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HADS-A)	
Nome: _____	
Data: _____	RG Hospital: _____
Tempo até completar o questionário: _____(MINUTOS)	
Escala de Ansiedade e Depressão – HADS-A	
Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana.	
Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm maior valor do que aquelas em que se pensa muito.	
Marque apenas uma resposta para cada pergunta.	
<p>1 Eu me sinto tenso ou contraído:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Nunca</p>	<p>2 () Poucas vezes</p> <p>3 () Nunca</p>
<p>1 Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:</p> <p>3 () Sim, e de um jeito muito forte</p> <p>2 () Sim, mas não tão forte</p> <p>1 () Um pouco, mas isso não me preocupa</p> <p>0 () Não sinto nada disso</p>	<p>1 Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:</p> <p>0 () Nunca</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>2 () Muitas vezes</p> <p>3 () Quase sempre</p>
<p>▪ Estou com a cabeça cheia de preocupações:</p> <p>3 () A maior parte do tempo</p> <p>2 () Boa parte do tempo</p> <p>1 () De vez em quando</p> <p>0 () Raramente</p>	<p>1 Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:</p> <p>3 () Sim, demais</p> <p>2 () Bastante</p> <p>1 () Um pouco</p> <p>0 () Não me sinto assim</p>
<p>A. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:</p> <p>0 () Sim, quase sempre</p> <p>1 () Muitas vezes</p>	<p>1 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:</p> <p>3 () A quase todo momento</p> <p>2 () Várias vezes</p> <p>1 () Poucas vezes</p> <p>0 () Quase nunca</p>
	<p>Score Total (A) : _____</p>

ANEXO 2



Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

<p>1 0 Não me sinto triste. 1 Eu me sinto triste. 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.</p> <p>2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2 Acho que nada tenho a esperar. 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.</p> <p>3 0 Não me sinto um fracasso. 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.</p> <p>4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2 Não encontro um prazer real em mais nada. 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.</p> <p>5 0 Não me sinto especialmente culpado. 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo. 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3 Eu me sinto sempre culpado.</p> <p>6 0 Não acho que esteja sendo punido. 1 Acho que posso ser punido. 2 Creio que vou ser punido. 3 Acho que estou sendo punido.</p> <p>7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1 Estou decepcionado comigo mesmo. 2 Estou enojado de mim. 3 Eu me odeio.</p>	<p>8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.</p> <p>9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2 Gostaria de me matar. 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.</p> <p>10 0 Não choro mais que o habitual. 1 Choro mais agora do que costumava. 2 Agora, choro o tempo todo. 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.</p> <p>11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui. 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar.</p> <p>12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.</p> <p>13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes. 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.</p>
---	---

Subtotal da Página 1 CONTINUAÇÃO NO VERSO

"Traduzido e adaptado por permissão de The Psychological Corporation, U.S.A. Direitos reservados ©1991, a Aaron T. Beck. Tradução para a língua portuguesa. Direitos reservados ©1993 a Aaron T. Beck. Todos os direitos reservados."

Tradução e adaptação brasileira, 2001, Casa do Psicólogo® Livraria e Editora Ltda.
BDI é um logotipo da Psychological Corporation.

<p>14 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.</p> <p>1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.</p> <p>2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.</p> <p>3 Acredito que pareço feio.</p> <p>15 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.</p> <p>1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.</p> <p>2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.</p> <p>3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.</p> <p>16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.</p> <p>1 Não durmo tão bem como costumava.</p> <p>2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.</p> <p>3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.</p> <p>17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.</p> <p>1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.</p> <p>2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.</p> <p>3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.</p> <p>18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.</p> <p>1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.</p> <p>2 Meu apetite é muito pior agora.</p> <p>3 Absolutamente não tenho mais apetite.</p>	<p>19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.</p> <p>1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.</p> <p>2 Perdi mais do que 5 quilos.</p> <p>3 Perdi mais do que 7 quilos.</p> <p>Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim _____ Não _____</p> <p>20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.</p> <p>1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.</p> <p>2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.</p> <p>3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.</p> <p>21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.</p> <p>1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.</p> <p>2 Estou muito menos interessado por sexo agora.</p> <p>3 Perdi completamente o interesse por sexo.</p>
---	---

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Score Total.

ANEXO 3

Protocolo de Pesquisa**Síndrome Depressivo-Ansiosa em Pacientes com Doença de Crohn**

Nº do prontuário: _____

1-Nome: _____

2-Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Estado civil: solteiro: ___ casado / relação estável: ___ separado / divorciado: ___

Nível de Escolaridade: 1º Grau () 2º Grau () Universitário ()

Empregado Fixo: () Desempregado: ()

Tabagismo () Sim () Não Alcoolismo () Sim () Não

3-

Tempo de Doença: _____ (meses) Extensão da Doença: _____

DC – Fenótipo: Inflamatório _____ Estenosante _____
Penetrante _____Fistulas : Sim () Não ()
Localização: Perianal _____ Abdominal _____ Vulvovaginal _____
Ativamente drenando e aberta _____ Fechada _____

História Familiar de DII : Sim () Não ()

4- Tratamento atual:

5- Cirurgia previa devido a DC: Sim () Não ()

6- IADC : _____ (data: / /)

7- Historia familiar de depressão () Sim () Não

8- Escore na Escala Beck de Depressão: _____

9- Escore Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD): _____

ANEXO 4

Síndrome Depressivo-Ansiosa em Pacientes com Doença de Crohn – Grupo Controle

Nº do prontuário:

1-Nome: _____

2-Idade: _____ Sexo: _____ Raça: _____

Estado civil: solteiro: ___ casado / relação estável: ___ separado / divorciado: ___

Nível de Escolaridade: 1º Grau () 2º Grau () Universitário ()

Empregado Fixo: () Desempregado: ()

Tabagismo () Sim () Não Alcoolismo () Sim () Não

3- Historia familiar de depressão () Sim () Não

4- Escore na Escala Beck de Depressão: _____

5- Escore Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD): _____

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acheson ED. The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in United States veterans with particular reference to the Jewish religion. *Gut*. 1960;1:291-293.

Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, et al. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:1013-1021.

Addolorato G, Stefanini GF, Capristo E, et al. Anxiety and depression in adult untreated celiac subjects and in patients affected by inflammatory bowel disease: a personality "trait" or a reactive illness? *Hepatogastroenterology* 1996; 43:1513-1517.

Almeida FN, Mari JJ, Coutinho E, et al. Brazilian Multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Russian J of Psychiatry*. 1997; 171: 524-529.

Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. (Suppl) 2004;420:21-27.

Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, et al. Depression and the dynamics of smoking. *JAMA*. 1990;264:1541-1545.

Andrade LHS, Gorenstein C. Aspectos Gerais das escalas de avaliação de Ansiedade. *Revista Psiq Clin*. 1998; 25:85-96.

Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1987;28:1600-1604.

Angst J. Depression and anxiety: implications for nosology, course, and treatment. *J Clin Psychiatry*. (Suppl) 1997; 58:3-5.

Aromaa A, Raita Salo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular disease. *Acta Psychiatr Scand. (Suppl)* 1994;377:77-82.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M; et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961; 4:561-571.

Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty five years of evaluation. *Clin Psychol Rev.* 1988; 8:77-100.

Beekman AT, Bremmer MA, Deeg DJH; et al. Anxiety disorders in later life: a report from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13:717-726.

Best WR, Beckett JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterol.* 1976;70:439-444.

Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA, et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis. A longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2203-2208.

Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. Na Updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002; 52: 69-77.

Blumenthal J A, Williams RS, Wallace A; et al. Physiological and psychological variables predict compliance to prescribed exercise therapy in patients recovering from myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1982; 44:519-527.

Borson S, McDonald GJ, Gayle T, et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992;33:190-201.

Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, et al. Transtornos do Humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev. Saúde Pública.* 1995; 29:355-363.

Bridges KW, Goldberg DP. Somatic presentations of DSM III psychiatric disorders in primary care. *J Psychosom Res.* 1985; 29:563-569.

Bruce ML, Leaf PJ. Psychiatric disorders and 15-month mortality in a community sample of older adults. *Am J. Public Health.* 1989;79:727-730.

Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, et al. Major depression and medication adherence in coronary artery disease. *Health Psychol.* 1995; 14:88-90.

Cattell RB, Scheier IH. *The Meaning and Measurement of Neuroticism and Anxiety.* Ronald Press. New York. 1961.

Clark L A, Watson D. Tripartite modelo of Anxiety and taxonomic implications. *J Abnormal Psychology.* 1990; 100:316-336.

Cohen HW, Madhuan S, Alderman MH. History of treatment for depression: risk factor for myocardial infarction hypertensive patients. *Psychosom Med.* 2001; 63:203-209.

Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Epidemiology and genetics of inflammatory bowel diseases. *Rev Prat.* 1991;41:393-396.

Cyranka LFM. *Orientações para normalização de trabalhos acadêmicos.* 3ª ed. Juiz de Fora , 82p. , 1982.

Danese S, Sans M, et al: Inflammatory bowel disease : the role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3:394-400.

Daruna JH, Morgan JE. Psychosocial effects on immune function: Neuroendocrine pathways. *Psychosomatics* 1990;31:4-12.

Dhabhar FS, McEwen BS. Stress – induced enhancement of antigen-specific cell-mediated immunity. *J Immunol.* 1996;156: 2608-2615.

- Dimatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for non-compliance with medical treatment metaanalysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.*2000; 160:2101-2107.
- Duffy LC, Zielezny MA, Marshall JR, et al. Relevance of major stress events as an indicator of disease activity prevalence in inflammatory bowel disease. *Behav Med.* 1991;17:101-110.
- Feldman E, Mayou R, Hawton K ,et al . Psychiatric disorder in medical inpatients. *Q J Med.* 1987;63: 405-412.
- Ferguson A. Ulcerativ colitis and Cronh's disease: important and disabling. *BMJ.* 1994;309:355-356.
- Frasure-Smith, Lesperance F, Talaji C. Depression following myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA.*1993; 270:1819-1825.
- Friedman S. General principles of medical therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin Am.* 2004;33:191–208.
- Gaburri PD, Chebli JM, Castro LE, et al. Epidemiology, clinical features and clinical course of Crohn's disease: a study of 60 cases. *Arq Gastroenterol.* 1998;35:240-246.
- Gasche C, Scholmerich J, Brynschow J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 1998;6:8-15.
- Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE , et al. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993;16:1167-1178.
- Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. 1995;37:668-673.
- Goke MPD. Regulation of the mucosal epithelial barrier. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1996;10:393–405.
- Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of The Beck Depression Inventory and the State – Trait Anxiety inventory in Brazilian Subjects. *Braz J Med and Biol Res.* 1996;29:453-457.

Gotlib IH. Depression and general psychopathology in university students. *J Abnorm Psychol.* 1984;93:19-30.

Gray JA, Mc Noughton N. *The Neuropsychology of Anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*, 2nd ed. Oxford: oxford University Press. 2000.

____ JA, McNoughton N. In: Hope DA, editor. *The Neuropsychology of anxiety reprise. Perspectives on Anxiety, Panic and Fear.* Nebraska: University of Nebraska Press. 1996;61-134.

Guthrie E, Jaekson J, Shaffer F, et al. Psychological disorder and severity of inflammatory bowel disease predict health – related quality of life in ulcerative colitis and Crohn´s disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1994-1999.

Helzer JE, Stillings WA, Chammas S, et al. A controlled study of the association between ulcerative colitis and psychiatric diagnosis. *Dig Dis Sci.* 1982;27:513-518.

Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale – A review of validation data and clinical results. *J. Psychosom Res.* 1997;42:17-41.

Hollander D. Inflammatory bowel diseases and brain-gut axis. *J Physiol Pharmacol.(Suppl)* 2003;54:183-190.

Houssam EM, Kevin EK, John WW. Crohn´s Disease: A two-year Projective. Study of the Association Between Psychological Distress and Disease Activity. *Dig Dis Sci.* 2004;49:492-497.

Hugot JP, Zouali H, Lesage S, et al. Etiology of the inflammatory bowel diseases. *Int J Colorectal Dis.* 1999;14:2-9.

Ibbotson T, Maguire P, Selby P, et al. Screening for anxiety and depression in cancer patients: the effects of disease and treatment. *Eur J Cancer.* 1994;30:37-40.

Joachim G, Milne B. Inflammatory bowel disease: effects on lifestyle. *J Adv Nurs*. 1987;12:483-487.

Katon W, Sullivan MD. Depression and chronic medical illness. *J Clin Psychiatry*. (Suppl) 1990;51:3-11.

_____ W, Schulberg H. Epidemiology of depression in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1992;14:237-247.

_____ W, Lin E, Von Korff M. Somatization: a spectrum of severity. *Am J Psychiatry*. 1991;148:34-40.

_____ W, Von Korff M, Lin E, et al. Distressed high utilizers of medical care. DSM-III-R diagnoses and treatment needs. *Gen Hosp Psychiatry*. 1990;12:355-362.

Kaufmann MW, Fitzgibbons JP, Sussman EJ, et al. Relation between myocardial infarction, depression, hostility, and death. *Am Heart J*. 1999;138: 549-554.

Keedwell P, Snaith RP. What do Anxiety Scales measure? *Acta Psychiatr Scand*. 1996;93:177-180.

Keller MB, Hirschfeld RM, Hanks D, et al. Double depression: a distinctive subtype of unipolar depression. *J Affect Disord*. 1997;45:65-73.

Keller W, Pritsch M, VonWietersheim J, et al. Effect of psychotherapy and relaxation on the psychosocial and somatic course of Crohn's disease: main results of the German Prospective Multicenter Psychotherapy treatment study on Crohn's Disease. *J Psychosom Res*. 2004;56:687-696.

Kendall PC, Hollon DS, Beck AT, et al. Issues and Recommendations Regarding Use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research* 1987;11:289-299.

Kogan JN, Edelstein BA, Mekee DR, et al. Assessment of anxiety in older adults: current status. *J Anxiety Disord.* 2000;14:109-132.

Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American college of gastroenterology, Practice Parameters committee. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1371-1385.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al: Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med.* 1994;3:774-779.

Kurina LM, Goldacre MJ, Meats D, et al. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:716-720.

Languillon S, Krieg JC, Bening-Abu-Shach U, et al. Cytokine production and treatment response in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000;22:370-379.

Lashner BA. Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease, In : Kirsner, JB, ed. *Inflammatory Bowel Disease*, 5 th edn. Chicago, Illinois: W. B. Saunders Company 2000;305-314.

Lavori PW, Keller MB, Schettner W, et al: Recurrence after recovery in unipolar MDD. An observational follow-up of clinical predictions and somatic treatment as a mediating factor. *Int J Methods Psychiatr Res.* 1994;4:211-229.

Lehmann HE. Psychiatric concepts of depression: nomenclature and classification. *Can Psychiatr Assoc J. (Suppl)* 1959;4:1-12.

Lenfant C. Medical and psychiatric illness: different but concurrent! *Metabolism Clinical and Experimental.* 2005;54:53-54.

Lepine JP, Godchau M, Brun P, et al. Utilité des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression en médecine interne. *Acta Psychiatr Belg.* 1986;86: 608-615.

Lepine,JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry. (Suppl)* 2002;63:4-8.

Lespérance F, Frasura-Smith N. Negative emotions and coronary heart disease: Getting to the heart of the matter. *Lancet.* 1996;347:414-415.

Lesperance F, Frasura-Smith N. Depression in patients with cardiac disease: a practical review. *J Psychosom Res.* 2000;48:379-391.

Levenson J, Hamer RM, Rossiter LF, et al. Relation of psychopathology in general medical inpatients to use and cost of services. *Am J Psychiatry.* 1990; 147:1498-1503.

Levenstein S. Psychosocial factors in peptic ulcer and inflammatory bowel disease. *J Clin Consult Psychol.* 2002;70: 839-850.

Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a multidimensional cross-sectional study . *Am J Gastroenterol.* 1994;89:1219-1225.

Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: A prospective study of patients enrolled in remission. *Am J. Gastroenterol.* 2000;95:1213-1220.

Lewis A. Problems Presented by the Ambiguous Word "Anxiety" as Used in Psychopathology. In: *The Later Papers of Sir Aubrey Lewis.* Oxford University Press. 1979.

Lewis G. Observer bias in the assessment of anxiety and depression. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1991;26:265-272.

Lichtenstein GR. Medical Therapy of Inflammatory Bowel Disease (Preface) *Gastroenterol Clin N Am.* 2004;33: XV – XVI.

Lieb R, Becker E, Altamura C. The epidemiology of generalized anxiety disorder in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:445-452.

Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:1-20.

Louks J, Hayne C, Smith J. Replicated factor structure of the Beck Depression Inventory. *J Nerv Ment Dis.* 1989;177:473-479.

Madara JI. Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. *Monogr Pathol.* 1990;31:306–324.

Mardini HE, Kip KE, Wilson JW. Crohn's disease: a two-year prospective study of the association between psychological distress and disease activity. *Dig Dis Sci.* 2004;49:492-497.

Maunder RG. Evidence that Stress Contributes to Inflammatory Bowel Disease. Evaluation, Synthesis, and Future Directions. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11: 600-608.

Mawdsley JE, Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. *Gut.* 2005;54:1481-1491.

Mayou R, Hawton K, Feldman E. What happens to medical patients with psychiatric disorders? *J Psychosom Res.* 1988;32:541-549.

Meddings JB, Swain MG. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. *Gastroenterology.* 2000;119:1019-1028.

Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18 month follow-up study. *Psychosom Med.* 2004;66:79-84.

Moser G, Maier-Dobersberg T, Volelsang H; et al. Inflammatory bowel disease: Patient's beliefs about the etiology of their disease – a controlled study. *Psychosom Med.* 1993;55:131.

Murphy E. Social Origins of depression in old age. *Br J Psychiatry*. 1982;141:135-142.

Murray CJ, Lopez AD, Jamison DI, et al. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ*. 1994;72:495-509.

Murray CD. Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis and bloody diarrhea. *Am J Med Sci*. 1930;180:239-248.

Myers JK, Weissman MM, Tischler GL. Six month prevalence of psychiatric disorders in three communities. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:959-970.

Nardi AE. Comentários do debatedor: escalas de avaliação de ansiedade. *Rev Clin*. 1998;25:331-333.

Neto ARN. Rastreamento da co-morbidade de sintomas psicológicos em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal: estudo caso-controle. Dissertação (Mestrado em Gastroenterologia). Universidade Federal de São Paulo. 96 p., 2001.

Nielsen SE, Nielsen OH, Vainer B, et al. Inflammatory bowel disease do microorganisms play a role? *Ugeskr Laeger*. 2002;164:5947-5950.

North CS, Alpers DH, Helzer JE, et al. Do life events or depression exacerbate inflammatory bowel disease? A prospective study. *Ann Intern Med*. 1991;114:381-386.

_____ CS, Clouse RE, Spitznagel EL, et al. The relation of ulcerative colitis to psychiatric factors: a review of findings and methods. *Am J Psychiatric*. 1990;147:974-981.

_____ CS, Alpers DH. A review of studies of psychiatric factors in Crohn's disease: etiologic implications. *Ann Clin Psychiatry*. 1994;6:117-124.

Oliver JM, Simmons M E. Depression as measured by the DSM-III and Beck Depression Inventory in an Unselected adult population. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1994;52:892-898.

Ormel J, Von Korff M, Van Den Brink, et al. Depression, anxiety, and social disability show synchrony of change in primary care patients. *Am J Public Health*. 1993;83:385-390.

Persoons P, Vermeire S, Demyttenaere K, et al. The impact of major depressive disorder on the short-and long-term outcome of Crohn's disease treatment with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:101-110.

Plevy SE. Corticosteroid-sparing treatments in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:1607-1617.

Porcelli P, Zaka S, Centozzone S, et al. Psychological distress and levels of disease activity in inflammatory bowel disease. *Ital J. Gastroenterol*. 1994;26: 111-115.

Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl J Med*. 1999;340:1398-1405.

Prusoff B, Klerman G. Differentiating Depressed from Anxious Neurotic outpatients. *Archives General Psychiatry*. 1974;30:302-309.

Qiu BS, Vallance BA, Blennerhassett PA, et al. The role of CD4 + lymphocytes in the susceptibility of mice to stress – induced reactivation of experimental colitis. *Nat Med*. 1999;5:1178-1182.

Ramchandani D, Schindler B, Katz J. Evolving concepts of psychopathology in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 1994;78:1321-1330.

Rapp SR, Parisi SA, Walsh DA. Psychological dysfunction and physical health among elderly medical inpatients. *J. Consult Clin Psychol*. 1988;56:851-855.

Ringel Y, Drossman DA. Psychosocial aspects of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001;81:231-252.

Robertson DJ, Sandler RS. Measles virus and Crohn's diseases: a critical appraisal of the current literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:51-57.

Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry.* 2003;54:229-240.

Sandborn WJHS, Katz S, et al. Efficacy and Safety of Asacol, G. D. M. T. C. W. G. D. M. T. In, et al Efficacy and safety of Asacol 4.8g/day (800mg Tablet) compared with 2.4g/day (400mg Tablet) in treating moderately active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:S251.

Saravay SM, Pollacks S, Steinberg MD, et al. Four-year follow-up of the influence of psychological comorbidity on medical rehospitalization. *Am J Psychiatry.* 1996;153:397-403.

Sartor RB. Enteric microflora in IBD: pathogens or commensals? *Inflamm Bowel Dis.* 1997;3:320-335.

_____ RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol. (Suppl)* 1997;92:5S-11S.

_____ RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease , ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner JB.,ed *Inflammatory Bowel Disease*, 5 th edn. Philadelphia: WB Saunders 2000;153-178.

_____ RB. Clinical applications of advances in the genetics of IBD. *Rev Gastroenterol Disord. (Suppl)* 2003;3:S9-17.

_____ RB. Role of commensal enteric bacteria in the pathogenesis of immune-mediated intestinal inflammation: lessons from animal models and implications for translational research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr. (Suppl)* 2005;40:S30-31.

Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, et al. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:3-18.

Saunders PR, Kosecka U, McKay DM, et al. Acute stressors stimulate ion secretion and increase epithelial permeability in rat intestine. *Am J. Physiol.* 1994;267:794-799.

Schwarz SP, Blanchard EB. Evaluation of a psychological treatment for inflammatory bowel disease. *Behav Res Ther.* 1991;29:167-177.

_____ SP, Blanchard EB, Berreman CF, et al. Psychological aspects of irritable bowel syndrome: comparisons with inflammatory bowel disease and nonpatient controls. *Behav Res Ther.* 1993;31:297-304.

Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel disease (EC-IBD). *Gut.* 1996;39:690-697.

Silva J. Overview of the field. *Metabolism Clinical and Experimental.* (suppl) 2005;54:5-9.

Simon GE, Von Korff M, Barlow W. Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1995;52:850-856.

Souza MHL, Trancon LEA, Rodrigues CM, et al. Evolução da Ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da Redocolite Ulcerativa Idiopática e Análise das suas características clínicas em um hospital Universitário do sudeste do Brasil. *Arq Gastroenterol.* 2002;39:98-105.

Sullivan M, Katon W, Russo J, et al. A randomized trial of nortriptyline for severe chronic tinnitus. Effects on depression disability and tinnitus symptoms. *Arch Intern Med.* 1993;153:2251-2259.

Thompson-Chagoyan OC, Maldonado J, Gil A. A etiology of inflammatory bowel disease (IBD): role of intestinal microbiota and gut-associated lymphoid tissue immune response. *Clin Nutr.* 2005;24:339-352.

Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, et al. Increased serum tumor necrosis factor – alpha levels and treatment reponse in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:429-433.

Tysk C, Lindberg E, Jamerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut*. 1988;29:990-996.

Van Hermet AM, Hengeveld MW, Bolk JH. Psychiatric disorders in relation to medical illness among patients of a general medical out-patient clinic. *Psychol Med*. 1993;23:167-173.

Von Korff M, Ormel J, Katon W, et al. Disability and depression among high utilizers of health care. A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:91-100.

Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, et al. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patients with inflammatory bowel disease. *General Hospital Psychiatry* U.18. 1996;4:220-229.

Watson D, Clark L A. Negative Affectivity: the Disposition to experience aversive emotional states. *Psychology Bulletin* 1984;96:465-490.

Wells K B, Golding JM, Burnham MA. Psychiatric disorder in a sample of the general population with and without medical disorder. *Im J Psychiatry*. 1988; 145:976-981.

_____ KB, Steward A, Hays RD, et al. The functioning and well-being of depressed patients: results from the Medical Outcomes study. *JAMA*. 1989; 262:914-919.

WHO, World Health Organization. *The World Health Report 2001 – Mental Health: New Understanding*. Geneve, 2001.

Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2005;15:357-376.

Yang SK, Loftus EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:260-270.

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361-370.

Zouiten ML, Khalfaoui T, Boubaker J, et al. Genetics of inflammatory bowel disease. *Tunis Med.* 2004;82:635-641.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)