

Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco

Inflammatory bowel disease and association with anxiety and depression: evaluation of the risk factors

LYDIA TEÓFILO DE MORAES FALCÃO,¹ VALÉRIA FERREIRA MARTINELLI²

RESUMO

Contexto: Doenças Inflamatórias Intestinais - DII (Doença de Crohn - DC e Retocolite Ulcerativa - RCU) - são desordens crônicas, de etiologia indefinida, de curso imprevisível, com necessidade de tratamento a longo prazo. Por vários fatores, estão associadas a sintomas psicológicos e estigmatização dos portadores. **Objetivo:** Estimar a prevalência de ansiedade e depressão nos pacientes acompanhados em hospital universitário de Pernambuco e avaliar a relação com gênero, faixa etária, estado civil, gravidade, tipo e duração da doença, além de internamentos ou cirurgias prévias. **Método:** Estudo transversal realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, com coleta de dados de maio a setembro de 2013. Foi utilizada a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). **Resultados:** Participaram do estudo 82 pacientes. Ansiedade e depressão foram diagnosticadas em 42 (51,2%) e 31 (37,8%), respectivamente. Obteve-se maior prevalência em mulheres (61,4% e 41,5%), casados (55,3% e 42,6%), portadores de Doença de Crohn (52,4% e 38,1%), com atividade moderada/grave (58,3% e 58,3%), diagnóstico há mais de dez anos (59,3% e 48,1%), com internamento prévio (58,1% e 44,2%). Encontrou-se associação significativamente estatística entre ansiedade e sexo feminino ($p=0,025$) e entre depressão e atividade da doença ($p=0,025$). **Conclusão:** A prevalência de ansiedade e depressão no grupo populacional estudado foi compatível com a literatura. O sexo feminino esteve relacionado significativamente à maior prevalência de ansiedade, bem como a gravidade da doença esteve relacionada à depressão.

Unitermos: Retocolite Ulcerativa, Doença de Crohn, Ansiedade, Depressão.

SUMMARY

Background: Inflammatory Bowel Diseases (IBD): Crohn's disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC) are chronic disorders of unknown etiology, unpredictable course, requiring long-term treatment. For many reasons, they are associated with psychological symptoms and stigmatizations of the patients. **Purpose:** To estimate the prevalence of anxiety and depression among the patients treated at a university hospital in Pernambuco and evaluate the relationship with gender, age, marital status, severity, type and duration of the disease and previous surgeries or hospitalizations. **Material and Methods:** This is a cross-sectional study performed at Clinic Hospital of the Federal University of Pernambuco, from May to September 2013. Questionnaires to assess anxiety and depression were used by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). **Results:** The study included 82 patients. Anxiety and depression were diagnosed in 42 (51.2 %) and 31 (37.8 %) of them, respectively. There was a higher prevalence among women (61.4 % and 41.5 %), married (55.3 % and 42.6 %), patients with Crohn's disease (52.4 % and 38.1 %), with moderate/severe activity (58.3 % and 58.3 %), diagnosed for more than ten years (59.3 % and 48.1 %), with previous hospitalization (58.1 % and 44.2 %). It was found a significant association between anxiety and females ($p = 0.025$) and between depression and a moderate/severe disease activity ($p = 0.025$). **Conclusion:** The prevalence of anxiety and depression in this study was consistent with the literature. Females were significantly related to higher prevalence of anxiety as disease severity was related to depression.

Keywords: Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, Anxiety, Depression.

1. Residência Médica em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Pernambuco. 2. Especialista em Gastroenterologia pela Universidade Federal de Pernambuco. **Endereço para correspondência:** Lydia Teófilo de Moraes Falcão – Av. Visconde Jequitinhonha 609 – Boa Viagem, Recife – PE /e-mail: lydiatmf@yahoo.com.br. **Recebido em:** 25/09/2014. **Aprovado em:** 23/11/2014.

INTRODUÇÃO

Doenças inflamatórias intestinais (DII), representadas pela Doença de Crohn (DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU), são desordens crônicas, com episódios de crises e remissões, de início muitas vezes precoce, de curso imprevisível, com necessidade de tratamento a longo prazo.

São mais prevalentes em países desenvolvidos, acometendo cerca de 200:100.000 habitantes. Há pico de incidência bimodal, de 15 a 30 anos e posteriormente de 50 a 70 anos, porém pode acometer qualquer faixa etária. RCU prevalece no sexo masculino, enquanto DC é ligeiramente mais prevalente em mulheres.^{1,2,3,4}

A etiologia é multifatorial, com componentes genéticos, imunológicos e ambientais. É desencadeada uma cascata inflamatória, com agressão da mucosa de reto e cólons nos casos de RCU e de todas as camadas de qualquer órgão do trato gastrointestinal nos casos de DC. Há ainda, possibilidade de sintomas sistêmicos, articulares, cutâneos, oftalmológicos e hepatobiliares pela circulação de antígenos e mediadores inflamatórios, com morbidade significativa.

Estima-se aumento progressivo do diagnóstico das DII nas últimas décadas, porém ainda são pouco conhecidas pela população, contribuindo para a estigmatização dos portadores.

Manifestações psicossomáticas, definidas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como sintomas psicológicos associados a transtornos não psiquiátricos, são evidenciadas nesse grupo de doentes por vários estudos.

Fadiga, dor, diarreia crônica, desenvolvimento de fistulas entéricas ou perianais, quadros dermatológicos, articulares, oftalmológicos, além da eventual necessidade de cirurgias abdominais e ostomias podem culminar em ansiedade e depressão.

As alterações psicológicas são refletidas nos relacionamentos, nas atividades sociais e laborais, com consequente absenteísmo e comprometimento da qualidade de vida.

O estudo de Gradus et al. demonstra o aumento de risco de suicídio nesse grupo de pacientes. A elevada prevalência de sintomas psiquiátricos em portadores de DII e possíveis fatores associados, como atividade de doença, gênero e idade, são estudados no intuito de identificar a população de maior risco.^{5,6,7,8,9,10,11}

Destaca-se na literatura a ocorrência da exacerbação de DC e RCU nos períodos de ansiedade ou depressão e cita-se a rede psiconeuroendócrina como moduladora da dor e da inflamação para explicar tal fato. Mikocka-Walus e colaboradores evidenciaram associação significativa entre o início do tratamento farmacológico da depressão e o alívio das manifestações gastrointestinais.

Dessa forma, questiona-se se os sintomas e estigmas das DII culminam em manifestações psicossomáticas e se as mesmas agravam a doença inflamatória.^{1,12}

Medidas para minimizar o impacto dos sintomas psiquiátricos têm sido pesquisadas, com ênfase na psicoterapia e no uso de antidepressivos. Contudo há necessidade de mais publicações para avaliar a real eficácia de tais terapias.

Este estudo objetivou avaliar a ocorrência de ansiedade e depressão nos pacientes acompanhados no Ambulatório de DII do Hospital das Clínicas da UFPE, bem como observar a relação com o sexo, idade, estado civil, duração e atividade da doença, cirurgias e internamentos prévios relacionados à DII.

MÉTODOS

O estudo envolveu 82 pacientes com diagnóstico estabelecido de Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa acompanhados no ambulatório da especialidade. Foram incluídos pacientes acima de 18 anos que concordaram em participar do estudo.

O critério de exclusão foi a incapacidade de ler, pois tratava-se de questionário autoaplicável. Trata-se de um estudo transversal, com dados coletados no período de maio a setembro de 2013, após submissão à apreciação e aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da

Saúde da UFPE e os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Para atender aos objetivos propostos, foi utilizado como instrumento de coleta de dados a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HAD). Trata-se de um questionário autoaplicável validado na literatura para a população brasileira em 1995 com sete itens de múltipla escolha sobre depressão e sete sobre ansiedade, desenvolvido para aplicação em pacientes não psiquiátricos com morbidades clínicas.

A determinação dos “casos” de depressão e ansiedade foi estabelecida por pontuação igual ou maior a oito na devida subescal.^{10,13,14}

Para avaliação do grau de atividade da doença foi utilizado o índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para os portadores de DC e o índice de atividade de Montreal para os de RCU.

O IHB é composto por cinco itens, com avaliação do bem-estar geral, de dor abdominal, do número de evacuações líquidas por dia, de presença de massa abdominal ao exame físico e de manifestações extraintestinais. Classifica a doença em remissão (menor que oito pontos) e em atividade leve (oito a dez pontos) e moderada/grave (maior que dez pontos).¹⁵

O índice de Montreal foi recentemente criado como uma escala clínico-laboratorial que permite classificar a RCU quanto à sua atividade.

Este índice adapta o de Truelove-Witts e a classificação proposta pelo Colégio Americano de Gastroenterologia. Divide a RCU em quatro categorias de atividade e gravidade clínica: S0-remissão, S1- crise leve, S2- crise moderada, S3- crise grave.

Avalia a quantidade de dejeções diárias, presença de sangue nas fezes, existência de sinais e sintomas sistêmicos e a velocidade de eritrossedimentação (VSH).¹⁶

O questionário incluiu as seguintes variáveis: sexo, idade, estado civil, duração do diagnóstico, grau de atividade da doença inflamatória intestinal (remissão, leve, moderada/grave), internações ou cirurgias prévias.

Análise dos Dados

Foi calculado o *odds ratio* (OR) para avaliação de risco, associando com idade, sexo, estado civil, duração e grau de atividade da doença, histórico de internações ou cirurgias associadas à DII.

Foram considerados estatisticamente significantes os resultados com níveis descritivos (valores de p) inferiores a 0,05.

Utilizaram-se os softwares: MSOffice Excel versão 2007 para o gerenciamento do banco de dados; SPSS (Statistical Package for the Social Science) for Windows versão 18.0 para a execução dos cálculos estatísticos, elaboração e edição de gráficos e MSOffice Word versão 2007 na formatação das tabelas.

Para caracterizar a amostra estudada, foram apresentadas, em forma de tabelas, as frequências relativas (percentuais) e absolutas (N) das classes de cada variável qualitativa. Para as quantitativas, obtiveram-se médias e medianas e desvios-padrão, mínimo e máximo, para indicar a variabilidade dos dados.

Com objetivo de identificar os principais fatores que alteram o risco de haver ansiedade e depressão, realizou-se uma análise univariada. No caso de variáveis qualitativas, comparou-se a proporção de depressivos ou ansiosos nas diferentes categorias pelo teste Qui-Quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações em que os valores esperados foram inferiores a 0,05.

RESULTADOS

Dentre os 82 pacientes entrevistados, houve maior prevalência do sexo feminino (64,6%), com idade média de 43,7 anos. Em relação ao estado civil, 57,3% são casados.

Quanto ao tipo de DII, prevaleceu a RCU (74,4%), com 57,3% dos entrevistados em remissão da doença e 51,2% com diagnóstico entre dois e 10 anos. Apenas 26,8% dos pacientes referia passado cirúrgico associado à doença, enquanto 52,4% já foram internados pela mesma (tabela 1). A prevalência de ansiedade e depressão foi de 51,2% e 37,8% respectivamente (tabela 2).

Tabela 1. Perfil amostral da população analisada.

Variáveis	N=82
SEXO FEMININO	53 (64,6%)
IDADE	
< 21 anos	4 (4,9%)
21 a 40 anos	29 (35,4%)
> 40 anos	49 (59,8%)
ESTADO CIVIL	
Solteiro	30 (36,6%)
Casado	47 (57,3%)
Divorciado	5 (6,1%)
TIPO DE DII	
DC	21 (25,6%)
RCU	61 (74,4%)
ATIVIDADE DA DOENÇA	
Remissão	47 (57,3%)
Leve	23 (28,0%)
Moderada/grave	12 (14,6%)
TEMPO DE DIAGNÓSTICO	
< 2 anos	13 (15,9%)
2 a 10 anos	42 (51,2%)
> 10 anos	27 (32,9%)
PASSADO CIRÚRGICO	22 (26,8%)
INTERNAMENTO	43 (52,4%)

2. Prevalência de ansiedade e depressão na população analisada.

Variáveis	N (%)
ANSIEDADE	
Não	40 (48,8%)
Sim	42 (51,2%)
DEPRESSÃO	
Não	51 (62,6%)
Sim	31 (37,8%)

Tabela 3. Fatores associados à depressão na população analisada.

Variáveis	N	Depressão n (%)	Análise Univariada	
			OR (I.C.95%)	p
SEXO				
Masculino	29	9 (31,0%)	1	
Feminino	53	22 (41,5%)	1,58 (0,61 – 4,11)	0,350
IDADE				
< 21 anos	4	1 (25,0%)	1	
21 a 40 anos	29	12 (41,4%)	2,12 (0,19 – 22,8)	
> 40 anos	49	18 (36,7%)	1,74 (0,17 – 18,0)	0,931
ESTADO CIVIL				
Solteiro	30	10 (33,3%)	1	
Casado	47	20 (42,6%)	1,48 (0,57 – 3,85)	
Divorciado	5	1 (20,0%)	0,50 (0,05 – 5,08)	0,580
TIPO DE DII				
DC	21	8 (38,1%)	1	
RCU	61	23 (37,7%)	0,98 (0,35 – 2,73)	0,975
ATIVIDADE DA DOENÇA				
Remissão	47	12 (25,5%)	1	
Leve	23	12 (52,2%)	3,18 (1,12 – 9,08)	
Moderada/Grave	12	7 (58,3%)	4,08 (1,09 – 11,31)	0,025*
T. DIAGNÓSTICO				
< 2 anos	13	4 (30,8%)	1	
2 a 10 anos	42	14 (33,3%)	1,12 (0,29 – 4,30)	
> 10 anos	27	13 (48,1%)	2,09 (0,52 – 8,46)	0,390
PASSADO CIRÚRGICO				
Não	60	20 (33,3%)	1	
Sim	22	11 (50,0%)	2,01 (0,74 – 5,40)	0,168
INTERNAMENTO				
Não	39	12 (30,8%)	1	
Sim	43	19 (44,2%)	1,78 (0,72 – 4,42)	0,211

*estatisticamente significativa, OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança

A depressão predominou no gênero feminino (41,5%), nos entrevistados de 21 a 40 anos (41,4%), casados (42,6%), portadores de DC (38,1%), diagnosticados há mais de dez anos (48,1%), com passado cirúrgico (50%) e com interna-

mento prévio (44,2%), porém sem associação estatística significativa. Contudo, pacientes com doença em atividade moderada/grave apresentaram maior prevalência (58,3%) com significância estatística ($p=0,025$) (Tabela 3).

A ansiedade predominou no gênero feminino (60,4%), com associação estatística significativa ($p=0,025$). Prevalceu nos maiores de 40 anos (50,1%), casados (55,3%), portadores de DC (52,4%), com atividade moderada/grave (58,3%), diagnosticados há mais de dez anos (59,3%), sem passado cirúrgico (51,7%) e com internamento prévio (58,1%), porém sem associação estatística significativa (Tabela 4).

Tabela 4. Fatores associados à ansiedade na população analisada.

Variáveis	N	Depressão n (%)	Análise Univariada	
			OR (I.C.95%)	p
SEXO				
Masculino	29	10 (34,5%)	1	
Feminino	53	32 (60,4%)	2,89 (1,13 – 7,41)	0,025*
IDADE				
< 21 anos	4	1 (25,0%)	1	
21 a 40 anos	29	14 (48,3%)	2,80 (0,26 – 30,1)	
> 40 anos	49	27 (55,1%)	3,68 (0,36 – 37,9)	0,458
ESTADO CIVIL				
Solteiro	30	14 (46,7%)	1	
Casado	47	26 (55,3%)	1,42 (0,56 – 3,55)	
Divorciado	5	2 (40,0%)	0,76 (0,11 – 5,24)	0,673
TIPO DE DII				
DC	21	11 (52,4%)	1	
RCU	61	31 (50,8%)	0,94 (0,35 – 2,53)	0,902
ATIVIDADE DA DOENÇA				
Remissão	47	24 (51,1%)	1	
Leve	23	11 (47,8%)	0,88 (0,32 – 2,38)	
Moderada/ Grave	12	7 (58,3%)	1,34 (0,37 – 4,84)	0,840
T. DIAGNÓSTICO				
< 2 anos	13	7 (53,8%)	1	
2 a 10 anos	42	19 (45,2%)	0,71 (0,20 – 2,47)	
> 10 anos	27	16 (59,3%)	1,25 (0,33 – 4,73)	0,513

PASSADO CIRÚRGICO				
Não	60	31 (51,7%)	1	
Sim	22	11 (50,0%)	0,93 (0,35 – 2,48)	0,894
INTERNAMENTO				
Não	39	17 (43,6%)	1	
Sim	43	25 (58,1%)	1,79 (0,75 – 4,32)	0,188

* estatisticamente significativa; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confiança

Das variáveis analisadas, apenas a atividade da doença apresentou associação estatisticamente significativa ($p<0,05$) com depressão. Os pacientes com atividade leve têm aproximadamente três vezes mais chance de ter depressão em relação aos pacientes em remissão, e naqueles com atividade moderada/grave, a chance é quatro vezes maior. Apenas o gênero dos pacientes apresentou associação estatisticamente significativa ($p<0,05$) com ansiedade, com as mulheres apresentando aproximadamente três vezes mais chance de ter ansiedade em relação aos homens.

DISCUSSÃO

Os distúrbios do humor nos portadores de DII são de etiologia multifatorial, com influência de fatores genéticos, ambientais, imunológicos, medicamentosos (ex: corticosteroides) e pela cronicidade da doença. É estabelecido que doenças psicológicas, principalmente a depressão, exercem influência na motilidade gastrointestinal e na resposta imune humoral e celular.

Nas últimas décadas, estudos mais elaborados foram publicados enfatizando a importância do tema. Publicações dos anos 90, relacionando DII e distúrbios psicológicos mudaram a crença de RCU e DC serem doenças primariamente psiquiátricas. Entretanto, há certa dificuldade dentre os não psiquiatras no diagnóstico da depressão e da ansiedade, pois os sintomas físicos, como dor crônica, hiporexia, emagrecimento são geralmente atribuíveis às DII.^{6,17,18,19}

Este estudo constatou elevada prevalência de ansiedade e depressão dentre os portadores de RCU e DC, corroborando os dados da literatura. Um dos estudos pioneiros sobre o tema realizado por Andrews em 1987, utilizando o questionário HAD, observou depressão em 34% e 33% dos portadores

de RCU e DC, respectivamente. Na publicação de Faust e cols., houve ansiedade em 49% e depressão em 26% dos 80 participantes. Micocka-Walus e colaboradores compararam os portadores de DC com grupo controle (constituído por população geral e portadores de artrite reumatoide), evidenciando depressão em 40% dos casos no grupo de DC, sendo o dobro da população geral e ligeiramente maior do que o grupo de artrite reumatoide.

Lerebours em 2007 obteve resultado semelhante sem diferença entre portadores de RCU e DC. Estudo publicado em 2012 com 103 portadores de DII e grupo controles e utilizando o HAD, observou distúrbio do humor em 27% *versus* 12%. Contudo, há poucos estudos controlados com avaliação de ansiedade e depressão nas DII e apenas dois deles com grupo controle.^{1,9,10,20,21,22}

Em estudo pioneiro, Maunder e cols. em 2005 evidenciaram relação entre RCU moderada/grave e sintomas depressivos. Hauser e cols. aplicaram o questionário HAD, comparando os portadores de DII com a população geral e hepatopatas crônicos, com achado de associação da atividade de doença à ansiedade e depressão sem diferença entre pacientes em remissão e controles.

Em 2009, revisão da literatura publicada por Graaf constatou maior prevalência das doenças psiquiátricas citadas nos portadores de RCU e DC, destacando-se o grupo com doença moderada a grave. Estudo escandinavo com aplicação do HAD descreveu melhora dos escores de ansiedade e depressão após a remissão da doença em 104 pacientes seguidos por 6 meses. O estudo de Mittermaier com seguimento de 60 pacientes com DII em remissão avaliados semestralmente, constatou piora dos escores de depressão nos períodos de crise e que os mais ansiosos apresentavam mais exacerbações.

Dentre os poucos trabalhos brasileiros, uma pesquisa realizada com 110 pacientes concluiu que transtornos psicológicos parecem desempenhar um papel na exacerbação dos sintomas e na recidiva precoce na DC inativa. Tais publicações corroboram o achado deste estudo, em que a gravidade da doença correlacionou-se com ansiedade e depressão com significância estatística.^{5,18, 24,25,26} Na revisão de Graaf e de outros autores, houve maior prevalência de sintomas psicológicos nos pacientes nos dois primeiros anos de diagnóstico, o que não foi observado neste estudo. Mittermaier seguiu 60

pacientes por 18 meses, observando 80% de ansiedade e 60% de depressão, principalmente no primeiro ano de diagnóstico.^{18,19,27}

Nesta pesquisa, observou-se maior prevalência de depressão e ansiedade no sexo feminino, com significância estatística, corroborando o achado de autores brasileiros e de outros países. O trabalho de Miehsler e cols., com aplicação do questionário HAD em 302 pacientes, observou necessidade de intervenção psicológica em 31%, com maioria feminina e nos indivíduos mais jovens. Este último dado não foi encontrado neste estudo, em que maiores de 40 anos foram mais diagnosticados.^{1,2,5,8,18,28} Cirurgia prévia não foi associada aos distúrbios citados, corroborando o achado deste estudo.⁶

A depressão já foi relatada como fator de risco para pior prognóstico da DII, bem como de menor resposta à terapia farmacológica. Ainda causa prejuízo nas relações interpessoais e promove absentismo ou afastamento das atividades laborais. Trabalho dinamarquês avaliou as causas de suicídio no país entre 1981 e 2006 e observou elevada prevalência nos portadores de DII com significância estatística. Dessa forma, enfatiza-se a necessidade do rastreio ambulatorial para o diagnóstico precoce.¹¹

Este estudo apresentou pontos positivos, como o uso do questionário HAD, validado para a população brasileira, auto-aplicável, utilizado em diversas publicações. Com o reconhecimento da elevada prevalência de distúrbios psiquiátricos na população estudada, poder-se-á encaminhar os portadores aos profissionais especializados (psiquiatras, psicólogos), para avaliação do tratamento e acompanhamento conjunto.

Dentre as limitações, destacam-se o número de participantes e a não comparação com um grupo controle. Por ser um estudo transversal, não foi possível avaliar relação de causa-efeito entre os distúrbios psicológicos e as DII.

Em conclusão, este trabalho evidenciou elevada prevalência de ansiedade e depressão nos portadores de DII, compatível com a literatura. Dentre as variáveis estudadas apenas o sexo feminino foi estatisticamente associado à ansiedade e a gravidade da doença associada à depressão. Estudos prospectivos controlados são necessários para evidenciar a real importância dos distúrbios psiquiátricos na gênese e evolução das doenças inflamatórias intestinais.

REFERÊNCIAS

1. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM. Antidepressants and inflammatory bowel disease: a systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:24
2. Miehsler W, Weichselberger M, Ferlbauer-Ernst A, Dejaco C. Which patients with IBD need psychological interventions? A controlled study. *Inflamm Bowel Dis*. 1:9.2008.
3. Taft TH, Keefer L, Leonhard C, Nealon-Woods M. Impact of Perceived Stigma on Inflammatory Bowel Disease Patient Outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 15:8. 2009.
4. Hanauer SB. Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*; 12:1. 2006.
5. Hauser W, Janke K, Klump B, Hinz A. Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Comparisons with Chronic Liver Disease Patients and the General Population. *Inflamm Bowel Dis*; 17:2. 2011.
6. Nahon S, Lahmek P, Saas C, Durancie C, Olympie A. Socioeconomic and Psychological Factors Associated with Nonadherence to Treatment in Inflammatory Bowel Disease Patients: Results of the ISSEO Survey. *Inflamm Bowel Dis*; 17:6. 2011.
7. Boye B, Lundin KEA, Jantschek G, Leganger S, Mogleby J. INSPIRE Study: Does Stress Management Improve the Course of Inflammatory Bowel Disease and Disease-specific Quality of Life in Distressed Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease? A Randomized Controlled Trial. *Inflamm Bowel Dis*; 17:9. 2011
8. Souza MM, Barbosa DA, Martinez M, Belasco AGS. Quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Acta Paul Enferm*;24(4):479-84. 2011.
9. Faust AH, Halpern LF, Danoff-Burg S, Cross RK. Psychosocial Factors Contributing to Inflammatory Bowel Disease Activity and Health-Related Quality of Life. *Gastroenterology & Hepatology*; 8:3.2012.
10. Andrews H, Barczak P. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*;28, 1600-1604. 1987.
11. Gradus JL, Qin P, Lincoln AK, Miller M. Inflammatory Bowel Disease and Completed Suicide in Danish Adults. *Inflammatory bowel disease*. Vol 16, 2010.
12. Mackner LM, Clough-Paabo E, Pajer K, Lourie A, Crandall W. Psychoneuroimmunologic Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*; 17:3.2011.
13. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Júnior C, Pereira WAB. Transtornos de humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Rev Saude Publica*. 29:355-63.1995.
14. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*;67:361-370. 1983.
15. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1 (8167):514.
16. Kornbluth A, Sachar DB. Practice parameters committee of American college of gastroenterology: Ulcerative Colitis practice guidelines in adults. *Am Gastroenterology*, 99;1371-85.2004.
17. Robertson DA, Ray J, Diamond I, Edwards JG. Personality profile and affective state of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1989, 30, 623-626.
18. Graff LA, Walker JR, Bernstein CN. Depression and Anxiety in Inflammatory Bowel Disease: a review of Comorbidity and Management. *Inflammatory Bowel Disease*. Vol 15, 7. 2009.
19. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T. 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.
20. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF. Inflammatory bowel disease: a study of the association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32:1013-1021.
21. Goodhand M, Wahed JE, Mawdsley AD, Farmer Q. Mood Disorders in Inflammatory Bowel Disease: Relation to Diagnosis, Disease Activity, Perceived Stress, and Other Factors. *Inflamm Bowel Dis* _ Volume 18, Number 12, December 2012.
22. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, et al. Stress life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:122-131.
23. North C, Clouse R, Spitznagel E. The relation of ulcerative colitis to psychiatric factors: a review of findings and methods. *Am J Psychiatry*.1990;147:974 -981.
24. Maunder RG, Lancee WJ, Hunter JJ, Greenberg G.R. Attachment Insecurity Moderates the Relationship Between Disease Activity and Depressive Symptoms in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Disease*.Volume 11, Number 10, October 2005.
25. Porcelli P, Leoci C, Guerra V. A prospective study of the relationship between disease activity and psychologic distress in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*.1996;31:792-796.
26. Brandi MT, Ribeiro MS, Chebli LA, Franco MMC, Pinto ALT, Gaburri PD et al. Angústia pessoal psicológica em portadores de Doença de Crohn no Brasil: triagem, prevalência e fatores de risco. 27. PH101. *Public Med Sci Monit* 2009;2.
27. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory bowel disease. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:716-720.
28. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two nationally representative Canadian surveys. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:697-707.