



Universidade Federal de Juiz de Fora

Maria Tereza Brandi

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

**JUIZ DE FORA
OUTUBRO- 2007**

Maria Tereza Brandi

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.

Orientador: Prof. Dr. Júlio Maria Fonseca Chebli

Co-orientador: Prof. Dr. Mário Sérgio Ribeiro

**JUIZ DE FORA
OUTUBRO- 2007**

Brandi, Maria Tereza

Síndrome depressivo-ansiosa em pacientes com Doença de Crohn / Maria Tereza Brandi ; orientador: Prof. Dr. Júlio Fonseca Chebli ; co-orientador: prof. Dr. Mário Sérgio Ribeiro. - - 2008
64 f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Juiz de Fora.

1. Estresse. 2. Doença de Crohn. I. Chebli, Júlio Fonseca
II. Título.

CDU 613.73

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:

Aprovada em 31 de outubro de 2007

Banca examinadora:

Prof. Júlio Maria Fonseca Chebli
Departamento de Clínica Médica - UFJF

Prof. Aderson Omar M. C. Damião
Departamento de Clínica Médica - USP

Prof. Mario Sérgio Ribeiro
Departamento de Clínica Médica - UFJF

**JUIZ DE FORA
OUTUBRO- 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 determinantes 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 seus 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. **Material e Métodos:** 110 pacientes (55 homens e 55 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 psicológica 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 110 pacientes (52 homens e 58 mulheres) com média de idade de 39,9 anos (variação 18 a 65 anos) atendidos em um ambulatório de gastroenterologia geral por doenças crônicas gastrointestinais (exceto DC). 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 frequentemente tabagistas ($p= 0.05$) e tinham maior nível de escolaridade ($p<0.02$). Síndrome depressiva foi significativamente mais freqüente em pacientes com DC que no grupo controle (25,4% vs. 8,2%; $p<0.003$), enquanto a prevalência de SA (33,6% vs. 22,7%) e disforia (13,6% vs. 6,4%) foram similares em ambos os grupos. Os pacientes com DC e SD comórbida foram significativamente mais prováveis de apresentarem doença ativa na inclusão quando comparado aqueles não depressivos (71,4% vs. 34,1%, respectivamente; $p=0.04$). Adicionalmente, o escore basal do IADC foi significativamente

maior nestes (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 (56,7% vs. 16,4%; $p=0.002$). **Conclusão :** Nossos resultados mostram que SD e/ou SA são distúrbios altamente prevalentes em pacientes com DC. A atividade da DC foi o principal fator associado com a ocorrência de SD, enquanto que historia familiar de depressão mostrou ser um fator significativamente associado a SA nestes pacientes. A alta prevalência de síndrome depressivas e/ou ansiosas 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.

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

Abstract

Although psychological factors have been initially postulated as the key in the etiology of Crohn's Disease (CD), nowadays this hypothesis has been discarded, even though anxiety and depression disorders, can exacerbate or trigger activity of the disease. However, the prevalence of anxiety and depression syndromes in CD, as well as its possible factors associated with them are poorly defined. **Objective:** To evaluate the prevalence of the anxious-depressive-syndrome, as well as the possible risk factors, in patients with CD. **Materials and Methods:** 110 patients (55 men and 55 women) with a mean age of 38.2 years (range 18 to 64 years) with established diagnosis of CD were evaluated during the period of December 2005 to April 2007 for the presence of anxiety-depressive syndrome. Socio-demographic relevant data, clinical characteristics related to inflammatory bowel disease, and personal background were recorded. To assess the CD phenotype we used the Vienna's Classification, while the activity of the CD was evaluated by the Activity Index in Crohn's Disease (AICD). Two instruments of self-assessment were used for the psychological evaluation of patients: the Beck Depression Inventory, and the anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale. The same questionnaires were applied in the control group of 110 patients (52 men and 58 women) with mean age of 39.9 years (range 18 to 65 years) attended in a general gastroenterology clinic for gastrointestinal chronic diseases (except CD). For comparative purposes, patients with CD were divided into groups: with and without depressive (DS) and / or anxiety syndrome (AS). **Results:** Patients with CD and the control group were similar with respect to sex, marital status, age, race, current employment, and alcohol consumption. Meanwhile, CD patients were more often smokers ($p = 0.05$) and had higher level of education ($p < 0.02$). Depressive syndrome was significantly more often in CD patients than in the control group (25.4% vs. 8.2%, $p < 0.003$), although the AS prevalence (33.6% vs. 22.7%), and dysphoria (13.6% vs. 6.4%) were similar in both groups. Patients with CD and DS comorbidity were significantly more likely to present active disease in the inclusion when compared with the non-depressive patients (71.4% vs. 34.1%, respectively, $p = 0.04$). Additionally, the baseline score of the AICD was significantly higher in these

(282 ± 113) than those without DS (138 ± 50 , $p = 0.001$). In 37 patients with CD and AS comorbidity, there were clear trend of the predominance of women. Significantly more patients with AS had a depression family history when compared to patients without AS (56.7% vs. 16.4%, $p = 0.002$). **Conclusion:** Our results show that DS and / or AS are highly prevalent disorders in patients with CD. The activity of the CD was the main factor associated with the co-occurrence of DS, while depression family history proved to be a significantly factor associated with AS in these patients. The high prevalence of DS and / or AS found in patients with CD, along with the availability of effective treatment for these conditions, indicates that it is appropriate to recommend routine screening for DS / AS as part of improving the quality of care for subjects with CD .

Keywords: inflammatory bowel disease – anxiety – depression - comorbidity.

SUMÁRIO

1	<u>INTRODUÇÃO</u>	10
1.1	<u>Doenças Inflamatórias Intestinais</u>	10
1.1.1	<u>Considerações Gerais</u>	10
1.1.2	<u>Aspectos Epidemiológicos</u>	11
1.1.3	<u>Etiopatogênese</u>	12
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>	19
1.3.1	<u>Considerações Gerais</u>	19
1.3.2	<u>Aspectos Epidemiológicos</u>	20
1.4	<u>Comorbidade entre Ansiedade e Depressão</u>	22
1.5	<u>Escalas de Avaliação de Ansiedade e Depressão</u>	23
1.5.1	<u>Considerações Gerais</u>	23
1.5.2	<u>Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão</u>	24
1.5.3	<u>Inventário de Depressão de Beck</u>	26
1.6	<u>Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Somáticas Crônicas</u>	27
1.6.1	<u>Considerações Gerais</u>	27
1.6.2	<u>Prevalência</u>	28
1.6.3	<u>Repercussões Principais</u>	29
1.6.3.1	<u>Diagnósticos Incorretos</u>	29
1.6.3.2	<u>Utilização de Cuidados Médicos e Custos Globais</u>	29
1.6.3.3	<u>Amplificação de Sintomas</u>	30
1.6.3.4	<u>Transgressão de Auto-Cuidados e Diminuição da Adesão ao Tratamento</u>	30
1.6.3.5	<u>Incapacidade Funcional</u>	30
1.6.3.6	<u>Mortalidade</u>	31
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>	32
1.7.3	<u>Impacto da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais</u>	33
1.7.4	<u>Importância do Rastreamento da Ansiedade e Depressão nas Doenças Inflamatórias Intestinais</u>	36
2	<u>OBJETIVOS</u>	39
3	<u>MATERIAL E MÉTODOS</u>	40
3.1	<u>População de pacientes</u>	40
3.2	<u>Avaliação das características relacionadas aos pacientes e suas doenças</u>	40
3.3	<u>Avaliação do estado psicológico</u>	41

3.4	<u>Análise estatística</u>	42
3.5	<u>Considerações éticas</u>	43
4	<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	44
5	<u>ANEXOS</u>	59
6	<u>ARTIGO</u>	64

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. 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 cinqüenta 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 univitelinos, 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 aumento de diagnóstico da DC na segunda metade do século XX (Gaburri, et al, 1998). Posteriormente, Souza et al (2002) confirmou estar havendo um aumento deste diagnóstico 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 através da via neural, hormonal, e citocinas pode diminuir os fatores protetores da mucosa e aumentar a permeabilidade a antígenos luminais 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 & Rampton, 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 atualida-

de, é forte a tendência a admitir-se a hipótese de que a DC seja consequência 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 cromosomas doze e dezesseis foram identificados e sua possível relação às DII cogitada (Hugot, et al, 1999). 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 propiciar a susceptibilidade à doença, mas também, em interferir no seu comportamento e evolução, assim como na sua resposta às abordagens terapêuticas. 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 cromosoma 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 pelos fenômenos: tolerância oral à entrada de diversos elementos; inflamação crônica controlada; produção local de IgA secretória. A destruição deste sistema intensamente controlado, nas pessoas saudáveis, 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 comum com comportamento diferenciado da resposta imune sistêmica. 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 des-

proporcional 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 orgânica 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).

1.2.2 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 co-

muns, podendo ser observados em qualquer pessoa em determinados períodos de sua existência (Andrade & Gorenstein, 1998). A prevalência exata dos TA é difícil de se mensurar, 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. Nesse estudo, aproximadamente uma em cada quatro pessoas que responderam a uma entrevista psiquiátrica estruturada, apresentou uma história em sua vida de pelo menos um TA (24,9% dos entrevistados), sendo que 17,2% dos indivíduos referiram 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 predominaram 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 fre-

quentemente 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 um distúrbio psicológico, mas pode também estar 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 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, in-

capacidade 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 importante problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2001).

1.3.2 Aspectos Epidemiológicos

Os TD estão presentes em aproximadamente 5% da população geral em um dado momento. 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 & Frasure-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 Estudo 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 18 e 65 anos de idade, era afetada por pelo menos um transtorno mental nos últimos 12 meses, dos quais cerca de um terço tinha 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 ex-

plicada 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

1.5.1 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 avaliação 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 fre-

quente 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.

1.5.2 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 a exclusão de sintomas vegetativos (por exemplo, tontura, cefaléia, insônia, fadiga) que podem ocorrer em doenças físicas; os conceitos de ansiedade e depressão são 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 Snaith 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 respectivamente. 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).

1.5.3 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) recomendaram escores acima de 15 para detectar disforia na população geral. Além disso, estes autores propõem que o termo depressão deva ser reservado para indivíduos sem doenças psiquiátricas prévias com escores de BDI acima de 20, preferencialmente com diagnóstico concorrente estabelecido através de entrevista clínica estruturada. Gorenste-

in 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 língua 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 (Kaufman, 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 reais 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).

1.6.2 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 internações 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).

1.6.3 Repercussões Principais

1.6.3.1 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.

1.6.3.2 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).

1.6.3.3 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).

1.6.3.4 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).

1.6.3.5 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).

1.6.3.6 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 se levava em conta 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).

1.7.2 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-gastrointestinais (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).

1.7.3 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 Andrus et al. (1987), apenas 17% dos pacientes com DII se recuperaram quando psiquiatricamente doentes comparado com 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 ($P < 0.05$). Simultaneamente, 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).

Estas hipóteses 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 supres-

são (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 sentir-se doente negativamente influencia as evoluções psicológicas (Mauder, 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 ava-

liar se intervenções, tais como estratégias de prevenção, psicofarmacoterapia, ou psicoterapia teriam um efeito sobre a evolução da DII quando acompanhada de síndrome depressivo-ansiosa (Maunder, 2005; Persoons, et al., 2005).

1.7.4 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 afetivos 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 ligados 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 particulares, 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 exposto, 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 gastroenterologia geral.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 População de pacientes

Cento e Dez 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, 110 pacientes atendidos em ambulatório de Gastroenterologia Geral, apresentando idade entre 18 e 65 anos. Os principais diagnósticos destes pacientes incluíram: doença do refluxo gastro-esofágico (n=60); constipação intestinal funcional(n=28); e ulcera péptica(n=22). Foram excluídos os pacientes que apresentavam 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 (empre-

gado 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 (>20g/ dia) 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 Psicológica

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 psicológica, 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 boa confiabilidade e validade. Precedendo o preen-

chimento 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 dúvidas 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 registrar, 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.

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 previamente escolhidas 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 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, Brynskow 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, Maeir-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. (Supll)* 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. (Supll)* 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.

5 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.

1 Eu me sinto tenso ou contraído:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Nunca

1 Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:

- 3 () Sim, e de um jeito muito forte
- 2 () Sim, mas não tão forte
- 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
- 0 () Não sinto nada disso

▪ Estou com a cabeça cheia de preocupações:

- 3 () A maior parte do tempo
- 2 () Boa parte do tempo
- 1 () De vez em quando
- 0 () Raramente

A. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:

- 0 () Sim, quase sempre
- 1 () Muitas vezes

2 () Poucas vezes

3 () Nunca

1 Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:

- 0 () Nunca
- 1 () De vez em quando
- 2 () Muitas vezes
- 3 () Quase sempre

1 Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:

- 3 () Sim, demais
- 2 () Bastante
- 1 () Um pouco
- 0 () Não me sinto assim

1 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:

- 3 () A quase todo momento
- 2 () Várias vezes
- 1 () Poucas vezes
- 0 () Quase nunca

Score Total (A) : _____

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 irrita 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): _____



Psychological Co-morbidity in Crohn's Disease Patients: Screening, Prevalence and Risk Factors

Journal:	Journal of Gastroenterology and Hepatology
Manuscript ID:	JGH-00137-2008
Manuscript Type:	Original Article - Gastroenterology
Date Submitted by the Author:	06-Feb-2008
Complete List of Authors:	Chebli, Julio; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Brandi, Maria; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Ribeiro, Mario; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Chebli, Liliana; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Franco, Marcio; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Gaburri, Pedro; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Pinto, Andre; Federal University of Juiz de Fora, Medicine Zanini, Alexandre; Federal University of Juiz de Fora, Medicine
Key Words:	Crohn's disease, Depressive mood, Anxiety, Prevalence, Screening



Abstract

Background and Aim: Psychological disturbances are highly prevalent in Crohn's disease (CD) patients.

However, epidemiological studies of non-European or North American CD populations are limited and may be confounded by genetic, demographic, and disease-related influences. Our goal was to assess the prevalence and risk factors related to depressive mood and anxious symptoms in CD individuals.

Methods: In this cross-sectional study, 110 CD patients (55 female; mean age 38.2 years) and 110 control subjects with non-CD chronic gastrointestinal illness (58 female; mean age 39.9 years) were assessed for the presence of depressive mood and anxious symptoms using the Beck Depression Inventory and the anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale.

Results: Crohn's and control groups were similar with regard to socio-demographic data. Compared to controls, CD patients had a significantly higher prevalence of depressive mood (25.4% versus 8.2%, $P=0.003$). There was no statistically significant difference in prevalence of anxious symptoms between CD subjects (33.6%) and controls (22.7%). Depressive mood rates were higher among those who had active disease and greater CDAI scores ($OR=3.4$, 95% $CI=1.1-10.8$). Family history of depression ($OR=5.3$, 95% $CI=2.7-15.1$) was related to co-occurrence of anxious symptoms.

Conclusions: In CD patients, depressive mood and anxious symptoms are highly concurrent conditions. Disease activity and higher CDAI score were strongly associated with comorbid depressive mood, while family history of depression was related to anxious symptoms. Screening for depressive mood and anxious symptoms should be carried out routinely as part of quality of care improvement in CD individuals.

Key words: Crohn's disease; depressive mood; anxiety; prevalence; screening.

Introduction

Crohn's disease (CD) constitutes a multisystem disease of uncertain etiology characterized by a chronic and relapsing course. It is found worldwide, predominates in young age patients, and spares no socioeconomic group.¹ Although there is no consistent psychopathology among patients with CD,² psychological distress may play a role in the exacerbation of symptoms, perhaps via activation of the enteric nervous system and the elaboration of pro-inflammatory cytokines.^{3,4} It is an interesting highlight that some studies found that, compared with patients with inflammatory bowel disease (IBD) without current psychiatric illness, patients with IBD and current depressive and anxiety disorders suffered from significantly more gastrointestinal symptoms, non-gastrointestinal medically unexplained symptoms, and perceived themselves as significantly more disabled by their emotional symptoms.^{5,6} In addition, it has been demonstrated that depressed mood and associated anxiety at baseline are independent risk factors for early clinical relapse in patients with inactive CD.⁷ Besides, Persoons e colleagues⁸ showed that major depressive disorder is a risk factor for failure to achieve remission with infliximab and for earlier need of re-treatment in patients with active luminal CD. Also, there is strong evidence that patients with IBD and depressive-anxious comorbid state had higher medical costs, increased functional impairment, as well as decreased quality of life.^{6,9,10} Thus, clinical attention to the psychological factors associated with IBD might have implications that affect not only the psychological wellbeing and quality of life of patients with IBD but too the management of the disease itself.¹¹

Psychiatric disorders appear to be highly prevalent in patients with IBD, especially those with CD.¹² The rate of anxiety and/or depression have been estimated at 28%-35% during remission^{7,13} and as high as 60%-80% during active disease.^{9,14,15} However, different demographic, socioeconomic and disease-related factors may exist between South American and North American or European populations that may limit the generalization of these findings, once the data are mainly derived from North American or European studies. Furthermore, ongoing controversies concern the co-occurrence of psychological distress with CD as compared with other disease states as well as with particular phase of CD (remission versus relapse)

1
2
3 remain in focus.¹⁶ Therefore, the purpose of the present cross-sectional cohort study was to assess the
4
5 prevalence and risk factors of depressive mood (DM) and anxious symptoms in CD patients.
6
7

8 9 **Methods**

10 11 **Recruitment of Patients**

12
13
14
15 Between December 2005 and April 2007, adult outpatients with CD from an IBD Center at the University
16
17 Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, Brazil were enrolled consecutively into this study for
18
19 evaluation of the presence of DM and anxious symptoms. The diagnosis of CD was confirmed by
20
21 combinations of clinical, radiologic, endoscopic and histologic criteria generally accepted for CD. Patients
22
23 with non-IBD chronic gastrointestinal illness attending one gastroenterology outpatient Clinic of the Division
24
25 of Gastroenterology – Federal University of Juiz de Fora - during the 3-month period were included as control
26
27 group. The participation of these subjects was solicited by two gastroenterologists during consecutive
28
29 consultation periods. The main reasons and diseases why care was sought by these patients included:
30
31 gastroesophageal reflux disease (n=60); functional chronic constipation (n=28); and peptic ulcer (n=22). Our
32
33 goal was to recruit 110 patients attending appointments in clinic and giving informed consent for a period of
34
35 several weeks.
36
37
38
39
40
41
42
43

44
45 Patients were excluded if they: were younger than 18 years or older than 65 years; presented stomas
46
47 or a severe disease requiring hospitalization or immediate surgery. Patients were also considered ineligible
48
49 if they had a current or previous history of malignancies of any kind, other clinically severe chronic
50
51 medical illness, or either history of psychotic disorders or known or evident major depressive disorder.
52
53 Pregnant or breast-feeding women as well as patients undergoing psycho-pharmacotherapy were not
54
55 allowed to participate. The study protocol was approved by the Human Use Investigation Committee of
56
57 Federal University of Juiz de Fora, Brazil, and written informed consent was obtained from all patients
58
59 who were admitted to the study.
60

61 62 **Measurement of socio-demographic and disease-related characteristics**

63
64 At entry, eligibility criteria were assessed, medical history and current medications recorded. The
65
66 following relevant socio-demographic data were evaluated: gender; marital status (married or stable

1
2
3 relationship vs. separate/divorced, or single); age; education level (university degree vs. secondary school
4 graduation and lower); employment status (employed vs. unemployed), and race (white vs. black). The
5 location of disease and phenotype of the CD patients were described using the Vienna classification.¹⁷
6
7 Disease activity was measured according to the CDAI score¹⁸ by physicians (J.M.F.C., P.D.G., and
8
9 A.L.T.P.) who were unaware of the psychological state of the patients. Scores below 150 indicated
10 remission, while higher scores indicate active disease. Disease duration, current therapy with steroids,
11
12 surgical history, smoking and recent history of alcohol consumption (more than one drink daily), and
13
14 family history of IBD and depression were recorded as well.
15
16
17
18
19
20
21
22
23

24 Evaluation of psychological status

25
26
27 Psychological distress was assessed using two self-report psychological questionnaires completed
28
29 by patients (cases and controls) at visit. Questionnaires included the Beck Depression Inventory (BDI)
30
31 and anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (AS-HADS). The BDI is a 21-item
32
33 self-report inventory that assesses severity of depressive symptoms¹⁹ and has been validated and used
34
35 to diagnose and monitor depression in medically ill patients including those with gastrointestinal
36
37 symptoms.^{20,21} In using the BDI, the patient is asked to rate how much he or she has been disturbed by
38
39 each symptom on a 4-point scale ranging from 0 to 3. Higher scores of the recorded items represent a
40
41 higher intensity of depressive symptoms (range 0- 63).²⁰ According to the validated Portuguese
42
43 version of the BDI²², cutoff point for DM was 21 or higher. Patients presenting scores between 15 and
44
45 20 were considered to present dysphoria; scores from 0 to 14 were taken as normal. The seven- item
46
47 AS-HADS²³ was used to evaluate the intensity of anxiety symptoms. Scores range from 0 to 21. The
48
49 HADS has been used in several clinical settings, including in IBD patients¹³ and has good reliability
50
51 and validity. According to the validated translations of the AS-HADS,²⁴ cutoff values for anxious
52
53 symptoms were 8. Overall psychological distress was calculated by proportion of patients presenting at
54
55 least one psychological disturbance. Both scales were administered under the supervision of a trained
56
57 clinical psychologist (M.T.B.), which also recorded the length of time it took each patient to answer
58
59
60

each questionnaire. For data analysis, patients were divided into two groups (subjects with and without DM and anxious symptoms) according to their BDI and AS-HADS scores.

Statistical analysis

The statistical analysis was performed using SPSS 14.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Quantitative variables were expressed as median and range or as mean \pm SD when normally distributed. Descriptive statistics of all relevant variables for the groups were calculated. Comparisons between groups as well as the possible relationships between BDI and AS-HADS scores with socio-demographic and disease-related data at baseline were analyzed using the parametric Student's t-tests, the chi-squared tests, or the Mann-Whitney U test, as appropriate. For comparison, the level of statistical significance was set at $P < 0.05$ and all reported P-values are two-tailed.

Results

Patient characteristics

Of 195 adults CD patients seen during the study period, 68 (34.9%) did not satisfy the eligibility criteria, and 17 declined to participate (a loss of 13.4% of those originally eligible). The most common reasons for refusal were lack of interest (6) or lack of time (5); 4 had no explanation for nonparticipation; and 2 patients refused to participate after reading the informed consent. Thus, 110 CD patients were enrolled (86.6% of eligible subjects) in study. The group consisted of 55 (50%) males and 55 (50%) females (mean age 38.2 years; range 18-64 years). Of 165 control patients that consulted the gastroenterology clinic during the 3-month enrolment period, 30 were later found to be ineligible, and 25 declined to participate (a loss of 18.5% of those originally eligible) in the process of recruiting the control subjects. The reasons for exclusions were: diabetes mellitus (n=7) or severe arterial hypertension (n=3); age higher than 65 years (n=8); and use of medications anti-anxiety or anti-depressants (n=12). The most common reason for refusal was lack of interest. The control group included 110 patients (52 men, 58 women) with a mean age of 39.9 years (range 18-65 years). Table 1 shows the relevant socio-demographic and psychological characteristics of all participating patients. Crohn's patients had higher education level ($P=0.02$) and were more frequently smokers ($P=0.05$).

1
2
3
4 Crohn's and control groups were comparable according to BDI and AS-HADS scores. The proportion of CD
5
6 patients with overall psychological distress was significantly higher than in those controls (54.5% vs. 31.8%,
7
8 respectively; $P=0.04$). Conversely, there were no significant differences for the prevalence of anxious
9
10 symptoms (33.6% vs. 22.7%) or dysphoria (13.6% vs. 6.4%) between these two groups. On the other hand,
11
12 DM was significantly more common in patients with CD than in the control population (25.4% vs. 8.2%;
13
14 $P=0.003$). Additionally, the length of time to answer both questionnaires - BDI as well as AS-HADS - were
15
16 significantly higher for Crohn's patients (7,6 m and 2,4 m, respectively), compared to controls (5,4 m and 1,7
17
18 m, respectively; $P = 0.000$ for both).
19
20
21
22
23

24 25 26 Depressive mood in Crohn's patients

27
28
29 Twenty-eight patients (25.4%) were identified as presenting a DM. Of these, 20 (71.4%) presented
30
31 concomitant anxious symptoms. Table 2 summarizes socio-demographic and disease-related
32
33 characteristics of the Crohn's sample in relation to DM. All socio-demographic data investigated were
34
35 similar in patients with and without depressive symptoms. Likewise, depressed and non-depressed
36
37 Crohn's patients were comparable according to majority of the disease-related variables. Notably,
38
39 depressed respondents were significantly more likely to have active disease than non-depressed
40
41 respondents (71.4% vs. 34.1%; $P= 0.04$). Patients with active disease had 3.4 the odds (95% CI= 1.1-10.8)
42
43 of DM as those who were remitted. Additionally, Crohn's patients with DM had significantly higher mean
44
45 CDAI scores (282 ± 113) compared with non-depressed patients (138 ± 50 ; $P= 0.001$).
46
47
48
49
50
51

52 53 54 Anxious symptoms in Crohn's patients

55
56 Thirty-seven patients (33.6%) manifested anxious symptoms. Socio-demographic and disease-related
57
58 variables did not differ significantly between patients with and without anxious symptoms (Table 3),
59
60 except for a trend towards a higher rate of women in the patients with anxious symptoms (70.3% vs.
39.7%, respectively; $P= 0.09$). Interestingly, significantly larger proportion of patients with anxious
symptoms had family history of depression (56.7% vs. 16.4%; $P= 0.002$). Patients with a family history of
depression had 5.3 the odds (95% CI = 2.7-15.1) of anxious symptoms compared to those that did not
have a family history of depression.

Discussion

This is the first study to highlight the magnitude of associated psychological distress in Brazilian patients with CD. It clearly shows that current DM was strongly associated with, both, disease activity and higher CDAI scores; it also discloses that anxious symptoms were correlated with family history of depression. Among CD and control patients, there was striking differences in the prevalence of psychological symptoms. As compared to non-IBD chronic gastrointestinal illness subjects, patients with CD were found to have a significantly higher overall prevalence of psychological disturbances, significantly higher prevalence of DM, and slightly increased percentage of both anxious symptoms and dysphoria, even though they presented a higher school degree in relation to controls (Table1). It is well known that people in higher educational categories report a lower prevalence of psychological distress, particularly of depressive symptoms.^{25,26} Smoking status was more commonly seen in CD subjects. This agrees with findings of a meta-analysis which identified that smokers or former smokers are almost twice as likely to have CD compared with non-smokers.²⁷ In addition CD patients took a longer time to complete the questionnaires as compared to controls. It is possible to consider that personality traits such as dysthymic temperament and neuroticism which are commonly found in CD patients¹³, might justify this finding.

The high prevalence (54.5%) of psychological symptoms found in current study is similar to observations made in previous studies of European or North American CD individuals, with depressive and/or anxiety disorders being detected in 28-33% individuals during remission^{7,13} and 50-80% during relapse.^{9,13,28} It is noteworthy that the prevalence of both DM(25.4%) and anxious symptoms (33.6%) in our patients is much higher than the 12-month prevalence rates of these disturbances observed in general population, which has been estimated at 2%-8%^{25,26,29} and 6%-7.7%^{26,30}, respectively. While CD frequently coexisted with DM and/or anxious symptoms, is unclear whether these associations existed purely by chance, were a result of a shared pathophysiology, or reflected a causal relationship with CD. Anxious, depressive and combined depressive-anxious responses secondary to physical symptoms of the CD itself can be expected occur commonly.^{5,31} In particular, gastrointestinal complaints leading to clinical

1
2
3 consultation are strongly associated with both depressive and anxious symptoms ³². It is possible that the
4
5
6 chronic relapsing nature of CD, often associated with troublesome symptoms, side effects of treatment
7
8 and the need for debilitating treatments besides its threats to body image and social and sexual
9
10 functioning may impair psychological well-being of CD patients ^{10,15} and, thus, contribute to the
11
12 occurrence of DM and/or anxious symptoms. In present study, the prevalence of DM among individuals
13
14 with CD was comparable to the 24-35% rates of depression found in other previous clinical studies. ^{5,7,8}.
15
16
17 Also, the rates of DM found among our CD patients is similar to community-based samples of subjects
18
19 with other disabling chronic diseases.³³⁻³⁵

20
21
22
23
24
25 Active disease respondents and those who had greater CDAI score were much more likely have DM.
26
27 This agrees with findings of other investigators ^{9,28} who reported that depression in CD patients is closely
28
29 associated to the disease activity. Despite the association between disease activity and depressive
30
31 symptoms, a cause-and-effect relation between both conditions is difficult to be established by current
32
33 study of co-occurrence. Nevertheless, evidence derived from clinical studies suggest bidirectional effects
34
35 between disease activity and depression; it has been shown that depression may lead to heightened
36
37 awareness of somatic symptoms as well as psychological distress leading to physical symptoms based on
38
39 autonomic nervous system and hypothalamic- pituitary axis dysregulation.³⁶ Moreover, depressive mood
40
41 may predispose patients with inactive CD to relapse.⁷ Potential mechanisms whereby depressive disorder
42
43 may exacerbate CD include enhanced production of pro-inflammatory cytokines (i.e. IL-6 and TNF-),
44
45 which may cause intestinal inflammation ³⁷ and poor adherence to self-care regimens, such as cessation of
46
47 smoking and medication use.³⁸ Indeed, recent studies demonstrated that there is a link between the
48
49 presence of baseline depressive disorder and the probability of relapse of the CD ⁷, as well as earlier need
50
51 for re-treatment after infliximab therapy for active luminal CD.⁸ However, the presence of DM might also
52
53 induce a bias while assessing disease activity for its influence on the well-being item of the CDAI.⁸
54
55
56
57
58
59
60
Conversely, the burden of somatic symptoms and resulting functional impairment due to disease activity
are likely to trigger or exacerbate depressive symptoms. The most convincing evidence suggesting a role
of disease activity in a subgroup of CD patients with co-morbid DM comes from a study showing that

1
2
3
4 sustained response to thiopurinic immunomodulator in patients with active CD restores psychological
5
6 well-being to values equivalent to those of healthy controls.²⁸
7

8
9 Of particular interest, it was noted that DM occurred in a considerable proportion of CD patients
10
11 independently of disease activity (Table 2). Thus, other mechanisms must be invoked to explain
12
13 depressive symptoms genesis in those who had no evidence of current inflammatory activity in the bowel.
14
15 It is possible to consider that this finding reflects a psychological reaction to previous relapses of CD
16
17 (maladaptive coping style) or untreated DM occurring independently from CD.
18
19
20
21

22
23 Interestingly, DM frequently (71.4%) occurred with concomitant anxious symptoms in the current
24
25 study. Clinically, anxiety and depressive symptoms often co-occur, and is not something typical for CD
26
27 patients. Other studies reported that if a patient has one of these conditions, he or she has a 25 to 50
28
29 percent chance of developing the other.^{39,40} It is possible that underlying each particular psychological
30
31 disturbance there is a generalized and non-specific predisposition towards psychopathology.⁴¹ Conversely,
32
33 the high rate co-occurrence of anxiety and depression may be due to a personality trait factor resulting in
34
35 high anxiety and poor coping.⁴² Thus, considering the high frequency of DM and anxious symptoms co-
36
37 occurrence, a search for one condition should always be accompanied by an evaluation of the other.⁴³
38
39
40
41
42

43
44 Anxious symptoms were found to be the most prevalent psychological disturbance in present study.
45
46 There is growing evidence ^{26,30} that anxiety disorders are the most frequent disorders in general
47
48 population. In particular, in CD patient's anxiety rates have been estimated at 71%-80% during relapse.^{9,28}
49
50 Thus, it is likely that to improve the quality of mental health care among CD patients, assessment and
51
52 treatment of comorbid anxiety must also be performed. Family history of depression was clearly
53
54 associated to anxious symptoms in CD individuals. This findings may reflect the contribution of genetic
55
56 factors to the development of anxiety disorders ^{41,44} in CD patients. It is also relevant to note that anxious
57
58 symptoms were more frequent in women with CD than in men. Epidemiological studies have clearly
59
60 shown that women have a higher risk to suffer anxiety disorders.^{26,30} Additionally, female gender
influence symptom reporting, independently of the existence of a psychiatric disorder.⁴⁵

1
2
3
4 Our study may be limited by the fact that we did not conduct a structured psychiatric interview to establish
5
6 independent criteria-based diagnoses according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,
7
8 fourth edition (DSM-IV) ⁴⁶; rather, our investigation focused on screening patients for DM and anxious
9
10 symptoms, as defined by standard psychometric scores, namely, BDI and AS-AHDS. Nonetheless, BDI and
11
12 AS-AHDS scales were previously shown to have good internal and test- retest reliability, as well as convergent,
13
14 construct, criterion, procedural, and factorial validity for the diagnosis of DM ⁴⁷ and symptom load of anxiety
15
16 ^{48,49}, respectively. Of clinical relevance is the fact that these instruments are easy to use and may be
17
18 administered in only a few minutes. Furthermore, the burden of psychological disturbances found in our
19
20 Crohn's patients may not completely reflect the true prevalence of psychological distress in general Crohn's
21
22 population. In present study, Crohn's individuals presented at an IBD center at a university hospital makes them
23
24 more likely to be a sicker or more troubled group of IBD patients than those that would be seen in a community
25
26 setting. It generally is accepted that patients with more severe disease are more likely to experience
27
28 psychological symptoms.⁹ Thus, our results should be interpreted in the appropriate context. Ultimately, future
29
30 research through long-term randomized controlled trials is needed to examine if there is an appropriate benefit
31
32 for psychological interventions (e.g. psycho-pharmacotherapy or psychotherapy) in CD patients affected by
33
34 psychological disorders.

35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46 In conclusion, our results show that DM and/or anxious symptoms are highly concurrent disturbances in
47
48 CD patients. CD activity was the main predictor of co-occurrence of DM, while family history of depression
49
50 was significantly associated to anxious symptoms in these patients. The high prevalence of psychological
51
52 distress in CD patients, together with the availability of effective treatment for these conditions, indicate that
53
54 it is timely to recommend that DM /anxiety screening be carried out routinely as part of quality of care
55
56 improvement efforts in CD subjects. Although the optimal interval for screening is unknown, periodic
57
58 screening may be more effective to identify DM and/or anxiety that were not detected at baseline. In addition,
59
60 positive screening results should be followed by accurate diagnosis, appropriate treatment and careful follow-
up. Ideally, gastroenterologists, psychiatrists, and psychologists must work together to provide patients with
the most comprehensive care management available.

Acknowledgments

This study was supported in part by a Clinical Research Grant from the CNPq, Brazil. Dr. Julio Maria Fonseca Chebli is the recipient of a grant from CNPq, Brazil.

References

1. Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2002;31:1-20.
2. Ringel Y, Drossman DA. Psychosocial aspects of Crohn's disease. *Surg. Clin. North Am.* 2001;81:231-52.
3. 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;95:1213-20.
4. Maunder RG. Evidence that stress contributes to inflammatory bowel disease. Evaluation, synthesis, and future directions. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005;11:600-8.
5. Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, Creed F, Katon WJ. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patients with inflammatory bowel disease. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 1996;18:220-9.
6. Guthrie E, Jackson J, Shaffer J, Thompson D, Tomenson B, Creed F. 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;97:1994-9.
7. 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.
8. 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;22:101-10.

- 1
2
3
4 9. Addolorato G, Capristo E, Stefanini GF, Gasbarrini G. Inflammatory bowel disease: a study of the
5
6 association between anxiety and depression, physical morbidity, and nutritional status. *Scand. J.*
7
8
9 *Gastroenterol.* 1997;32:1013-21.
- 10
11 10. Janke KH, Klump B, Gregor M. Determinants of life satisfaction in inflammatory bowel disease.
12
13
14 *Inflamm. Bowel Dis.* 2005;11:272-86.
- 15
16 11. Moser G. Should we incorporate psychological care into the management of IBD? *Nat. Clin. Prac.*
17
18
19 *Gastroenterol. Hepatol.* 2006;3:416-7.
- 20
21 12. North CS, Alpers DH. A review of studies of psychiatric factors in Crohn's disease: etiologic
22
23
24 implications. *Ann. Clin. Psychiatry.* 1994;6:117-24.
- 25
26 13. Andrews H, Barczak P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease.
27
28
29
30 *Gut.* 1987;28:1600-4.
- 31
32 14. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, et al. Psychological stress and disease activity in ulcerative colitis: a
33
34
35 multidimensional cross-sectional study. *Am. J. Gastroenterol.* 1994;89:1219-25.
- 36
37 15. Fuller-Thomson E, Sulman J. Depression and inflammatory bowel disease: findings from two
38
39
40 nationally representative canadian surveys. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:697-707.
- 41
42 16. Mikocka-Walus AA, Turnbull DA, Moulding NT, Wilson IG, Andrews JM, Holtmann GJ.
43
44
45 Controversies surrounding the comorbidity of depression and anxiety in inflammatory bowel disease
46
47
48 patients: A literature review. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13:225-34.
- 49
50 17. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the
51
52
53 Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm. Bowel Dis.*
54
55
56 2000;6:8-15.
- 57
58 18. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index.
59
60 National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-44.
19. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch.*
Gen. Psychiatry. 1961;4:561-71.

- 1
2
3
4 20. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty
5
6 five years of evaluation. *Clin. Psychol. Rev.* 1998;8:77-100.
7
- 8
9 21. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes
10
11 using the Beck Depression Inventory. *Psychosom. Med.* 1997;59:24-31.
12
- 13
14 22. Gorenstein C, Andrade L. Validation of Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the
15
16 State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1996;29:453-7.
17
- 18
19 23. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.*
20
21 1983;67:361-70.
22
- 23
24 24. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia C Jr., Pereira WA. Transtornos do Humor em enfermaria
25
26 de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. *Ver. Saúde Pública.*
27
28 1995;29:355-63.
29
- 30
31 25. Myers JK, Weissman MM, Tischler GL, et al. Six-month prevalence of psychiatric disorders in three
32
33 communities. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1984;41:959-70.
34
- 35
36 26. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the
37
38 European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand.*
39
40 (Suppl) 2004;420:21-7.
41
- 42
43 27. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.*
44
45 1989;34:1841-54.
46
- 47
48 28. Calvet X, Gallardo O, Coronas R, et al. Remission on thiopurinic immunomodulators normalizes
49
50 quality of life and psychological status in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:692-
51
52 6.
53
- 54
55 29. Beaudet MP. Depression. *Health Rep.* 1996;7:11-24.
56
- 57
58 30. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment
59
60 area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2002;37:316-25.
31. Kurina LM, Goldacre MJ, Yeates D, Gill LE. Depression and anxiety in people with inflammatory
bowel disease. *J. Epidemiol. Community Health.* 2001;55:716-20.

- 1
2
3
4 32. Hochstrasser B, Angst J. The Zurich Study: XXII. Epidemiology of gastrointestinal complaints and
5
6 comorbidity with anxiety and depression. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 1996;246:262-72.
7
- 8
9 33. Engum A, Holen A, Mykletun A, Midthjell K, Dahl AA. Depression and diabetes: a large population-
10
11 based study of sociodemographic, lifestyle and clinical factors associated with depression in type 1 and
12
13 type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:1904-9.
14
- 15
16 34. Pincus T, Griffith J, Pearce S, Isenberg D. Prevalence of self-reported depression in patients with
17
18 rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1996;35:879-83.
19
- 20
21 35. Keating NL, Norredam M, Landrum MB, et al. Physical and mental health status of older long-term
22
23 cancer survivors. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2005;53:2145-52.
24
- 25
26 36. Katon W, Sullivan M, Walker E. Medical symptoms without identified pathology: relationship to
27
28 psychiatric disorders, childhood and adult trauma, and personality traits. *Ann. Intern. Med.* 2001;134:917-
29
30 25.
31
32
- 33
34 37. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor – alpha levels
35
36 and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology* 2003;170:429-33.
37
- 38
39 38. Katon W, Lin EHB, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom
40
41 burden in patients with chronic medical illness. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2007;29:147-55.
42
43
- 44
45 39. Kessler RC, Stang P, Wittchen HU, Stein M, Walters EE. Lifetime co-morbidities between social
46
47 phobia and mood disorders in the US National Comorbidity Survey. *Psychol. Med.* 1999;29:555-67.
48
- 49
50 40. Kessler RC, DuPont RL, Berglund P, Wittchen HU. Impairment in pure and comorbid generalized
51
52 anxiety disorder and major depression at 12 months in two national surveys. *Am. J. Psychiatry.*
53
54 1999;156:1915-23.
55
56
- 57
58 41. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and generalized anxiety
59
60 disorder. Same genes, (partly) different environments? *Arch. Gen. Psychiatry.* 1992;49:716-22.
42. Andrews G. Comorbidity and the general neurotic syndrome. *Br. J. Psychiatry. (Suppl)* 1996;30:76-84.

- 1
2
3
4 43. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Lowe B. Anxiety disorders in primary care:
5
6 prevalence, impairment, comorbidity and detection . *Ann. Intern. Med.* 2007;146:317-25.
7
8
9 44. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. Major depression and phobias: The genetic
10
11 and environmental sources of comorbidity. *Psychol. Med.* 1993;23:361-71.
12
13
14 45. Kroenk K, Spitzer RL. Gender differences in the reporting of physical and somatoform symptoms.
15
16 *Psychosom. Med.* 1998;60:150-5.
17
18
19 46. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.
20
21 Washington, DC: American Psychiatric Assoc; 1994.
22
23
24 47. Kendall PC, Hollon SD, Steven D, et al. Issues and recommendations regarding use of the Beck
25
26 Depression Inventory. *Cognit. Ther. Res.* 1987;11:289-99.
27
28
29
30 48. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale -A review of
31
32 validation data and clinical results. *J. Psychosom. Res.* 1997;42:17-41.
33
34
35
36 49. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression
37
38 Scale. An updated literature review. *J. Psychosom. Res.* 2002;52:69-77.
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1 – Socio-demographic and psychological data for Crohn's and control groups

Characteristics	Crohn's Group (n=110)	Control Group (n=110)	P
Gender (F/M) n (%)	55/55 (50/50)	58/52 (52.7/47.3)	0.87
Marital Status			0.75
married or stable relationship n (%)	65 (59)	63 (57.2)	
separated, divorced or single n (%)	45 (41)	47 (42.8)	
Age (years) (mean ± SD)	38.2±10.8	39.9± 13.9	0.48
Education level			0.02
University degree n (%)	42 (38.2)	21 (19.1)	
Secondary school graduation and lower n (%)	68 (61.8)	89 (80.9)	
Race			0.85
white n (%)	93 (84.5)	92 (83.6)	
black n (%)	17 (15.5)	18 (16.4)	
Employment status			0.31
employed n (%)	65 (59.1)	62 (56.4)	
unemployed n (%)	45 (40.9)	48 (43.6)	
Smokers n (%)	22 (20)	5 (4.5)	0.05
Current alcohol consumption n (%)	7 (6.4)	8 (7.3)	0.84
Family history of depression n (%)	33 (30)	29 (26.4)	0.53
Psychological measures			
BDI score (mean ± SD)	11.3±8.8	9.4±6.5	0.10
AS – HADS § (mean ± SD)	7.2±4.5	6.6±3.7	0.36
Time (in minutes) to answer BDI (mean ± SD)	7.6±3.1	5.4±2.2	0.000
Time (in minutes) to answer AS-HADS (mean ± SD)	2.4±1.1	1.7±1.0	0.000
Depressive mood n (%)	28 (25.4)	9 (8.2)	0.003
Anxious symptoms n (%)	37 (33.6)	25 (22.7)	0.17
Dysphoria n (%)	15 (13.6)	7 (6.4)	0.10
Overall psychological distress¶ n (%)	60 (54.5)	35 (31.8)	0.04

BDI: Beck Depression Inventory; § AS - HADS: Anxiety Subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale; ¶ Patients presenting at least one psychological disturbance.

Table 2 – Socio-demographic and disease-related data for Crohn's patients with and without depressive mood

Characteristics	Crohn's with DM (n=28)	Crohn's without DM (n=82)	P
Gender (F/M) n (%)	15/13 (53.6/46.4)	40/42 (48.8/51.2)	0.49
Marital Status			0.98
married or stable relationship n (%)	16 (57.1)	49 (59.7)	
separated, divorced or single n (%)	12 (42.9)	33 (40.3)	
Age (years) (mean ± SD)	38.6±8.1	38.1±11.3	0.86
Education level			0.38
University degree n (%)	9 (32.1)	33 (40.2)	
Secondary school graduation and lower n (%)	19 (67.9)	49 (59.8)	
Race			0.43
white n (%)	23 (82.1)	70 (85.4)	
black n (%)	5 (17.9)	12 (14.6)	
Employment status			0.30
employed n (%)	15 (53.6)	50 (60.1)	
unemployed n (%)	13 (46.4)	32 (39.9)	
Smokers n (%)	7 (25)	15 (18.3)	0.51
Current alcohol consumption n (%)	2 (7.1)	5 (6.1)	0.76
Type of disease			0.62
stricturing n (%)	6 (21.4)	15 (18.3)	
penetrating n (%)	12 (42.9)	31 (37.8)	
nonstricturing nonpenetrating n (%)	10 (35.7)	36 (43.9)	
Disease location, L1/L2 /L3 (n)	10/8/10	31/23/28	0.76
Therapy with steroids n (%)	8 (28.6)	22 (26.8)	0.83
Active disease n (%)	20 (71.4)	28 (34.1)	0.04
CDAI score (mean ± SD)	282±113	138±50	0.001
Disease duration (months) (mean ± SD)	87.7±58.8	77.6±74.4	0.62
Previous abdominal surgery n (%)	10 (35.7)	33 (40.2)	0.69
Family history of depression n (%)	10 (35.7)	23 (28)	0.58
Family history of IBD § n (%)	6 (21.4)	16 (19.5)	0.37
Time (in minutes) to answer BDI ¶ (mean ± SD)	8.6±3.0	7.4±3.1	0.17

DM: Depressive mood; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; §IBD: Inflammatory bowel disease; ¶ BDI: Beck Depression Inventory

Table 3 – Socio-demographic and disease-related data for Crohn's patients with and without anxious symptoms

Characteristics	Crohn's with AS (n=37)	Crohn's without AS (n=73)	P
Gender (F/M) n (%)	26/11 (70.3 /29.7)	29/44 (39.7/60.3)	0.09
Marital status			0.65
married or stable relationship n (%)	23 (62.2)	42 (57.5)	
separated, divorced or single n (%)	14 (37.8)	31 (42.5)	
Age (years) (mean ± SD)	38.2±9.2	38.1±12	0.97
Education level			0.35
University degree n (%)	18 (48.6)	24 (32.9)	
Secondary school graduation and lower n (%)	19 (51.4)	49 (67.1)	
Race			0.88
white n (%)	30 (81.1)	63 (86.3)	
black n (%)	7 (18.9)	10 (13.7)	
Employment status			0.72
employed n (%)	21 (56.7)	44 (60.3)	
unemployed n (%)	16 (43.3)	29 (39.7)	
Smokers n (%)	9 (24.3)	13 (17.8)	0.81
Current alcohol consumption n (%)	2 (5.4)	5 (6.8)	0.70
Type of disease			0.42
stricturing n (%)	5 (13.5)	16 (21.9)	
penetrating n (%)	17 (45.9)	26 (35.6)	
nonstricturing nonpenetrating n(%)	15 (40.6)	31 (42.5)	
Disease location, L1/L2 /L3 (n)	14/10/13	27/21/25	0.91
Therapy with steroids	11 (29.7)	19 (26)	0.78
Active disease n (%)	14 (37.8)	34 (46.6)	0.58
CDAI score (mean ± SD)	158±101	147±98	0.63
Disease duration (months) (mean ± SD)	75±73.8	81.8±70.9	0.70
Previous abdominal surgery n (%)	16 (43.3)	27 (37)	0.75
Family history of depression n (%)	21 (56.7)	12 (16.4)	0.002
Family history of IBD § n (%)	10 (27)	12 (16.4)	0.25

1
2
3
4 Time (in minutes) to answer AS-HADS ¶ (mean ± SD) 2.4±0.8 2.5±1.3 0.68

5 AS: Anxious symptoms; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; § IBD: Inflammatory bowel disease; ¶ AS-
6 HADS: Anxiety subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60