



UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

GUILHERME SANTOS QUEIROGA

**RELAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM
PACIENTES COM RECIDIVA NA FASE AGUDA DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS: UMA REVISÃO SOBRE OS MECANISMOS ENVOLVIDOS**

BARREIRAS BA

2022

GUILHERME SANTOS QUEIROGA

**RELAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM
PACIENTES COM RECIDIVA NA FASE AGUDA DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS
INTESTINAIS: UMA REVISÃO SOBRE OS MECANISMOS ENVOLVIDOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
como requisito para conclusão do componente
TCC II na Universidade Federal do Oeste da
Bahia.

Orientador: Prof. Dr. Adryano Augustto Valladão
De Carvalho

BARREIRAS - BA

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

Q3 Queiroga, Guilherme Santos.

Relação do desenvolvimento de ansiedade e depressão em pacientes com recidiva na fase aguda de doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sobre os mecanismos envolvidos. / Guilherme Santos Queiroga. – 2022.

52f.

Orientador: Prof. Dr. Adryano Augustto Valladão de Carvalho
Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2022.

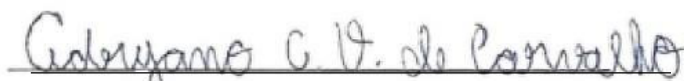
1. Doença inflamatória intestinal. 2. Crohn. 3. Colite ulcerativa. I. Carvalho, Adryano Augustto Valladão de. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 616.89

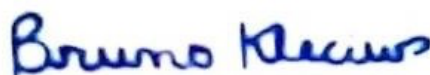
Biblioteca Universitária de Barreiras - UFOB

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos Vinte e oito dias do mês de Novembro de 2022, às 20:00 horas, em sessão pública na sala virtual google.meet.com, com link pela conta google da Universidade Federal do Oeste da Bahia, na presença da Banca Examinadora presidida pelo Professor Adryano Augustto Valladão de Carvalho e composta pelos examinadores: Bruno Klecius Andrade Teles e Gustavo Daniel Vila Argolo Mazurkiewicz, o aluno Guilherme Santos Queiroga apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: **RELAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM PACIENTES COM RECIDIVA DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SOBRE OS MECANISMOS ENVOLVIDOS**, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Bacharelado em Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.



Adryano Augustto Valladão de Carvalho



Bruno Klecius Andrade Teles



Gustavo Daniel Vila Argolo
Mazurkiewicz

RESUMO

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia crônica e de caráter idiopático, e mesmo tendo diversas apresentações clínicas, as mais comuns são doença de Crohn e a colite ulcerativa. Com os crescentes números de pacientes acometidos por DII associados a ansiedade e depressão, surgiram diversas pesquisas na área, correlacionando tanto a prevalência, como a influência dos transtornos psiquiátricos como fator desencadeante da recidiva inflamatória. Tendo isso em vista, foi realizada uma revisão integrativa, objetivando analisar o que diz a literatura científica acerca da prevalência de ansiedade e depressão em portadores de DII e a frequência de processos agudos nesses pacientes. Para tanto, buscou-se contrastar o uso de terapia convencional para DII e a associação com tratamentos holísticos, psicoterapias ou psiquiátricos, além evidenciar os efeitos negativos na qualidade de vida nos portadores de DII. O levantamento de dados foi realizado no período compreendido entre os meses de setembro e outubro do ano de 2022, foram utilizadas as bases Biblioteca virtual de saúde (Portal BVS); Medline, via Pubmed; Central, via Cochrane Library e Scielo, utilizando-se dos descritores nos três eixos temáticos: Doença Inflamatória Intestinal, Saúde Mental e Fases Inflamatórias. Os resultados foram acerca dos nove artigos encontrados seguindo a recomendação PRISMA, dentre eles foram inclusos: revisões sistemáticas, ensaios clínicos, coorte prospectivo. Contudo, os objetivos gerais e específicos do estudo foram atingidos, mostrando prevalência significativa de sintomas de ansiedade e depressão nos pacientes com DII alcançando até 50% dos pacientes, como também no processo de agudização do processo inflamatório. Além disso, foram encontradas evidências de melhora no curso clínico da DII com o uso de antidepressivos como: inibidores de monoamina oxidase, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, inibidores seletivos da recaptção da serotonina, e por fim, a utilização de psicoterapias como ferramenta adicional no tratamento dos pacientes com DII.

Palavras-chave: Doença inflamatória intestinal; Crohn; Colite ulcerativa, Ansiedade; Depressão.

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and idiopathic pathology, and even though it has several clinical presentations, the most common are Crohn's disease and ulcerative colitis. With the growing number of patients affected by IBD associated with anxiety and depression, several studies have emerged in the area, correlating both the prevalence and the influence of psychiatric disorders as a triggering factor for inflammatory relapse. With this in mind, an integrative review was carried out, aiming to analyze what the scientific literature says about the prevalence of anxiety and depression in patients with IBD and the frequency of acute processes in these patients. Therefore, we sought to contrast the use of conventional therapy for IBD and the association with holistic, psychotherapies or psychiatric treatments, in addition to highlighting the negative effects on the quality of life of IBD patients. The data collection was carried out in the period between the months of September and October of the year 2022, the bases Virtual Health Library (VHL Portal) were used; Medline, via Pubmed; Central, via the Cochrane Library and Scielo, using the descriptors in the three thematic axes: Inflammatory Bowel Disease, Mental Health and Inflammatory Phases. The results were about the nine articles found following the PRISMA recommendation, among which were included: systematic reviews, clinical trials, prospective cohort. However, the general and specific objectives of the study were achieved, showing a significant prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with IBD reaching up to 50% of patients, as well as in the process of exacerbation of the inflammatory process. In addition, evidence of improvement in the clinical course of IBD was found with the use of antidepressants such as: monoamine oxidase inhibitors, serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors, and finally, the use of psychotherapies as a tool additional in the treatment of patients with IBD.

Keywords: Inflammatory bowel disease; Crohn; Ulcerative colitis, Anxiety; Depression.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Descrição da construção da pergunta através da estratégia PECO..... | 13 |
| Tabela 2 - Descritores referentes aos termos “Doenças Inflamatórias Intestinais”, “Ansiedade e Depressão” e “Recidiva e Fase Aguda” no idioma português, extraídos do DECS. | 28 |
| Tabela 3 - Descritores referentes aos termos “Inflammatory Bowel Diseases”, “Anxiety and Depression”..... | 28 |
| Tabela 4 - Descritores referentes aos termos “Enfermedades Inflamatorias del Intestino”, “Ansiedad y Depresión” e “Recurrencia y Reacción de Fase Aguda”..... | 29 |
| Tabela 5 - Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características. | 31 |
| Tabela 6 - Principais características metodológicas dos estudos selecionados..... | 34 |
| Tabela 7 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados..... | 37 |

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

BIREME – Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information

BVS – Biblioteca Virtual em Saúde

CAU – Care as Usual

CDAI – Crohn's Disease Activity Index

CEUA – Comitê de Ética no Uso de Animais

CID-10 – Classificação Internacional de Doenças

CU – Colite Ulcerativa

DC – Doença de Crohn

DECS – Descritores em Ciências da Saúde

DII – Doença Inflamatória Intestinal

DSM-V – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição

FFSST – Active disease, physician-reported Flare, Fistula, Stenosis, and new Systemic Therapy

FNCE – Physician-reported Flare, Nonresponse to therapy, new Complication, or Extraintestinal manifestation

HPA – Hipotálamo-pituitária-adrenal

IMAO – Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRS – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

MALT – Tecido Linfóide Associado à Mucosa

MBCT – Terapia Cognitiva Baseada em Mindfulness

MeSH – Medical Subject Headings

MTWAI – Modified Truelove & Witts Activity Index

NOD2 – Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2

OMS – Organização Mundial da Saúde

ON – Óxido Nítrico

PCR – Proteína C Reativa

PHQ-8 – Patient Health Questionnaire-8

PNU – Polimorfismo de Nucleotídeo Único

QV – Qualidade de Vida

RCU – Retocolite Ulcerativa

RE – Reticulo Endoplasmático

ROS – Espécies Reativas o Oxigênio

SNC – Sistema Nervoso Central

SNRI – Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TRa. – Taxa de Risco Ajustado

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 11 |
| 2. JUSTIFICATIVA | 12 |
| 3. PERGUNTA NORTEADORA | 13 |
| 4. HIPÓTESE | 14 |
| 5. OBJETIVOS | 14 |
| 5.1. GERAL | 14 |
| 5.2. ESPECÍFICO | 14 |
| 6. REVISÃO TEÓRICA | 15 |
| 6.1. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL | 15 |
| 6.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL | 17 |
| 6.3. DEPRESSÃO E ANSIEDADE | 19 |
| 6.4. DEPRESSÃO E ANSIEDADE NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL | 21 |
| 6.5. QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL | 23 |
| 7. METODOLOGIA | 25 |
| 7.1 DESENHO DO ESTUDO | 25 |
| 7.1. TIPO DE ESTUDO | 25 |
| 7.2. LOCAL DE PESQUISA | 26 |
| 7.3. AMOSTRA | 26 |
| 7.4. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS | 26 |
| 7.5. DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS | 26 |
| 7.7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO | 29 |
| 8. RESULTADOS | 29 |
| 9. DISCUSSÃO | 42 |
| 10. CONCLUSÃO | 46 |
| REFERÊNCIAS | 48 |
| APÊNDICE | 53 |

1. INTRODUÇÃO

A presente monografia possui como tema a “relação positiva da recidiva das fases agudas de doenças inflamatórias intestinais em pacientes com ansiedade e depressão”. Doença inflamatória intestinal (DII), é uma patologia de caráter crônico, fruto da desregulação na ativação do sistema imune de mucosas, sendo as repercussões clínicas mais frequentes doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU) (KUMAR, 2020). Uma série de relações de multicausalidade com predisposições genéticas, fatores ambientais e imunológicos, ocasionam esse processo inflamatório crônico do tecido gastrointestinal (GUAN, 2019).

A incidência de DII por todo o mundo é um sério problema de saúde, tendo em vista, inclusive, o acometimento de jovens, que por sua vez, apresentam severo comprometimento na qualidade de vida, posto que a apresentação clínica é recidivante, muitas vezes cursando com quadros graves (SOUZA; BELASCO; AGUILAR-NASCIMENTO, 2011). O desfecho dessa comorbidade tem mostrado prevalência de transtornos de ansiedade em 21% dos indivíduos, enquanto 22% dos pacientes apresentam sintomas depressivos. Além disso, observa-se depressão e ansiedade intimamente relacionada com maior número de agudização dos sinais clínicos de DII (NEUENDORF et al., 2016).

Dessa forma, as interações dos componentes cerebrais com o intestino mostram-se intimamente relacionadas com o sistema de estresse (hipotalâmico-hipofisário-adrenal), aumento na liberação de corticotropina (ACTH), tecido linfóide associado a mucosa (MALT) e a microbiota intestinal, resultando na desordem inflamatória do sistema gastrointestinal (BONAZ; BERNSTEIN, 2013).

Partindo do que é observado no contexto fático mundial entre as pessoas acometidas por DII, despontam diversas nuances de manejo terapêutico, com o intuito de associar ao tratamento da DII às psicoterapias, como yoga ou mindfulness, para tratar comorbidades psiquiátricas associadas, a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos (SOBRADO; SOBRADO, 2016).

2. JUSTIFICATIVA

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) são desordens crônicas, de etiologia indefinida, com episódios de crises e remissões de curso imprevisível, que possuem necessidade de tratamento de longo prazo, além de serem associadas a sintomas psicológicos e estigmatização dos portadores. Manifestações psicossomáticas, definidas pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10) como sintomas psicológicos associados a transtornos não psiquiátricos, são evidenciadas nesse grupo de doentes por vários estudos.

As alterações psicológicas são refletidas nos relacionamentos, nas atividades sociais e laborais, com conseqüente abstenção ao tratamento e comprometimento da qualidade de vida. Vários trabalhos evidenciam uma associação significativa entre o início do tratamento farmacológico da depressão e o alívio das manifestações gastrointestinais.

Em função disto, faz-se necessário questionar se os sintomas e estigmas das DII culminam em manifestações psicossomáticas, e se tais manifestações agravam a doença inflamatória. Medidas para minimizar o impacto dos sintomas psiquiátricos têm sido pesquisadas, com ênfase na psicoterapia e no uso de antidepressivos.

Portanto, produzir um trabalho acadêmico que seja capaz de concatenar resultados de pesquisas científicas que identificam a associação informada no título deste projeto proporcionará um material teórico que poderá auxiliar futuras pesquisas sobre Doenças Intestinais Inflamatórias, especialmente no que se refere a apontar o impacto dos sintomas psiquiátricos na manifestação dos sintomas inflamatórios.

Adicionalmente, a abordagem que será feita na redação desta monografia também fornecerá base para melhor compreensão da contribuição dada pela implementação de terapias não-farmacológicas que auxiliam na redução dos sintomas inflamatórios, tais como terapias holísticas, meditação, ioga, *mindfulness*, etc.

Deste modo, uma revisão integrativa proporcionará a compreensão das DII enquanto desordens com repercussões significativas e consistentes na saúde mental dos portadores. Além disso, auxiliará na compreensão do lado oposto desta relação, ou seja, a desvendar como as manifestações de sintomas de ansiedade e/ou depressão podem influenciar na recidiva da fase aguda das DII.

3. PERGUNTA NORTEADORA

Essa revisão tomou como norte a pergunta: “Dada a população de pacientes portadores de DII crônica, com agudização da doença, comparados a pacientes DII sem agudização, qual é a taxa de prevalência de ansiedade e depressão?”

Para levantamento desta, utilizou-se a estratégia PECO, um método que ajuda a preparar questões de pesquisa e permite determinar quais evidências são críticas para a solução do problema, evitando investigações escusáveis.

Portanto, a “População” alvo desse estudo será os portadores de doença inflamatória intestinal, ansiedade e/ou depressão; o fator de “Exposição” será a agudização; “Comparação” será com pacientes dom DII sem agudização e o “Desfecho ou Outcome” será taxa de prevalência de depressão e/ou ansiedade. A construção da pergunta está descrita na Tabela 1, abaixo:

Tabela 1 - Descrição da construção da pergunta através da estratégia PECO

| INICIAL | DESCRIÇÃO | ANÁLISE |
|----------------|--------------------|--|
| P | População | Portadores de doença inflamatória intestinal, ansiedade e/ou depressão |
| E | Exposição | Agudização da doença |
| C | Comparação | Pacientes com DII sem agudização |
| O | Desfecho (outcome) | Taxa de prevalência de ansiedade e depressão |

Fonte: Elaborado pelo autor

4. HIPÓTESE

O aumento na recidiva da fase aguda das doenças inflamatórias intestinais se relaciona com as doenças de humor dos indivíduos.

5. OBJETIVOS

5.1. GERAL

Analisar na literatura a prevalência da ansiedade e depressão no processo de agudização da doença em pacientes portadores de DII.

5.2. ESPECÍFICO

- Analisar a prevalência de ansiedade e depressão em portadores de doenças inflamatórias intestinais.
- Analisar a frequência de processos inflamatórios agudos em pacientes portadores de doença inflamatória intestinal.
- Contrastar uso de terapias farmacológicas e alternativas em pacientes portadores de distúrbios de humor e ansiedade.
- Evidenciar os efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes psiquiátricos que possuem doenças inflamatórias intestinais como comorbidades.

6. REVISÃO TEÓRICA

6.1. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A doença inflamatória intestinal (DII) é uma patologia de caráter crônico, desfecho de uma desregulação na ativação do sistema imune de mucosa ou tecido linfóide associado a mucosa (MALT) (KUMAR, 2020). A epidemiologia da DII é muito heterogênea, acometendo todas as faixas etárias, incluindo crianças e a população geriátrica.

Embora esteja mais presente nos caucasianos e mais frequentes em regiões da América do Norte, Europa e Oceania, ao longo da sua distribuição mundial, pode-se observar uma crescente significativa entre regiões da África, América do Sul e Ásia, essas que tinham sua prevalência relativamente baixa (SAIRENJI; COLLINS; EVANS, 2017).

Os aludidos autores ainda ressaltam que a mudança dessa epidemiologia pode ser atribuída, além de fatores genéticos, às condições de armazenamento dos alimentos - indicativo para hipóteses de higiene -, alterações da microbiota intestinal, entre outros fatores, como inclusive o aumento na incidência de ansiedade e depressão no mundo (OMS, 2020).

Ainda que a causa exata ainda não tenha sido determinada, muitos pesquisadores acreditam que DII é o resultado de uma combinação de mudanças na interação entre o hospedeiro e a microbiota intestinal, disfunção epitelial intestinal, respostas imunes de mucosas anormais, mudanças na composição do microbiota intestinal e distúrbios psicossomáticos. Esta perspectiva é apoiada por pesquisas epidemiológicas, genéticas e clínicas, e modelos de laboratório de DII (KUMAR, 2020).

Muitas das causas expostas anteriormente são compartilhadas pela doença de Crohn e colite ulcerosa, bem como outras doenças imunomediadas complexas (KUMAR, 2020). A análise dos genes e loci gênicos envolvidos na DII revelou inúmeras vias que são críticas para a homeostase intestinal, como por exemplo a função de barreira, restauração epitelial, defesa microbiana, regulação imunológica inata e produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).

Não obstante, estudos autonômicos sobre a regulação da fagocitose, sobre o estresse adaptativo imunológico, estresse do retículo endoplasmático (RE) e vias metabólicas relacionadas à homeostase celular, ainda mostram a existência de fatores de proteção e alelos de suscetibilidade (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011). O mesmo autor ainda cita que, quando vários componentes são considerados comorbidades, as vias biológicas relacionadas à doença tornam-se mais proeminentes.

Em contrapartida, evidências de alterações imunológicas correlacionadas com DII estão estreitamente relacionadas à ativação de células T *Helper* (*Th*), levando o perfil inflamatório Th1 (KUMAR, 2020). Segundo Robbins, Kumar, Abbas e Fausto (2010, p. 1450):

Muitas citocinas pró-inflamatórias, incluindo a TNF, interferon- γ e IL-13, bem como moléculas imunorregulatórias, como a IL-10 e TGF- β , aparentam ter um papel importante na patogenia da DII. O papel do IL-10 é apoiado por observações que mostram que as mutações autossômicas recessivas na IL-10 e no gene receptor de IL-10 estão ligadas ao surto precoce e grave da DII.

A bibliografia supracitada traz ainda duas principais alterações que podem ser responsáveis pela patogenia da DII, brevemente elucidadas posteriormente, sendo elas: defeitos epiteliais e alterações na microbiota.

As falhas na função de barreira de junção epitelial estão presentes em indivíduos com DC e em familiares saudáveis com parentesco que não ultrapasse o primeiro grau e polimorfismos em proteínas de matriz extracelular inibidoras de metaloproteases (KUMAR, 2020).

A microbiota, por sua vez, pode chegar a 10¹² organismos por milímetro no cólon, representando até 50% da massa fecal; portanto, tem papel fundamental na ligação com NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain containing 2) e aumento na propensão de DC. Além disso, estimulam a produção de anticorpos contra proteínas bacterianas flagelina nos portadores de DC (KUMAR, 2020; KHOR, 2011; ABRAHAM, 2017). Tem-se estudado, inclusive, a transferência de material microbiano na tentativa reduzir a DII, o que viabilizaria até mesmo transplantes microbianos fecais de doadores saudáveis, a fim de melhorar o quadro clínico do paciente acometido.

6.2. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Conforme supracitado, a DII é uma doença inflamatória crônica, que inclui duas outras doenças com o mesmo caráter, e também de forma idiopática, são elas: Doença de Chron e Colite Ulcerativa (SAIRENJI et al., 2017).

Tanto CU quanto DC não apresentam nenhuma predileção de gênero em particular. A DC acomete uma faixa etária próxima dos 15 aos 25 anos, enquanto a CU tem mais probabilidade de se manifestar entre 25 e 35 anos de idade, além de sua incidência mostrar-se ligeiramente aumentada em relação à DC (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

Na última década, os países latino americanos apresentaram aumento de até 4 vezes no número de novos casos em relação aos anos compreendidos entre 2000 e 2010, com incidência maior de 75% e 117% em relação CU e DC respectivamente (ABCD, 2017).

Os sinais e sintomas da DC e da CU podem ou não estar relacionadas à presença de formas extraintestinais. As manifestações das membranas mucosas, olhos, articulações, ossos e fígado são mais comuns. Também foi relatado maior risco de tromboembolismo e eventos hematológicos, bem como manifestações neurológicas, cardíacas, tireoidianas e renais (OLIVEIRA; EMERICK; SOARES, 2011). Os autores evidenciam também que os pacientes apresentam efeitos psicológicos e físicos, como sonolência, depressão e medo de diarreia, que podem levar ao isolamento social e redução da atividade sexual.

A doença de Crohn pode acometer todo o tubo digestivo, apresentando em 40% dos casos um acometimento restrito ao intestino delgado, mais especificamente na porção do íleo terminal. Em cerca de 35% dos pacientes, as lesões ficam localizadas no cólon e 30% cursam com uma manifestação mista, em especial o ceco e cólon ascendente, apesar de que qualquer região do intestino grosso possa apresentar lesões (BOGLIOLO, 2016).

O aludido autor refere que apenas 5% dos pacientes cursam com lesões gastroduodenais graves e até 50% apresentam alterações leves dessa região. As lesões são intercaladas com áreas de mucos íntegra, com hiperplasia das células calciformes, gerando uma hiperprodução de muco. A clínica cursa com diarreia

intermitente, febre e dor abdominal, espaçados por fases assintomáticas que podem durar meses ou anos até sua próxima agudização (KUMAR, 2020). Segundo Bogliolo (2016, p. 1052), “as crises podem ser precipitadas por estresse físico ou mental”.

As principais complicações da DC são: obstrução do intestino delgado, fístulas, peritonite, propagação da inflamação para órgãos adjacentes, acometimento extenso do intestino delgado – levando a deficiência de vitamina B12, anemia perniciosa, má absorção de sais biliares, aumentando a chance de colelitíase (BOGLIOLO, 2016; KUMAR, 2020; FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

De acordo com Kumar (2020, p. 1458):

Os fatores que promovem a colite ulcerativa não são conhecidos, mas a enterite infecciosa precede o início da doença em alguns casos. Em outros casos, o primeiro ataque é precedido por estresse psicológico, o qual pode estar ligado à recaída durante a remissão.

A colite ulcerativa, por sua vez, está restrita à mucosa do cólon e ao reto, o que torna a clínica mais homogênea do que na DC (KUMAR, 2020). Todavia, a depender da extensão do processo inflamatório, pode cursar com um amplo espectro de manifestações.

O tempo entre o início dos sintomas até o diagnóstico é mais curto na CU, ocorrendo em semanas ou meses, ao invés de anos. A principal característica da CU é a diarreia, devido ao aumento do fluxo do conteúdo intestinal, em virtude da inflamação do cólon. Portanto, quanto maior a extensão inflamatória, maior o volume de conteúdo eliminado, com presença de muco ou, até classicamente associada à CU, o sangue (FLYNN; EISENSTEIN, 2019).

Os referidos autores ainda elucidam que a presença de sangue nas fezes varia com a altura do acometimento, sendo as formas mais distais manifestações com presença de sangue oculto, em rajas, enquanto que pacientes com acometimento retal apresentam sangramento mais intenso, em sangue fresco.

Apesar das diferentes características clínicas, aproximadamente 70% dos loci gênicos relacionados à DII são compartilhados entre a colite ulcerativa e a doença de Crohn, indicativo de que essas doenças envolvem vias comuns e podem ser parte de um mecanismo persistente (KHOR; GARDET; XAVIER, 2011).

Outros estudos contemporâneos de associação genética, utilizando-se de dados comparativos por todo o genoma de mais de 75.000 pacientes e controles com DII, verificaram 163 loci de predisposição para DII (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017). Destes 163, 110 conferem risco a ambas as apresentações clínicas de DII, enquanto 30 estão correlacionados com DC e 23 são exclusivos da CU (LIU et al., 2015).

6.3. DEPRESSÃO E ANSIEDADE

As causas da ansiedade e da depressão são multifacetadas, geralmente relacionadas à função física e à experiência de vida, ou seja, seu aparecimento envolve múltiplos motivos. Algumas teorias referem-se a explicações genéticas, e pesquisas com gêmeos idênticos apoiam essa tendência, mas ainda não está claro como a transmissão gênica é realizada. Razões físicas, como desequilíbrios hormonais, certas patologias nervosas, infecções ou tumores são igualmente relevantes. Portanto, a depressão corresponde à perda, desamparo ou solidão emocional, enquanto a ansiedade corresponde ao impacto das ameaças causadas pela possibilidade de perda, insegurança ou medo (HOLMES, 2011).

De acordo com o Manual Diagnóstico de Transtornos Mentais (DSM)-V, a depressão pode ser entendida como o conjunto de transtornos que se apresentam na tristeza, vazio ou irritabilidade, associados a alterações somáticas e cognitivas, afetando consideravelmente a funcionalidade do indivíduo. A apresentação mais recorrente é o transtorno depressivo maior (TDM), caracterizado por episódios distintos ocorrendo ao longo de duas semanas pelo menos, afetando relações afetuosas, cognição, perda de funções neurovegetativas e remissões interepisódicas. Esses fatores têm como causa alterações ao nível do sistema nervoso central (SNC), em específico nas áreas estriadas, pré-frontais, amígdala e ínsula, gerando hipossensibilidade a recompensa, enquanto hipersensibilidade aos eventos aversivos (ROTHKIRCH et al., 2017).

A hipótese etiológica amplamente aceita sobre a depressão é a monoaminérgica, fundamentada a partir do esgotamento dos neurotransmissores – como dopamina, norepinefrina e serotonina – portanto, é a principal via de criação de medicamentos antidepressivos (HILLHOUSE; PORTER, 2015).

Nesse sentido, vale ressaltar que a depressão grave revela uma problemática de saúde pública em todas as regiões do mundo, correlacionando-se com o perfil socioeconômico de algumas nações, de acordo com a conclusão do relatório de 2020 sobre TDM, feito pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 18 países, de alta e de baixa renda, incluindo o Brasil (OMS,2020).

O relatório mostra que cerca de 14,6% da população em países de alta renda sofre de depressão, em comparação com uma média de 5,5% no ano anterior. Entre os grupos de baixa e média renda, 11,1% das pessoas tiveram a doença em algum momento da vida e 5,9% a tiveram nos últimos 12 meses. A maior taxa de prevalência no ano anterior à pesquisa foi no Brasil, que foi de 10,4%, e a menor, no Japão, que foi de 2,2% (OMS,2020).

Além disso, os pesquisadores apontaram que, nos países mais ricos, a idade média de início da depressão é de 25,7 anos, em comparação com 24 anos nos países menos desenvolvidos. No entanto, em países de alta renda, os jovens ainda são o grupo mais vulnerável, enquanto os idosos mostraram-se mais propensos à depressão nos outros países (OMS,2020).

No que tange à ansiedade, essa é definida de acordo com a DSM-V como um estado de presença de simultâneo medo e excesso de anseio, associados a perturbações comportamentais. Nesse cenário, a aflição surge de acordo com uma resposta sensorial e emocional a uma ameaça iminente ou real, pondo o indivíduo em estado de luta e/ou fuga. A ansiedade, por sua vez, consiste na antecipação de prováveis ameaças, se relacionando com cautela e esquivas (APA, 2020).

Embora a ansiedade seja inata do processo evolutivo de autopreservação, os quadros clínicos de excesso dessas respostas culminam em situações patológicas, elevando os níveis de estresse, ocasionando significativo declínio de funções dos indivíduos (LEÃO et al., 2018). Estima-se que cerca de 264 milhões de pessoas possuem condições do transtorno de ansiedade no mundo (WHO, 2017). Contudo, até um terço da população mundial será acometido pelo transtorno durante a vida, resultando em significativos custos financeiros à saúde mundial.

Pessoas com depressão também podem ter um traço de ansiedade, assim como existem pessoas com ansiedade que não alcançam um estado depressivo. Normalmente, por não haver conhecimento sobre ansiedade e depressão e a

diferença entre elas, é difícil entender a origem da ansiedade, todo o problema e como encontrar a melhor maneira de resolvê-lo (HOLMES, 2011).

Por fim, pacientes portadores de TDM possibilitaram o seguimento de estudos nos quais a participação de citocinas e fatores inflamatórios mostram-se relacionados na fisiopatologia de transtornos neuropsiquiátricos (ENRIQUE et al., 2012). Nesse sentido, Enrique e colaboradores (2012, p. 413) afirmam que:

Foi relatado em três metanálises que, em estudos clínicos envolvendo pacientes com depressão maior, proteínas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e proteína C reativa (PCR) estão constantemente elevadas nestes. Além disso, o aumento dos marcadores de inflamação em pacientes com depressão maior também tem sido associado à falta de resposta ao tratamento medicamentoso e a fatores como estresse durante os primeiros anos de vida. No entanto, a presença de alterações nos mediadores hormonais solúveis e neurotransmissores deve ser considerada para se chegar a uma conclusão mais adequada dessas variáveis.

Esse estudo sustenta tal hipótese com base na significativa prevalência de associação entre comorbidades psiquiátricas e pacientes que sofrem de doenças crônicas atreladas a processos inflamatórios.

6.4. DEPRESSÃO E ANSIEDADE NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Segundo Bonaz (2013), as alterações no eixo cérebro-intestino têm sido consideradas a sustentação moderna da fisiopatologia da DII. Para assimilar a patogênese da DII, é importante não apenas buscar os reguladores periféricos da inflamação, mas também explorar os fatores determinantes da resposta inflamatória imune.

A microbiota intestinal para DII, como parte integrante desse processo, tem atraído cada vez mais pesquisas. Entretanto, a regulação psiconeuroimunológica pode se tornar uma plataforma para interação com a experiência humana. A compreensão biopsicossocial da doença descreve o resultado clínico e a deterioração da doença como influenciadores e influenciados por fatores biológicos e psicossociais (BONAZ,2013).

Embora em indivíduos hígidos a resposta fisiológica ao estresse tenha como fator limitante a exposição ao agente causador, a hiper-reatividade persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) pode determinar hipercortisolismo crônico,

evidenciada em alguns tipos de depressão, resposta alterada onde o eixo HPA se estende além do controle dos mecanismos contrarregulatórios usuais (STASI; ORLANDELLI, 2011).

Em contrapartida, a baixa reatividade do eixo HPA, comum em pacientes com síndrome da fadiga crônica e transtorno de estresse pós-traumático, é caracterizada por baixos níveis de cortisol no sangue, o que representa uma situação diferente na qual o corpo passa reagir ao estresse por supressão persistente do eixo HPA (STASI; ORLANDELLI, 2011).

Por outro lado, o estudo realizado por Subero e colaboradores (2015), buscou elucidar a queda na qualidade de vida e o aumento da mortalidade de pacientes com alguma das manifestações clínicas comuns da DII, destacando a concorrência de DII e depressão.

A base comum entre as patologias supracitadas é evidenciada pelo aumento nos níveis de citocinas pró-inflamatórias interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), respostas do tipo Thelper-1 (Th-1) e THelper-17 (Th-17), proteína C reativa (PCR). Também conta com a queda nos níveis de reagentes de fase aguda e citocinas anti-inflamatórias (IL-10) e Fator de transformação do crescimento- β (TGF- β) e o aumento na produção de óxido nítrico (NO). Por esses fatores, a depressão se encaixa tanto como comorbidade emergente quanto como contribuinte para os processos de perpetuação dos processos inflamatórios da DII (MARTIN-SUBERO et al., 2015).

Nesse sentido, segundo Neuendorf e seu grupo (2016), diante da realização de uma revisão sistemática de literatura, foram encontrados 171 artigos com um total de 158.317 participantes. A estimativa de prevalência combinada (DII e ansiedade) para transtornos de ansiedade foi de 20,5%. Além disso, pacientes com DII na fase aguda tiveram maior prevalência de ansiedade de 75,6% em comparação com remissão da doença.

Por sua vez, a depressão mostrou prevalência combinada (DII e depressão) de transtornos depressivos foi de 15,2% e de 21,6% para sintomas de depressão, enquanto a prevalência de sintomas depressivos foi maior na doença de Crohn (25,3%) em comparação com CU, e maior com doença ativa (40,7%) em comparação com pacientes com DII em remissão.

Portanto, os resultados dessa revisão indicam taxa de prevalência de ansiedade de aproximadamente 20% e uma taxa de prevalência de depressão de 15% em portadores de DII (NEUENDORF et al., 2016).

6.5. QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A DII está associada a uma carga psicossocial muito relevante. O curso dessa comorbidade pode envolver sintomas constrangedores e dolorosos, deixando o paciente aflito com muito aspectos sociais que o envolvem, como controle intestinal, fadiga, até propensão a neoplasias (KNOWLES et al., 2018). Nesse mesmo estudo, evidenciou-se que os pacientes acometidos pela doença também sofrem com queda na produtividade das atividades laborais e mudança na escolha da carreira, o que resulta num comprometimento financeiro.

Mikocka-Walus e seu grupo (2016), em revisão sistemática, descobriram que, dentre os pacientes com ansiedade, 19,1% apresentam DII, enquanto 9,6% do controle sem DII. Por seu turno, em meio aos pacientes com depressão, 21,2% se mostraram com DII e 13,4% do controle sem DII.

O tratamento da DII tem passado por atualizações na tentativa de melhorar os sintomas e o extenso processo inflamatório, a fim de ter melhor remissão e, ocasionalmente, melhora na QV. Diante disso, empregam-se aminossalicilatos em casos de CU leve a moderadamente ativa, corticosteroides são utilizados por mais de 60 anos na colite ulcerosa, além de antibióticos na tentativa de induzir a disbiose microbiana – possível causa de DII – ocasionando a remissão de DC e CU, bem como imunomoduladores (6-mercaptopurina, azatioprina, metotrexato) (ABRAHAM; AHMED; ALI, 2017).

Todavia, as medicações supracitadas atuam na doença de base, com o intuito de melhorar a clínica da DII, não resolvendo efetivamente as comorbidades associadas. Com isso, Frolkis e seu grupo (2019) analisou a taxa de doença de Crohn ou desenvolvimento de CU entre pacientes com exposição a depressão, ansiedade e uso de antidepressivos.

As classes de fármacos utilizadas no estudo mencionado foram: mirtazapina, inibidores de monoamina oxidase (IMAO), inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), moduladores da serotonina e antidepressivos tricíclicos. Ao fim, concluiu-se que, embora confirme a associação positiva entre doenças psiquiátricas e DII, o uso de ISRS e antidepressivos tricíclicos foram protetores contra DC, enquanto mirtazapina, SNRI, ISRS, moduladores de serotonina e antidepressivos tricíclicos foram protetores para CU.

Devido à associação entre DII, transtornos depressivos e ansiedade, consolidada em diversos estudos, condutas para manutenção e melhora da qualidade de vida (QV), suporte psicológico, social e educacional, devem ser atribuídas para portadores de DII (MACHADO DE SOUZA et al., 2011). Nesse sentido, intervenções baseadas em *mindfulness* estão sendo cada vez mais usadas para reduzir o estresse e promover estilos de enfrentamento mais adaptativos, incluindo dor crônica, câncer, fatores de risco de doenças cardiovasculares e outras doenças (HOOD; JEDEL, 2017).

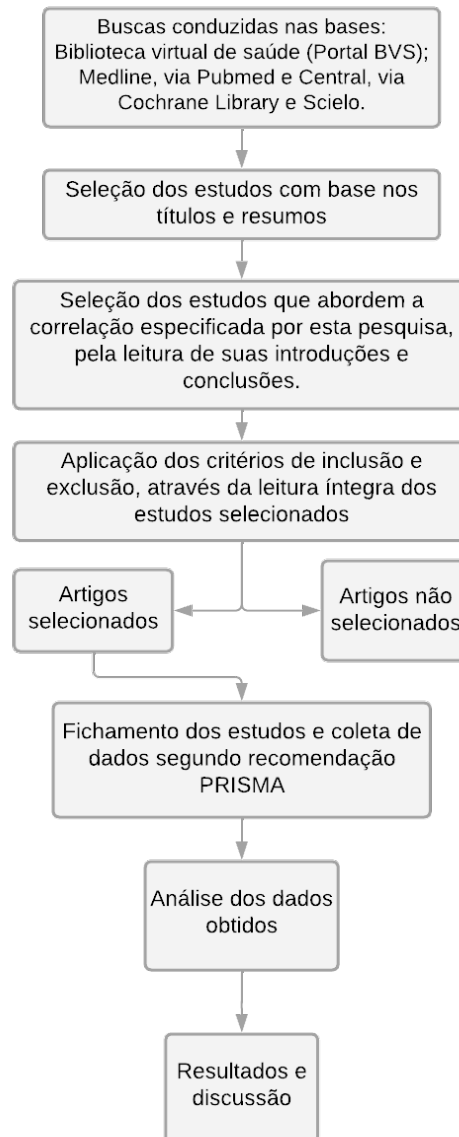
Tais intervenções têm forte suporte empírico para a redução do estresse e preocupações psicológicas, mas têm sido empregadas minimamente para pacientes com DII até agora (HOOD; JEDEL, 2017). Os autores adaptaram as aulas causais para portadores de DII, trazendo sobre essa perspectiva discussões sobre o eixo cérebro-intestino e o impacto da meditação *mindfulness* nos sintomas intestinais e meditações guiadas com foco em sensações físicas, emoções e pensamentos associados aos sintomas de DII.

Segundo Hood e Jedel (2017), os pacientes submetidos aos métodos de atenção plena apresentaram respostas satisfatórias no controle da ansiedade e depressão no acompanhamento de 26 e 32 semanas. Ademais, a redução nos episódios de cólica intestinal e os valores médios da proteína C reativa demonstraram uma melhora significativa no grupo em 26 semanas. Por fim, em comparação com as medições iniciais, entre as interleucinas mensuradas, apenas IL-10 sofreram reduções significativas.

7. METODOLOGIA

7.1 DESENHO DO ESTUDO

Figura 1 – Desenho do Estudo



Fonte: Elaborada pelo autor.

7.1. TIPO DE ESTUDO

O estudo é uma revisão integrativa da literatura, um método considerado único no campo da saúde porque resume as pesquisas existentes sobre os tópicos e guias

listados prática baseada na ciência. Além disso, a revisão integrativa reduz os vieses e erros, uma vez que sua direção inclui uma abordagem sistemática e rigorosa do processo, principalmente sobre análise de dados (SOUZA, 2010).

7.2. LOCAL DE PESQUISA

A pesquisa foi pautada na análise de dados constantes em quatro bancos de dados, sendo esses: Biblioteca virtual de saúde (Portal BVS); Medline, via Pubmed e Central, via Cochrane Library e Scielo.

7.3. AMOSTRA

Os artigos foram selecionados a partir de todos os descritores contidos no título, publicados nos últimos dez anos, que podem ser disponibilizados na língua inglesa, espanhola ou portuguesa, que sejam ensaios clínicos, teste controlado e aleatório.

7.4. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Para obtenção dos dados, análise e discussão, foram utilizadas as tabelas (apêndice A), amparado pelo instrumento de coleta de dados criado pelo autor (tabela (apêndice B, C e D). A escolha foi decorrente da necessidade de sintetizar de forma criteriosa, com compilação das informações mais relevantes, a fim de dinamizar as informações nos artigos selecionados (SOUZA, 2010).

7.5. DESCRIÇÃO DA COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu no período compreendido entre os meses de setembro e outubro do ano de 2022, e prosseguido de forma independente pelo orientando e o orientador, executado com a mesma estratégia da busca. Como se consubstancia na análise dos dados contidos nos bancos de dados da: Biblioteca virtual de saúde (Portal BVS); Medline, via Pubmed; Central, via Cochrane Library e

Scielo. Foi utilizada a internet dos locais de amplo acesso pelos pesquisadores, ou quando possível, pelo acesso à internet disponibilizado pela Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), uma vez que, estudos de interesse bloqueados, poderão ser concedidos a esse domínio.

A recomendação PRISMA foi utilizada enquanto parâmetro de sistematização da captura de dados e determinação dos critérios de qualidade dos estudos aprovados pelo crivo.

A escolha dos descritores de busca foi pautada na investigação de três principais eixos temáticos, sendo eles: Doença Inflamatória Intestinal, Saúde Mental e Fases Inflamatórias.

Posteriormente, buscou-se descritores para tais itens no Descritores em Ciência da Saúde (DECS), que por sua vez foi elaborado *Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information* (BIREME), com verificação da correspondência de cada descritor nos idiomas inglês, português e espanhol, conforme as tabelas 02, 03 e 04 abaixo apresentadas.

Ao considerar o volume de informações e relevância do idioma inglês na área de pesquisa científica, foi considerada a utilização do *Medical Subject Headings* (MeSH), alcançando correspondência nos descritores.

A estratégia de busca, fez-se por operadores booleanos AND – a fim de congrega os três eixos temáticos distintos – e OR – com propósito de relacionar sinônimos dentro de um mesmo eixo.

A estratégia definida para busca no idioma português foi, portanto: Doenças inflamatórias intestinais AND Ansiedade AND Depressão OR Transtornos de Humor AND Recidiva OR Recrudescência OR Recorrência AND Fase Aguda OR Resposta de Fase Aguda OR Reação de fase Aguda; no idioma inglês: *Inflammatory Bowel Diseases* AND *Anxiety* OR *Angst* AND *Depression* OR *Affective Disorder* AND *Recurrence* OR *Recrudescence* AND *Acute-Phase Reaction*; enquanto no idioma espanhol: *Enfermedades Inflamatorias del Intestino* AND *Ansiedad* OR *Angustia* AND *Depresión* OR *Psicosis Afectivas* AND *Recurrencia* OR *Exacerbación* OR *Recaída* AND *Reacción*.

Tabela 2 - Descritores referentes aos termos “Doenças Inflamatórias Intestinais”, “Ansiedade e Depressão” e “Recidiva e Fase Aguda” no idioma português, extraídos do DECS.

| Descritores para "Doenças inflamatórias intestinais" | Descritores para "Ansiedade e Depressão" | Descritores para "Recidiva e Fase Aguda" |
|---|---|---|
| <i>Doenças inflamatórias intestinais</i> | <i>Ansiedade e Depressão</i> | <i>Recidiva e Fase Aguda</i> |
| - | <i>Ansiedade e Transtornos de Humor</i> | <i>Recrudescência e Resposta de Fase Aguda</i> |
| - | - | <i>Recorrência e Reação de Fase Aguda</i> |

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 3 - Descritores referentes aos termos “Inflammatory Bowel Diseases”, “Anxiety and Depression”.

| Descritores para "Inflammatory Bowel Diseases" | Descritores para "Anxiety and Depression" | Descritores para "Recurrence and Acute-Phase Reaction" |
|---|--|---|
| <i>Inflammatory Bowel Diseases</i> | <i>Anxiety and Depression</i> | <i>Recurrence and Acute-Phase Reaction</i> |
| - | <i>Angst and Affective Disorder</i> | <i>Recrudescence and Acute-Phase Reaction</i> |

Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 4 - Descritores referentes aos termos “Enfermedades Inflamatorias del Intestino”, “Ansiedad y Depresión” e “Recurrencia y Reacción de Fase Aguda”.

| Descritores para "Enfermedades Inflamatorias del Intestino" | Descritores para "Ansiedad y Depresión" | Descritores para "Recurrencia y Reacción de Fase Aguda " |
|--|--|---|
| <i>Enfermedades Inflamatorias del Intestino</i> | <i>Ansiedad y Depresión</i> | <i>Recurrencia y Reacción de Fase Aguda</i> |
| - | <i>Angustia y Psicosis Afectivas</i> | <i>Exacerbación y Reacción de Fase Aguda</i> |
| - | - | <i>Recaída y Reacción de Fase Aguda</i> |

Fonte: Elaborada pelo autor.

7.7. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Durante essa revisão, foram utilizados os seguintes filtros nos bancos de dados: estudo originais, textos completos e de livre acesso, publicados entre 2011 e 2022 em língua inglesa, espanhola e portuguesa, realizados em humanos e estudo experimentais em modelos animais, submetidos ao Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA), que não sejam, teses, dissertações ou monografias.

Como critério de exclusão, serão eliminados os estudos que não contenham especificamente a correlação entre Doenças Inflamatórias Intestinais e distúrbios do humor, estudos que não contenham todos os descritores de busca no título ou resumo, além disso, estudos de cunho qualitativo. A coleta de dados pela recomendação PRISMA será utilizada como parâmetro de sistematização da extração dos dados e estabelecimento dos critérios de qualidade dos estudos selecionados.

8. RESULTADOS

A busca ocorreu entre 10/09/2022 e 30/10/2022, e foi realizada por dois pesquisadores treinados, que utilizaram o mesmo roteiro, mas sem manter contato entre si.

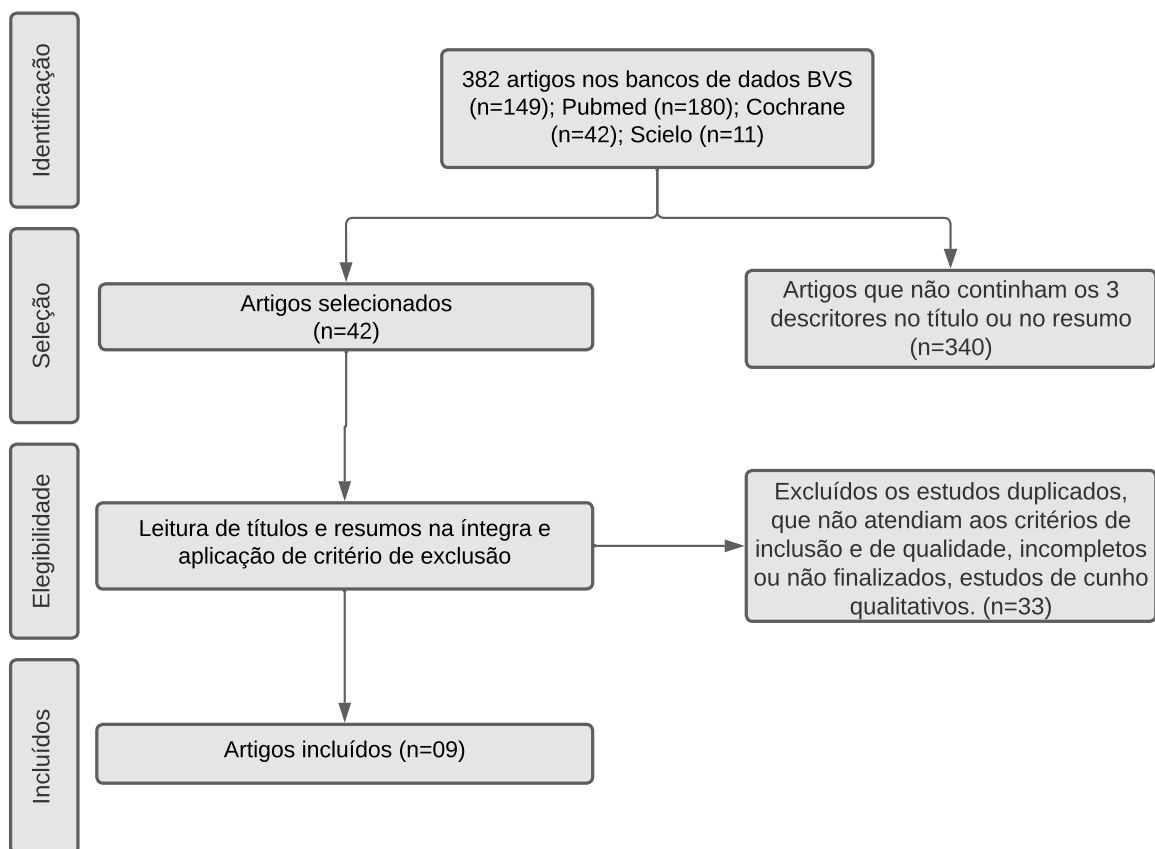
Na primeira etapa foram encontrados 149 artigos no Portal BVS, 180 artigos no Pubmed, 42 artigos na Cochrane Library, 11 artigos no Scielo. Já na segunda etapa foram selecionados 14 no Portal BVS, 16 artigos no Pubmed, 9 artigos na Cochrane Library e 3 artigos no Scielo que continham os descritores no título ou no resumo.

Na terceira etapa, foram encontrados 7 no Portal BVS, 10 artigos no Pubmed, 2 artigos na Cochrane Library e nenhum artigo foi encontrado na base do Scielo, usando critérios de leitura de títulos e resumos na íntegra e aplicação de critérios de exclusão.

Na quarta etapa foram selecionados 3 artigos no Portal BVS, 6 artigos no Pubmed, nas bases Cochrane e Scielo não foram encontrados artigos que passaram pelo crivo de apresentarem três descritores no título ou no resumo.

Os estudos selecionados foram armazenados em uma pasta no computador para posterior análise. Em seguida, foram fichados e analisados para obtenção dos resultados.

Figura 2 - Fluxograma de busca



Fonte: Elaborada pelo autor

Dos nove artigos incluídos, quatro foram do Reino Unido (nº 1, 4, 8 e 9), sendo dois da Inglaterra e dois da Escócia, um neozelandês (nº 2), um estadunidense (nº 3), um holandês (nº 5), um chinês (nº 6) e um sérvio (nº 7). A frequência de publicação dos estudos com os três descritores foi maior nos quatro últimos anos, sendo seis compreendidos entre os anos de 2018 e 2022, e apenas três foram publicados entre os anos de 2013 e 2015.

A maior parte dos estudos foram publicados em revistas nacionais ou internacionais de gastroenterologia, revistas que priorizam as doenças inflamatórias intestinais: Crohn e colites, ou jornais de ensaios ou revisionais.

Tabela 5 - Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características.
(continua)

| Nº | TÍTULO | AUTORES | LOCAL | ANO | PERIÓDICO |
|-----------|---|-----------------|---------------|------------|---|
| 1 | <i>Depressive Symptoms Predict Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease.</i> | Jordi et al. | Inglaterra | 2021 | <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> |
| 2 | <i>Psychotherapy for inflammatory bowel disease: A review and update.</i> | McCombie et al. | Nova Zelândia | 2013 | <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> |
| 3 | <i>Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease.</i> | Kochar et al. | EUA | 2018 | <i>American Journal of Gastroenterology</i> |
| 4 | <i>Prevalence of symptoms of anxiety and depression in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.</i> | Barberio et al. | Inglaterra | 2021 | <i>The Lancet Gastroenterology & Hepatology</i> |

Tabela 6 - Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características.

(continua)

| Nº | TÍTULO | AUTORES | LOCAL | ANO | PERIÓDICO |
|-----------|--|----------------------|--------------|------------|--|
| 5 | <i>Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial.</i> | van den Brink et al. | Holanda | 2019 | <i>Journal of Crohn's and Colitis</i> |
| 6 | <i>Psychological stress in inflammatory bowel disease: Psychoneuroimmunological insights into bidirectional gut–brain communications.</i> | Ge et al. | China | 2022 | <i>Frontiers in Immunology</i> |
| 7 | <i>Psychiatric comorbidity in the treatment of patients with inflammatory bowel disease.</i> | Filipovic et al. | Sérvia | 2014 | <i>World Journal of Gastroenterology</i> |
| 8 | <i>Mindfulness-based cognitive therapy for inflammatory bowel disease patients: findings from an exploratory pilot randomised controlled trial.</i> | Schoultz et al. | Escócia | 2015 | <i>Trials Journal</i> |

Tabela 7 - Sumarização dos estudos selecionados quanto as suas principais características.

| Nº | TÍTULO | AUTORES | LOCAL | ANO | PERIÓDICO (conclusão) |
|----|--|-----------------|---------|------|---------------------------|
| 9 | <i>Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of prospective cohort studies.</i> | Schoultz et al. | Escócia | 2020 | <i>Systematic Reviews</i> |

Fonte: Elaborada pelo autor.

Quanto aos tipos de estudos, grande parte é composta por revisões sistemáticas, geralmente com metanálise (nº 2, 4, 6, 7 e 9), estudo clínicos randomizados (nº 5 e 8) e estudos transversais (nº 1 e 3).

Acerca dos objetivos, os artigos buscavam demonstrar o impacto da depressão e ansiedade nos portadores de DII, bem como a relação de piora dos sintomas inflamatórios frente a exacerbação do quadro neuropsiquiátrico. Ensaio clínicos fizeram levantamentos sobre a introdução de novas terapêuticas visando tratar as comorbidades associadas a DII, como também buscaram uma interação multidisciplinar entre especialistas da gastroenterologia, psiquiatria e psicologia, elucidando como essas terapias podem levar a remissão do processo inflamatório instaurado, ou impedindo a recidiva da fase aguda.

Em relação às amostras utilizadas, pode-se observar uma grande amplitude de variação a depender do tipo de estudo - sendo de 44 em um ensaio clínico, até 30118 ao considerar toda a amostra coletada a partir de um estudo revisional. Utilizaram-se de amostras com DII ativa ou inativa, homens, mulheres, jovens, adultos, idosos, pacientes com depressão ou ansiedade com graus de acometimento variados.

Tabela 8 - Principais características metodológicas dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | DELINEAMENTO | OBJETIVO | AMOSTRA |
|-----------|------------------------------------|---|----------------|
| 1 | Estudo transversal | Demonstrar o impacto da depressão no curso clínico da doença inflamatória intestinal e correlacionar inter-relações entre depressão, fatores de risco genéticos para depressão e crises da DII. | (n=1973) |
| 2 | Revisão sistemática | Revisar e atualizar sistematicamente a literatura sobre intervenções psicológicas para DII. | (n= 924) |
| 3 | Estudo transversal | Avaliar o impacto da depressão na DII e entender como os profissionais de saúde devem avaliar a depressão como fator preditor para piora do quadro clínico. | (n=4314) |
| 4 | Revisão sistemática e meta-análise | Avaliar a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com DII. | (n= 30118) |
| 5 | Ensaio clínico randomizado | Investigar o efeito da terapia cognitivo-comportamental (TCC) no curso clínico da doença em pacientes com DII de 10 a 25 anos com ansiedade e/ou depressão subclínica. | (n=70) |
| 6 | Revisão sistemática | Elucidar a interação entre os estados mentais e a evolução da DII e entender melhor a modulação bidirecional através do eixo cérebro-intestino, é essencial explorar o mecanismo exato de a ligação entre a saúde mental e a evolução das DII e fornecer pistas para intervenções terapêuticas. | — |

Tabela 9 - Principais características metodológicas dos estudos selecionados.

| Nº | DELINEAMENTO | OBJETIVO | (conclusão) AMOSTRA |
|----|---|---|------------------------|
| 7 | Revisão sistemática | Sugerir que psiquiatras e gastroenterologistas trabalhem juntos para chegar a um consenso sobre a terapia de DII para garantir o sucesso e reduzir os efeitos colaterais e recaídas para as taxas mais baixas possíveis | — |
| 8 | Clínico randomizado multicêntrico | Testar a metodologia do estudo e avaliar a viabilidade de realizar um grande Ensaio Clínico Randomizado (ECR) testando a eficácia da Terapia Cognitiva Baseada em <i>Mindfulness</i> (MBCT) na DII. | (n= 44) |
| 9 | Revisão sistemática e meta-análise de coorte prospectivos | Determinar uma relação causal entre estresse psicológico e exacerbação de sintomas na DII, utilizando posteriormente os critérios de Bradford Hill (abordagem nunca usada antes nesta área temática) para avaliar a probabilidade de associações causais. | — |

Fonte: Elaborada pelo autor.

No que concerne aos resultados e suas respectivas conclusões, todos os estudos propostos mostraram uma correlação entre DII, ansiedade e depressão, sendo que os artigos 1 e 3 mostram que pacientes portadores de ansiedade e/ou depressão têm risco aumentado de recaída ou piora dos sintomas clínicos. Ambos os estudos transversais mostram um valor significância estatística com $P < 0,001$ para depressão ser um fator de risco nos desfechos relacionadas a DII.

O quarto artigo, por sua vez, buscou avaliar a prevalência da depressão e ansiedade na DII, além de mostrar a associação das duas doenças psíquicas e sua

prevalência nos sexos. Mostrou-se prevalência combinada de sintomas de ansiedade e DII na fase ativa de 32,1%, enquanto depressão e fase ativa da DII apresentaram 25,2%. No geral, as mulheres com DII foram mais propensas a ter sintomas de ansiedade do que os homens com DII (prevalência combinada de 33,8%). O predomínio do sexo feminino se estende também para a depressão: evidenciou 21,2% para mulheres e 16,2% para homens na prevalência combinada.

Os artigos 2, 5, 6 e 8 abordaram inovações terapêuticas no tratamento da DII e comorbidades neuropsiquiátricas que acometem os pacientes. O segundo artigo, mostrou que a psicoterapia tem baixa eficácia no controle dos sintomas depressivos e ansiosos a curto prazo e progressão da DII. Entretanto, mostra-se promissora na redução da dor, fadiga, taxa de recaída e hospitalização e na melhora da adesão à medicação. Abre, portanto, um precedente de abordagens centradas em melhorar a qualidade do paciente a longo prazo devido ao caráter crônico da DII.

O quinto artigo utilizou um comparativo entre Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e “*Care as Usual*” (CAU) – “Cuidado como de costume”, compreendida como a terapia já usada para DII. A amostra foi composta por (TCC+CAU=37, CAU=33), com uma idade média de 18,3 anos dos participantes, concluindo que as análises exploratórias podem sugerir um efeito benéfico da TCC sobre marcadores inflamatórios em crianças.

O sexto, por sua vez, sugere a aplicação de estudos de neuroimagem na avaliação de possíveis neuro-mecanismos envolvidos na DII, além de discutir efeitos adjuvantes de alguns tratamentos promissores direcionados à microbiota, terapias psicológicas e antidepressivos. Conclui-se que a DII pode ter acarretar agressões cerebrais que se manifestam como alterações neuro-anatômicas generalizadas associadas a cronificação do estresse.

Por fim, o oitavo artigo selecionado mostra uma melhora significativa dos escores no grupo tratados com *mindfulness* em comparação ao grupo controle para sintomas de depressão associados a DII.

Vale ressaltar que, embora os resultados do artigo de número nove não tenham sido satisfatórios (ao correlacionar ansiedade e depressão com a exacerbação da DII, mostraram baixa evidência para tal, combinando os resultados da metanálises), pode-se dizer que os resultados foram inconclusivos. Entretanto, intervenções para reduzir

o impacto psicológico associado devem fazer parte do plano de tratamento para pacientes com DII.

Tabela 10 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO |
|----|--|--|
| 1 | <p>A depressão foi um forte fator de risco para desfechos relacionados à doença, incluindo doença ativa (taxa de risco ajustada [TRa], 3,55; P < 0,001), AFFSST¹ (TRa, 1,62; P < 0,001) e FNCE² (TRa, 1,35; P = 0,019). Os polimorfismos de nucleotídeo único (PNUs) rs2522833 foi significativamente associado à depressão na inscrição (q = 0,059).</p> <p>O alelo TC de rs588765 foi associado negativamente com a presença de depressão na inscrição (q = 0,050) e após a inscrição (TRa, 0,67; P = 0,035) e com menos estados de doença ativos (TRa, 0,72; P = 0,045) durante o seguimento.</p> | <p>Na DII, a amplitude da atividade inflamatória está intimamente relacionada com os sintomas de depressão, sendo esses sintomas um forte preditor para recorrência da piora clínica da DII. Além disso, marcadores genéticos podem apresentar papel significante nessa relação.</p> |
| 2 | <p>Psicoterapia mostrou-se ter uma baixa eficácia no controle dos sintomas depressivos/ansiosos a curto prazo, entretanto, se mostre promissora na redução da dor, fadiga, recidiva e hospitalização, melhora da adesão à medicação.</p> | <p>Os efeitos da psicoterapia na DII são mistos: estudos futuros devem determinar se a triagem de pacientes ou a medição de diferentes variáveis dependentes melhora os resultados e se determinadas psicoterapias são superiores a outras.</p> |

¹AFFSST (doença ativa, exacerbação relatada pelo médico, fístula, estenose e nova terapia sistêmica)
²FNCE (crise relatada pelo médico, não resposta à terapia, nova complicação ou manifestação extraintestinal)

Tabela 11 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO |
|----|---|--|
| 3 | <p>Incluimos 2.798 pacientes com doença de Crohn (DC) com seguimento médio de 22 meses e 1.516 pacientes com colite ulcerativa (CU) com seguimento médio de 24 meses. Um total de 64% dos pacientes com DC e 45% dos pacientes com CU estavam em remissão no início do estudo. Por autorrelato, 20% dos pacientes com DC e 14% dos pacientes com CU estavam deprimidos. Pelo PHQ-8, 38% dos pacientes com DC e 32% dos pacientes com CU estavam deprimidos ($p < 0,01$). Ajustado para sexo, remissão e atividade da doença, os pacientes com DC com depressão basal apresentaram risco aumentado de recaída (RR: 2,3; intervalo de confiança de 95% (IC): 1,9–2,8), cirurgia ou hospitalização (RR: 1,3 95% IC: 1,1–1,6) no acompanhamento. Pacientes com CU com depressão basal também apresentaram risco aumentado de recaída (RR: 1,3; IC 95%: 0,9–1,7), cirurgia ou hospitalização (RR: 1,3; IC 95%: 1,1–1,5) no acompanhamento.</p> | <p>A depressão basal está relacionada com o maior risco de DII agressiva, entretanto, uma única pergunta não é um método sensível para avaliar a depressão. Portanto, sugere-se a aplicação de testes de triagens mais rebuscados para, como o Patient Health Questionnaire – 8 (PHQ-8), para melhor selecionar os pacientes com elevado risco de apresentar uma doença agressiva.</p> |

Tabela 12 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO |
|----|--|---|
| 4 | <p>No geral, a prevalência combinada de sintomas de ansiedade foi de 32,1% (IC 95% 28,3-36,0) em 58 estudos (I² =96,9%) e a prevalência combinada de sintomas de depressão foi de 25,2% (22,0%) 0-28·5) em 75 estudos (I²=97,6%).</p> <p>Em estudos que relataram prevalência de ansiedade ou depressão em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa dentro da mesma população de estudo, pacientes com doença de Crohn tiveram maiores chances de sintomas de ansiedade (OR 1·2, IC 95% 1·1-1·4) e sintomas de depressão (1·2, 1·1-1·4) do que pacientes com colite ulcerativa.</p> <p>No geral, as mulheres com DII eram mais propensas a ter sintomas de ansiedade do que os homens com DII (prevalência combinada de 33,8% [IC 95% 26,5-41,5] para mulheres vs 22,8% [18,7-27·2] para homens; OR 1,7 [IC 95% 1·2-2·3]). Elas também eram mais propensas a ter sintomas de depressão do que os homens (prevalência combinada 21,2% [IC 95% 15,4-27,6] para mulheres vs 16,2% [12,6-20,3] para homens; OU 1,3 [IC 95% 1,0-1,8]).</p> | <p>Existe uma alta prevalência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com DII, com até um terço dos pacientes afetados por sintomas de ansiedade e um quarto afetados por sintomas de depressão. A prevalência também foi aumentada em pacientes com doença ativa: metade desses pacientes preenchia os critérios para sintomas de ansiedade e um terço preenchia os critérios para sintomas de depressão. Incentivar os gastroenterologistas a rastrear e tratar esses distúrbios pode melhorar os resultados para pacientes com DII.</p> |

Tabela 13 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO |
|----|---|---|
| 5 | <p>Setenta pacientes foram randomizados (TCC+CAU [<i>Care as Usual</i>]) = 37, CAU = 33), com idade média de 18,3 anos ($\pm 50\% < 18$ anos, 31,4% do sexo masculino, 51,4% de doença de Crohn, 93% em remissão). Não houve diferença no tempo de recaída TCC + CAU versus o grupo CAU (n = 65, P = 0,915). Além disso, a atividade clínica da doença, a calprotectina fecal e a PCR não mudaram significativamente ao longo do tempo entre de ambos os grupos. As análises mostraram um aumento de 9% por mês de calprotectina fecal e um aumento de 7% por mês de PCR sérica no grupo CAU, o que não foi observado no grupo CAU + TCC.</p> | <p>A TCC não influenciou o tempo de recaída em pacientes jovens com DII com ansiedade e/ou depressão subclínica. No entanto, análises exploratórias podem sugerir um efeito benéfico da TCC sobre marcadores inflamatórios em crianças.</p> |
| 6 | <p>Foi descoberto que a homeostase intestinal desordenada na DII foi responsável por conduzir a patologia cerebral, exacerbando a resposta inflamatória no SNC e culminando em sintomas de ansiedade/depressão. Além disso, a aplicação de neuroimagem na avaliação de possíveis neuro-mecanismos envolvidos na DII e efeitos adjuvantes de alguns tratamentos promissores direcionados à microbiota, terapias psicológicas e antidepressivos são discutidos.</p> | <p>O estresse psicológico crônico acelera a progressão da DII, afetando a rede reguladora neuroendócrina-imune e perturbando a imunidade da mucosa intestinal e a homeostase do microbiota. Por uma via bidirecional, os achados sugerem que a DII pode ter um impacto negativo nas redes da estrutura cerebral que se manifestam como alterações neuroanatômicas generalizadas associadas ao estresse.</p> |

Tabela 14 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

(continua)

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO |
|----|--|--|
| 7 | <p>O impacto psicopatológico em pacientes com DII é evidente, e os sintomas mais comuns de depressão e ansiedade podem afetar o sucesso da terapia gastroenterológica desejada. Traços de personalidade, comprometimento cognitivo e privação de sono são a ponta do iceberg de problemas psicológicos em pacientes com DII. O agravamento dos problemas psicológicos é frequentemente acompanhado com a mesma tendência nos sintomas gastrointestinais da DII e vice-versa; ou seja, a recaída da sintomatologia da DII, como sangue nas fezes, inchaço e dor, pode aumentar os problemas psicológicos. Esse “ciclo vicioso” pode ser quebrado envolvendo um psiquiatra treinado na equipe de tratamento de DII</p> | <p>Foi sugerido que psiquiatras e gastroenterologistas trabalhem juntos para determinar o consenso final da terapia da DII para garantir o sucesso e reduzir os efeitos colaterais e as recaídas para as taxas mais baixas possíveis.</p> |
| 8 | <p>As estimativas iniciais dos parâmetros para os resultados propostos no pós-intervenção e no acompanhamento mostraram uma melhora significativa dos escores no grupo MBCT quando comparado ao controle para depressão, ansiedade e <i>mindfulness</i>.</p> | <p>Sugere que um ensaio clínico randomizado testando a eficácia do MBCT para pacientes com DII é viável com algumas mudanças no protocolo. A melhora na depressão, ansiedade e nos escores de atenção plena são promissoras quando combinadas com os pacientes que relatam uma melhora percebida em sua qualidade de vida.</p> |

Tabela 15 - Resultados e conclusões dos estudos selecionados.

| Nº | RESULTADOS | CONCLUSÃO (conclusão) |
|----|--|--|
| 9 | Dezenove estudos de coorte prospectivos clínicos foram elegíveis para a revisão narrativa com cinco adequados para a meta-análise. A metanálise mostrou que depressão, ansiedade e estresse percebido não tiveram uma associação estatisticamente significativa com um risco aumentado de exacerbação dos sintomas. Quatro dos critérios de Bradford Hill foram atendidos, o que indica que há evidências fracas a moderadas de uma associação causal entre todos os fatores psicológicos e a atividade da doença. | Evidências de que os fatores psicológicos têm um envolvimento causal fraco a moderado na exacerbação dos sintomas da DII. No entanto, ao combinar esse achado com os resultados da metanálise, podemos dizer que os resultados foram inconclusivos. Intervenções para reduzir o impacto psicológico associado devem fazer parte do plano de tratamento para pacientes com DII. |

Fonte: Elaborada pelo autor.

9. DISCUSSÃO

Sabe-se que a DII tem forte impacto na qualidade de vida dos indivíduos portadores (KNOWLES et al., 2018). Com o declínio psicossomático do curso crônico da doença, comorbidades psiquiátricas são comumente encontradas nesses pacientes (MIKOCKA-WALUS et al., 2016).

Segundo informações coletadas com pacientes que se autointitulam deprimidos (em média 17% dos portadores de CU ou DC) e comparando o comportamento clínico da doença, os resultados apontam para maior fator de gravidade entre essa amostra (KOCHAR et al., 2018).

Nesse mesmo estudo, ao submeter os indivíduos ao *Patient Health Questionnaire-8* (PHQ-8), o resultado médio da combinação entre DII e depressão

aproxima-se de 35%, dobrando a prevalência de sintomas depressivos nessa população. O resultado desse desequilíbrio é apontado como provável evolução para instaurar a ansiedade/depressão como uma das principais características da DII (GE et al., 2022).

Barberio et al. (2021) apresenta a preponderância de sintomas psiquiátricos em pacientes portadores de DII: acomete cerca de um terço da amostra selecionada para estudo. Mas quando comparado ao processo inflamatório agudo da doença, ansiedade e depressão podem estar presentes em até metade dos indivíduos. Além disso, mulheres se mostraram mais suscetíveis a desenvolver sintomatologia depressiva combinada com CU ou DC.

Eventos cerebrovasculares por tromboembólicos, vasculite sistêmica e encefálica, desmielinização cerebral estão associadas a presença de doenças imunológicas como CU e DC (SCHEID et al., 2007). Em consonância, os achados de atrofia nas regiões de substância branca cerebrais são frequentemente achados de ressonância nuclear magnética de pacientes portadores de DII, sendo associados a eventos ateroscleróticos, vasculite e desmielinização (ANDUS, T. et al., 1995; AGRANOFF, 1995).

Uma hipótese para justificar tal agressão é a inflamação periférica que, por meio de mediadores inflamatórios, diminui a expressão de proteínas de junção apertada na barreira hematoencefálica, possibilitando o extravasamento de citocinas pró-inflamatórias para o SNC, de modo a ativar células microgliais. Uma vez que essas células são ativadas, promovem degradação da região hipocampal, corroborando com o transtorno de humor (GE et al., 2022).

Outro aspecto a ser pontuado é como a ansiedade/depressão pode contribuir para recidiva da DII. Ao analisar a atividade das DII através dos índices: *Crohn's Disease Activity Index (CDAI)* ≥ 150 para DC e *Modified Truelove & Witts Activity Index (MTWAI)* ≥ 10 para CU, e ao comparar-se as duas definições de exacerbação, sendo elas AFFSST³ e FNCE⁴, a depressão foi um forte fator para excitação da doença ativa (JORDI et al., 2021).

³ AFFSST (doença ativa, exacerbação relatada pelo médico, fístula, estenose e nova terapia sistêmica)

⁴ FNCE (crise relatada pelo médico, não resposta à terapia, nova complicação ou manifestação extraintestinal)

O estudo conduzido por TANG et al. (2019) reforça essa tendência ao analisar humanos com depressão, resultando em forte expressão de óxido nítrico sintase induzível e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α) por macrófagos M1, piorando a inflamação intestinal. Recentemente foi postulado sobre o eixo cérebro-intestino-microbiota, seguindo com a investigação de como a disbiose pode agravar o curso clínico da DII (CRISTOFORI et al., 2021).

Ensaio clínico em modelos humanos e animais ratificam o eixo cérebro-intestino-microbiota, mostrando que a diminuição de espécies de bactérias características de ambientes intestinais aceleram a ruptura da barreira intestinal, provocando agravamento da colite (CHEN et al., 2021). Entretanto, não só a disbiose causa a piora clínica da DII, como também o estresse crônico induz colite espontânea, promovendo o aumento de patógenos e, sucessivamente, ativação intensa da MALT (GAO et al., 2018).

Tendo isso em vista, um teste terapêutico realizado com probióticos em pacientes com DII apresentou resultados satisfatórios no controle da disfunção intestinal (KATO-KATAOKA et al., 2016). Portanto, o uso de probióticos enquanto terapia complementar ao tratamento de DII pode ser efetivo no controle da colite por estresse, realizando um controle negativo de Lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, que poderiam agravar a inflamação vigente (YOO et al., 2022).

Diante do impacto na qualidade de vida, estresse e prejuízo social que os pacientes portadores de DII são acometidos, houve um aumento da vertente de novos tratamentos e associação de terapêuticas que tratem além da doença de base e suas comorbidades. Nesse cenário, é interessante ressaltar o uso de medicações psicotrópicas, psicoterapia, terapias alternativas e probióticos (YOO et al., 2022; VAN DEN BRINK et al. 2019; SCHOULTZ et al. 2015; MCCOMBIE et al., 2013).

As medicações psicotrópicas são uma classe de medicamentos que tem chamado atenção pela probabilidade de serem uma possível terapia concomitante ao tratamento tradicional ou pré-cirúrgico. A amitriptilina, por exemplo, é um medicamento da classe dos antidepressivos amplamente utilizado no tratamento de DII (MIKOCKA-WALUS et al., 2006).

Testes com modelos animais apontam significativa eficácia na redução da neuroinflamação, com impacto direto sobre a interleucina 10 (TAI et al., 2009). De

forma geral, embora os antidepressivos tricíclicos estejam em desuso para o tratamento de depressão devido aos elevados efeitos colaterais, esses e os ISRS foram protetores para doença de Crohn, enquanto mirtazapina, SNRI, ISRS, moduladores da serotonina e tricíclicos foram protetores para exacerbação da colite ulcerativa (FROLKIS et al., 2019).

No que tange às psicoterapias, a aplicação da Avaliação da Demanda de Tratamento Psicológico Adicional (ADAPT) mostra que os pacientes com DII necessitam de apoio psicológico mais do que em outras doenças autoimunes (GOODHAND, 2009; MIEHSLER, 2008). As psicoterapias interferem nas preocupações com a doença, ansiedade, melhoram o declínio das relações sociais e encurtam as crises agudas da DII (MCCOMBIE et al., 2013).

Nesse contexto, cerca de um terço dos pacientes cometidos com DC ou CU necessitam de apoio psicológico - no entanto essa demanda não é atendida, tampouco valorizada. Corroborando a importância da psicoterapia nesses pacientes, o ensaio clínico randomizado encontrou níveis séricos de PCR diminuídos em indivíduos submetidos a terapia comportamental em detrimento dos indivíduos com tratamentos usuais (VAN DEN BRINK et al. 2019).

Dando continuidade à comparação entre o grupo TCC⁵ e CAU⁶, não foi encontrada significância estatística no período de recidiva da doença. Contudo, já esperava-se tal resultado, levando em consideração a melhora clínica significativa dos sintomas psiquiátricos em ambos os grupos (STAPERSMA et al., 2018).

Por sua vez, as terapias alternativas se estendem desde terapia Cognitiva Baseada em Mindfulness (MBCT), até transplante de microbiota fecal. A melhora na depressão, traços de ansiedade clínica pós cirúrgica, indicam potencial ascensão na qualidade de vida dos pacientes com DII e queda na recidiva por pacientes tratados com MBCT (SCHOULTZ et al., 2015).

Por fim, pelo forte fator de correlação do eixo cérebro-intestino-microbiota com o curso da DII, o transplante de microbiota fecal, administração de metabólitos microbianos e probióticos, modificam vias importantes da fisiopatologia da DII,

⁵ Terapia cognitivo-comportamental

⁶ *Care as Usual* – cuidados usuais

desempenhando melhora significativa no tratamento da DII e as comorbidades psiquiátricas associadas.

10. CONCLUSÃO

O desenvolvimento do seguinte trabalho analisou a correlação bidirecional entre DII e ansiedade e depressão, especialmente a possibilidade da exacerbação dos sintomas clínicos tanto do processo inflamatório, quanto das comorbidades psiquiátricas associadas.

Esta revisão integrativa é essencial para elucidar a necessidade do acompanhamento psicossomático do paciente acometido, visando o olhar holístico sobre os mesmos. No estudo, através da análise da literatura vigente, foi demonstrada a falta de intervenções multidisciplinares no tangente à otimização do processo terapêutico envolvido, frente ao declínio da qualidade de vida e perda social dos indivíduos portadores de DII.

O objetivo geral do estudo foi atingido, uma vez que, através da análise da literatura, foi possível compreender a prevalência da ansiedade e depressão no processo de agudização da doença em pacientes com colite ulcerativa ou doença de Crohn. Estatisticamente, a prevalência de patologias psiquiátricas ligadas ao humor pode alcançar números próximos dos 50%.

Também foram atingidos os objetivos específicos, visto que no decorrer da revisão, além da prevalência, a frequência de pior prognóstico foi atribuída à depressão basal. Além disso, o advento de terapia não usual também se mostrara útil no controle da dor, reinserção social e adesão terapêutica do enfermo, consequentemente melhorando sua qualidade de vida.

Conclui-se, portanto, que é de suma importância a valorização dos sintomas dos transtornos do humor, classificando talvez como sintomas extraintestinais da doença inflamatória intestinal. Levanta-se até mesmo o questionamento do uso da medicação psicotrópica ou psicoterapia como abordagem de controle dos sintomas ansiosos no pré-operatório, pós-operatório e controle na remissão do processo inflamatório vigente.

A hipótese levantada foi teoricamente confirmada. Entretanto, faltam estudos mais robustos para melhor elucidar o aumento da recidiva da fase aguda da DII frente

a doenças do humor. Uma possibilidade a ser questionada é a melhor delimitação sobre o grau de atividade inflamatória, bem como distinção entre níveis de ansiedade e depressão, correlacionando desde distúrbios psiquiátricos como distímia até depressão maior, com níveis de marcadores inflamatórios.

É importante salientar que novas linhas de pesquisa pautadas no fator bidirecional da correção entre DII e sintomas psicossomáticos estão surgindo. Tal fato possibilita a investigação e análise dos dados relacionados a esse processo, visando, cada vez mais, abrandar suas repercussões.

Contudo, embora haja o crescimento de pesquisas na área da associação entre DII, ansiedade e depressão, faltam estudos bem delimitados, utilizando ferramentas de classificação consolidadas tanto na área da psiquiatria, quanto na gastroenterologia. Inclusive, uma das limitações deste estudo foi a quantidade de artigos pagos abordando os fatores associados a DII, que reprimiu os achados acerca do tema. Além disso, muitos dos artigos encontrados nas bases de dados não foram aceitos pelo crivo de qualidade para integrar essa revisão integrativa.

Além disso, mostra-se de importância considerável que os estudos elencados que utilizam modelos animais (por apresentarem resposta significativa para melhora do tratamento de DII) expandissem para modelos humanos, para posteriormente fomentar mudança no cenário usual de como é lidado com os indivíduos portadores de DII. Por fim, os achados de neuroimagem devem ser considerados como método de rastreamento de alterações importante no curso clínico extraintestinal da DII.

Ante ao exposto, a literatura selecionada e consultada reforçou a forte associação entre DII - suas formas mais frequentes de retocolite ulcerativa ou doença de Crohn -, ansiedade e depressão, bem como a piora clínica de caráter bidirecional. A dificuldade de traçar uma relação direta é devida a própria fisiopatologia da DII ser multifatorial, incluindo fatores idiopáticos de pior prognóstico.

Portanto, o presente trabalho conclui que, no que concerne aos fatores de bem estar, é unânime que os pacientes acometidos tem declínio na qualidade de vida, de modo que mais atenção deve ser dada a esse âmbito. Nessa perspectiva, resta óbvia a suma importância do trabalho interdisciplinar nas áreas da gastroenterologia, psiquiatria, se estendendo até a neurologia, para melhor rastreamento, prevenção e controle das exacerbações da DII.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, Bincy P.; AHMED, Tasneem; ALI, Tauseef. Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Current Therapeutic Approaches. **Gastrointestinal Pharmacology**, p. 115–146, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28233184/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

AGRANOFF, D.; SCHON, F. Are focal white matter lesions in patients with inflammatory bowel disease linked to multiple sclerosis? **The Lancet**, v. 346, n. 8968, p. 190–191, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7603262/>. Acesso em: 20 out. 2022.

AMERICAN. **APA**. <https://www.apa.org>. Disponível em: <https://www.apa.org/>. Acesso em: 12 out. 2022.

ANDUS, T.; ROTH, M.; KULLMANN, F.; *et al.* Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. **The Lancet**, v. 345, n. 8954, p. 897–898, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7707814/>. Acesso em: 15 out. 2022.

BARBERIO, BRIGIDA, *et al.* “Prevalence of Symptoms of Anxiety and Depression in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, vol. 0, no. 0, 12 Mar. 2021. 10.1016/S2468-1253(21)00014-5. Disponível em: [www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(21\)00014-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(21)00014-5/fulltext). Acesso em: 13 out. 2022.

BOGLIOLO, L.; GERALDO BRASILEIRO FILHO. **Patologia geral [de] Bogliolo**. 9^o. ed. Rio De Janeiro (Rj): Guanabara Koogan, 2016.

BONAZ, B. L.; BERNSTEIN, C. N. Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology**, v. 144, n. 1, p. 36–49, jan. 2013.

CHEN, Tuo; WANG, Rong; DUAN, Zhenglan; *et al.* Akkermansia muciniphila Protects Against Psychological Disorder-Induced Gut Microbiota-Mediated Colonic Mucosal Barrier Damage and Aggravation of Colitis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34722332/>. Acesso em: 12 out. 2022.

CRISTOFORI, Fernanda; DARGENIO, Vanessa Nadia; DARGENIO, Costantino; *et al.* Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33717063/>. Acesso em: 15 out. 2022.

Descritores em Ciências da Saúde: DeCS. *. ed. rev. e ampl. São Paulo: BIREME / OPAS / OMS, 2017. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org/>. Acesso em 22 de nov. 2021.

DSM-V (2014) Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Belo Horizonte, Ed. Artes Médicas.

ENRIQUE, L. et al. Los efectos conductuales modulados por las citocinas. **Artículo original Salud Mental**, v. 35, n. 5, p. 411–418, 2012.

FILIPOVIC, BRANISLAV R. “Psychiatric Comorbidity in the Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease.” **World Journal of Gastroenterology**, vol. 20, no. 13, 2014, p. 3552. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3974522/, 10.3748/wjg. Acesso em: 11 out. 2022.

FLYNN, Sean; EISENSTEIN, Samuel. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. **Surgical Clinics of North America**, v. 99, n. 6, p. 1051–1062, 2019.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31676047/>. Acesso em: 11 out. 2022.

GAO, Xinghua; CAO, Qiuhua; CHENG, Yan; *et al.* Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 13, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29531080/>. Acesso em: 12 out. 2022.

GE, LI, et al. “Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease: Psychoneuroimmunological Insights into Bidirectional Gut-Brain Communications.” **Frontiers in Immunology**, vol. 13, 2022, p. 1016578. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36275694/. Acesso em: 17 out. 2022.

GOODHAND, James R; WAHED, Mahmood; RAMPTON, David S. Management of stress in inflammatory bowel disease: a therapeutic option? **Expert Review of Gastroenterology & Hepatology**, v. 3, n. 6, p. 661–679, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19929586/>. Acesso em: 11 out. 2022.

GUAN, Q. **A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. Journal of Immunology Research**, 2019, 1–16 | 10.1155/2019/7247238. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886308/>. Acesso em: 6 dez. 2021.

HILLHOUSE, Todd M.; PORTER, Joseph H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. **Experimental and Clinical Psychopharmacology**, v. 23, n. 1, p. 1–21, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25643025/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

HOLMES, D. S. et al. Psicologia dos transtornos mentais. 2ª ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2011.

HOOD, Megan M.; JEDEL, Sharon. Mindfulness-Based Interventions in Inflammatory Bowel Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 4, p. 859–874, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173527/>. Acesso em: 11 out. 2022.

JORDI, SEBASTIAN BRUNO ULRICH, et al. “Depressive Symptoms Predict Clinical Recurrence of Inflammatory Bowel Disease.” **Inflammatory Bowel Diseases**, vol. 28, no. 4, 7 June 2021, pp. 560–571. Disponível em: academic.oup.com/ibdjournal/article-abstract/28/4/560/6294150?redirectedFrom=fulltext. Acesso em: 4 out. 2022.

KATO-KATAOKA, Akito; NISHIDA, Kensei; TAKADA, Mai; *et al.* Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Strain Shirota Preserves the Diversity of the Gut Microbiota and Relieves Abdominal Dysfunction in Healthy Medical Students Exposed to Academic Stress. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 82, n. 12, p. 3649–3658, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27208120/>. Acesso em: 20 out. 2022.

KHOR, Bernard; GARDET, Agnès; XAVIER, Ramnik J. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 474, n. 7351, p. 307–317, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677747/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

KOCHAR, Bharati; BARNES, Edward L; LONG, Millie; *et al.* **Depression Is Associated With More Aggressive Inflammatory Bowel Disease**. ResearchGate. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/321074665_Depression_Is_Associated_With_More_Aggressive_Inflammatory_Bowel_Disease. Acesso em: 19 out. 2022.

KUMAR, J. C. **Robbins & Cotran Pathologic Basis Of Disease**. 10. ed. S.L.: Elsevier - Health Science, 2020.

LEÃO, Andrea Mendes; GOMES, Ileana Pitombeira; FERREIRA, Marcelo José Monteiro; *et al.* Prevalência e Fatores Associados à Depressão e Ansiedade entre Estudantes Universitários da Área da Saúde de um Grande Centro Urbano do Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 42, n. 4, p. 55–65, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbem/a/kyYq35bwkZKHpKRTjyqjMYz/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 10 de out. 2022.

MACHADO DE SOUZA, M. et al. **Artigo Original Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal***. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/JSTpn6VNpbVNtFDjhNsTr9k/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 17 nov. 2021.

MCCOMBIE, Andrew M.; MULDER, Roger T.; GEARRY, Richard B. Psychotherapy for inflammatory bowel disease: A review and update. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 7, n. 12, p. 935–949, 2013. Disponível em:

<https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/7/12/935/445778>. Acesso em: 18 out. 2022.

MIKOCKA-WALUS, Antonina A; TURNBULL, Deborah A; MOULDING, Nicole T; *et al.* **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**, v. 2, n. 1, p. 24, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16984660/>. Acesso em: 16 out. 2022.

MIKOCKA-WALUS, Antonina; KNOWLES, Simon R.; KEEFER, Laurie; *et al.* Controversies Revisited. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 3, p. 752–762, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841224/>. Acesso em: 16 out. 2022.

NEUENDORF, Rachel; HARDING, Aubrey; STELLO, Noelle; *et al.* Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. **Journal of Psychosomatic Research**, v. 87, p. 70–80, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27411754/>. Acesso em: 20 out. 2022.

OLIVEIRA, F. M.; EMERICK, A. P. DO C.; SOARES, E. G. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, n. suppl 1, p. 1031–1037, jun. 2011.

OMS. **Depressão - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 19 out. 2022.

ROTHKIRCH, Marcus; TONN, Jonas; KÖHLER, Stephan; *et al.* Neural mechanisms of reinforcement learning in unmedicated patients with major depressive disorder. **Brain**, v. 140, n. 4, p. 1147–1157, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28334960/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

SAIRENJI, Tomoko; COLLINS, Kimberly L.; EVANS, David V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 44, n. 4, p. 673–692, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095454317301045?via%3DiHub>. Acesso em: 20 set. 2022.

SCHEID, R.; TEICH, N. Neurologic manifestations of ulcerative colitis. **European Journal of Neurology**, v. 14, n. 5, p. 483–493, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17437605/>. Acesso em: 20 out. 2022.

SCHOULTZ, MARIYANA, *et al.* “Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Inflammatory Bowel Disease Patients: Findings from an Exploratory Pilot Randomised Controlled Trial.” *Trials*, vol. 16, no. 1, 25 Aug. 2015. Disponível em: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549082/. Acesso em: 1 out. 2022.

SCHOULTZ, Mariyana; BEATTIE, Michelle; GORELY, Trish; *et al.* Assessment of causal link between psychological factors and symptom exacerbation in inflammatory bowel disease: a systematic review utilising Bradford Hill criteria and meta-analysis of

prospective cohort studies. **Systematic Reviews**, v. 9, n. 1, 2020. Disponível em: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-020-01426-2>. Acesso em: 11 nov. 2022.

SOBRADO, Carlos Walter ; SOBRADO, Lucas Faraco. MANAGEMENT OF ACUTE SEVERE ULCERATIVE COLITIS: A CLINICAL UPDATE. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 29, n. 3, p. 201–205, 2016.

Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abcd/a/RMZ3L5WhCF7p7BfKTxKqMVN/abstract/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 11 nov. 2021.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102- 106, Mar. 2010. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/eins/a/ZQTBkVJZqcWrTT34cXLjtBx/?lang=en>. Acesso em 11 nov. 2021.

SOUZA, Mardem Machado de; BELASCO, Angélica Gonçalves Silva ; AGUILAR-NASCIMENTO, José Eduardo de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 28, n. 3, p. 324–328, 2008. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbc/a/3RyDkHyczzZRbCTp9kKRbrh/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 28 nov. 2021.

STAPERSMA, Luuk; VAN DEN BRINK, Gertrude; VAN DER ENDE, Jan; *et al.* Effectiveness of Disease-Specific Cognitive Behavioral Therapy on Anxiety, Depression, and Quality of Life in Youth With Inflammatory Bowel Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Pediatric Psychology**, v. 43, n. 9, p. 967–980, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29850915/>. Acesso em: 11 out. 2022.

STASI, Cristina; ORLANDELLI, Ermes. Role of the Brain-Gut Axis in the Pathophysiology of Crohn's Disease. **Digestive Diseases**, v. 26, n. 2, p. 156–166, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18431066/>. Acesso em: 18 nov. 2021.

TAI, Yueh-Hua; TSAI, Ru-Yin; LIN, Shinn-Long; *et al.* Amitriptyline Suppresses Neuroinflammation-dependent Interleukin-10-p38 Mitogen-activated Protein Kinase-Heme Oxygenase-1 Signaling Pathway in Chronic Morphine-infused Rats. **Anesthesiology**, v. 110, n. 6, p. 1379–1389, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19417613/>. Acesso em: 19 out. 2022.

TANG, Yu; ZHAO, Li; LEI, Na; *et al.* Crohn's Disease Patients with Depression Exhibit Alterations in Monocyte/Macrophage Phenotype and Increased Proinflammatory Cytokine Production. **Digestive Diseases**, v. 38, n. 3, p. 211–221, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31216541/>. Acesso em: 19 out. 2022.

VAN DEN BRINK, Gertrude; STAPERSMA, Luuk; BOM, Anna Sophia; *et al.* Effect of Cognitive Behavioral Therapy on Clinical Disease Course in Adolescents and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease and Subclinical Anxiety and/or Depression: Results of a Randomized Trial. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 25, n. 12, p. 1945–1956, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31050763/>. Acesso em: 19 out. 2022.

YOO, Jong-Wook; SHIN, Yoon-Jung; MA, Xiaoyang; *et al.* The Alleviation of Gut Microbiota-Induced Depression and Colitis in Mice by Anti-Inflammatory Probiotics NK151, NK173, and NK175. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2080, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631220/>. Acesso em: 21 out. 2022.

APÊNDICE

APÊNDICE A - MODELO DE FICHAMENTO.

| | |
|------------------------|--|
| TÍTULO: | |
| REFERÊNCIA: | |
| PALAVRAS-CHAVE: | |
| OBJETIVOS: | |
| DELINEAMENTO: | |
| PARTICIPANTES: | |
| LOCAL: | |
| PRINCIPAIS RESULTADOS: | |
| INSTRUMENTOS: | |

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE B - MODELO DE COLETA DE DADOS.

| Nº | TÍTULO | AUTORES | LOCAL | ANO | PERIÓDICO |
|----|--------|---------|-------|-----|-----------|
|----|--------|---------|-------|-----|-----------|

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE C - MODELO DE COLETA DE DADOS.

| Nº | DELINEAMENTO | OBJETIVO | AMOSTRA | INSTRUMENTO |
|----|--------------|----------|---------|-------------|
|----|--------------|----------|---------|-------------|

Fonte: Elaborada pelo autor.

APÊNDICE D - MODELO DE COLETA DE DADOS.

Nº**RESULTADOS****CONCLUSÃO**

Fonte: Elaborada pelo autor.