

Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável

Influence of individual response to stress and psychiatric comorbidity in irritable bowel syndrome

Luana Medeiros Ribeiro¹, Natália Galdino Alves¹, Vilma Aparecida da Silva-Fonseca², Aline Silva de Aguiar Nemer³

¹ Nutricionista pela Escola de Nutrição (ENUT) da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP).

² Professora titular do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal Fluminense (UFF).

³ Professora adjunta do Departamento de Nutrição Clínica e Social (DENC/S), ENUT, UFOP.

Recebido: 10/5/2010 – Aceito: 30/8/2010

Resumo

Contexto: A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio clínico comum, porém ainda pouco compreendida, uma vez que o desenvolvimento dos seus sintomas está fortemente relacionado ao estresse, ansiedade e depressão. **Objetivos:** Revisar a literatura a fim de verificar se, de fato, existe influência do estresse e das comorbidades psiquiátricas no desenvolvimento, diagnóstico e tratamento para os portadores da SII. **Métodos:** A revisão foi realizada por meio de pesquisa na base de dados MedLine e Lilacs entre 1990 e 2009, usando-se as palavras-chave “estresse”, “comportamento”, “psiquiatria” e “síndrome do intestino irritável”. **Resultados:** Foram selecionados 38 artigos que relacionaram a síndrome do intestino irritável à reação individual ao estresse e comorbidade psiquiátrica, incluindo ansiedade e depressão. **Conclusão:** A reatividade do indivíduo ao estresse e os fatores psicossociais desempenham um papel etiológico importante, embora não determinante, podendo interferir no funcionamento intestinal mediante a alteração na motilidade ou espasmo, na diminuição ou aumento de secreção e, finalmente, na irritação. É necessário desenvolver uma metodologia para definir e medir a somatização para o auxílio no diagnóstico clínico e a inclusão dos fatores psicossociais relacionados ao desenvolvimento e persistência dos sintomas nos critérios diagnósticos para a SII.

Ribeiro LM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(2):77-83

Palavras-chave: Síndrome do cólon irritável, tratamento, estresse, comportamento.

Abstract

Background: The irritable bowel syndrome (IBS) is a common clinical disorder, however, still poorly understood since the development of symptoms is strongly related to stress, anxiety and depression. **Objectives:** To review the literature in order to determine whether, in fact, there is the influence of stress and psychiatric comorbidity in the development, diagnosis and treatment for patients with IBS. **Methods:** The review was conducted by searching the database MedLine and Lilacs from 1990 to 2009 using the keywords “stress”, “behavior”, “psychiatry” and “irritable bowel syndrome”. **Results:** Were selected 38 articles that related irritable bowel syndrome to the individual reaction to stress and psychiatric comorbidity, including anxiety and depression. **Discussion:** The reactivity of the individual to stress and psychosocial factors play an important etiologic role, although not conclusive, and may interfere with intestinal functioning by altering its motility or spasm, reduction or increase in secretion and, finally, in irritation. It is necessary to develop a methodology for defining and measuring somatization to aid in clinical diagnosis and the inclusion of psychosocial factors related to the development and persistence of symptoms in the diagnostic criteria for IBS.

Ribeiro LM, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2011;38(2):77-83

Keywords: Irritable bowel syndrome, treatment, stress, behavior.

Introdução

A síndrome do intestino irritável (SII) ou síndrome do cólon irritável (SCI) é um distúrbio gastrointestinal (GI) caracterizado por hábitos intestinais alterados (diarreia e/ou constipação), dor abdominal intermitente e outros sintomas gastrointestinais como inchaço e flatulência na ausência de anormalidades estruturais detectáveis no intestino. É um dos distúrbios mais comuns encontrados na prática clínica, porém um dos menos compreendidos¹.

A prevalência mundial da SII varia de 3% a 25%¹. Embora somente 30% dos pacientes procurem assistência médica, essa síndrome é responsável por aproximadamente 12% das consultas de assistência primária e 28% das consultas aos gastroenterologistas². Há maior procura das mulheres para o tratamento da síndrome, principalmente para tratar sintomas como disfagia, inchaço abdominal, constipação e incontinência fecal. Dentre os sintomas específicos, as mulheres são mais propensas a relatar constipação, enquanto os homens comumente relatam diarreia³. As dimensões continentais do Brasil dificultam estabelecer a prevalência nacional da SII, mas a Associação

Brasileira para o Estudo da Síndrome do Intestino Irritável relata a prevalência de cerca de 12%⁴, semelhante à prevalência americana, de 10% a 15%².

O diagnóstico da SII é clínico, já que não há qualquer substrato orgânico ou bioquímico que permita identificá-la. De acordo com os critérios de Roma I e II, a SII é um distúrbio funcional intestinal caracterizado por dor abdominal aliviada após a defecação, associada à alteração da frequência das evacuações e à distensão ou sensação de distensão gasosa do abdômen, de ocorrência contínua ou intermitente por, pelo menos, três meses. As alterações funcionais não são exclusivas do intestino grosso e ocorrem, também, no intestino delgado associando-se com frequência a distúrbios de todo o tubo digestivo⁵.

A disponibilidade de técnicas mais aprimoradas para estudar a motilidade colônica, gastrointestinal e a função sensorial visceral, aliada ao desenvolvimento de novos conceitos sobre a importância do cérebro na regulação da função intestinal, possibilitou progresso significativo em direção a uma melhor compreensão da patogenia da síndrome⁶. Porém, sintomas extraintestinais como cefaleias, so-

molência, mal-estar e comorbidades psiquiátricas, frequentemente encontrados em pacientes com SII, embora ainda não considerados nos critérios diagnósticos de Roma, sinalizam a importância da somatização na etiologia dessa doença⁷.

Por a SII possuir mecanismos fisiopatológicos desconhecidos envolvendo disfunção motora intestinal e alterações neuroendócrinas, este artigo objetiva revisar a literatura, a fim de verificar se, de fato, há influência do estresse e das comorbidades psiquiátricas no desenvolvimento, diagnóstico e tratamento para os portadores da SII.

Métodos

Realizou-se pesquisa, nas bases de dados MedLine e Lilacs, de artigos relacionando estresse e comorbidade psiquiátrica e a SII, entre 1990 e 2009. Utilizou-se o cruzamento das palavras-chave “estresse”, “comportamento” e “psiquiatria” com “síndrome do intestino irritável”, em português, e “stress”, “behaviour”, “psychiatric” e “irritable bowel syndrome”, em inglês. Foram selecionados 38 artigos que estudaram a associação entre a SII e a reação individual ao estresse e comorbidade psiquiátrica, incluindo ansiedade e depressão. Oito referências não se enquadraram no critério de inclusão, mas foram utilizadas para a descrição de conceitos, sintomas, etiologia e fisiopatologia referentes à SII.

Em seguida, procedeu-se à análise dos 38 artigos, agrupando-os em função das seguintes temáticas: influência do estresse e das comorbidades psiquiátricas no desenvolvimento da SII (30 artigos) e abordagem psiquiátrica e comportamental no tratamento da SII (8 artigos).

Foram considerados os artigos que referiam o estresse como um estado de tensão que causa ruptura no equilíbrio interno do organismo a partir de um quadro de distorções cognitivas e hiper-reatividade fisiológica perante as demandas psicossociais⁸.

Influência do estresse na fisiopatologia da SII

O envolvimento de fatores psicológicos na SII tem sido relatado na prática médica desde 1932⁹. Almy, de 1947 a 1951, foi um dos pioneiros a investigar os efeitos das emoções e das situações de estresse sobre as funções gastrointestinais de indivíduos saudáveis e pacientes com SII, encontrando divergências no ritmo de contração e perturbação da motilidade colônica com presença de dor, diarreia e/ou constipação nos pacientes com a síndrome¹⁰.

Apesar das evidências iniciais, os resultados que apontam para uma desordem específica da motilidade relacionada a fatores psicológicos ainda são divergentes na literatura atual, embora seja evidente que o estresse e a ansiedade desempenham importante papel no curso da doença.

Especialistas brasileiros consideram que os fatores emocionais não devem ser considerados como a causa da SII, mas sim como condições agravantes do quadro. Eles reconhecem também que indivíduos que apresentam a SII juntamente com o diagnóstico de depressão, pânico ou ansiedade, provavelmente, apresentarão a exacerbação dos sintomas intestinais nos períodos de desordem emocional e acrescentam que o tratamento da SII deve ser sintomático e orientado para a gravidade do quadro e perfil emocional do paciente¹¹.

O estresse é um importante fator relacionado ao aparecimento e à exacerbação das crises da SII, variando de 51% a 86,7% nos estudos que utilizaram instrumentos padronizados para avaliação da presença e da intensidade do estresse. Por isso, em 2008, um grupo internacional de especialistas reconheceu a influência do estresse na SII, comprovada em diversos estudos, e indicou a psicoterapia como intervenção para o controle do estresse em casos individuais¹².

Os estudos conduzidos que fundamentaram a recomendação internacional da importância da psicoterapia e controle do estresse para pacientes com SII foram realizados a fim de avaliar a presença de distúrbios emocionais (ansiedade e depressão) e identificar eventos estressantes da vida. Por exemplo, Magalhães¹³ investigou a presença

de alterações emocionais nos 12 meses que antecederam as primeiras manifestações sintomáticas de 30 pacientes com SII e 31 com retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), sendo comparados com um grupo controle de 30 indivíduos sem sintomas gastrointestinais. Os resultados obtidos demonstraram que o grupo SII apresentou mais distúrbios afetivo-emocionais, como depressão, ansiedade e somatização, do que os grupos RCUI e controle¹².

Levy *et al.*¹⁴ realizaram um estudo com 49 mulheres com (n = 26) e sem a SII (n = 23), mostrando que as pacientes com a síndrome, independentemente de estarem ou não em tratamento, apresentaram maiores níveis de estresse diário do que o grupo controle, que não possuía a síndrome.

A presença de estressores crônicos, como divórcio, dificuldades de relacionamento, doença grave (própria ou de outros), fracassos comerciais, dificuldades de habitação e demissões forçadas, inibe a melhora de pacientes com SII, enquanto a redução ou a ausência deles pode ser um pré-requisito para uma melhora significativa¹⁵.

Damião *et al.*¹⁶ observaram que a maioria (85%) dos pacientes com SII teve os sintomas coincidindo ou foram precedidos por problemas psicológicos como conflitos emocionais, grandes tensões e morte de parente. Os autores afirmam que problemas emocionais exacerbam os sintomas e demonstraram que esses pacientes apresentam sinais de ansiedade e depressão, são “poliqueixosos” e hipocôndricos, e muitos já passaram por vários especialistas, pois seus sintomas não melhoraram ou, principalmente, por acharem que são portadores de câncer. Assim, cerca de 50% a 90% dos pacientes com SII apresentam algum transtorno psiquiátrico, sendo bem conhecido que fatores psicológicos podem influenciar a percepção da dor e das funções gastrointestinais¹⁷.

Entretanto, resultados controversos são encontrados quando se avalia a presença de alteração histológica e mecânica do TGI influenciada pelo estresse emocional. Piche *et al.*¹⁸ demonstraram que não existe alteração macroscópica da mucosa colônica e na contagem de células inflamatórias na presença de fadiga ou depressão ao comparar uma população de pacientes com a SII, pacientes controles saudáveis e pacientes deprimidos ou fatigados sem a SII. Esses pesquisadores completaram que fatores psicológicos, por si só, não são potentes fatores desencadeantes da inflamação intestinal. Já Geeraerts *et al.*¹⁹ mostraram que a ansiedade leva a menor complacência gástrica e a sintomas gastrointestinais mais elevados, como sensação de plenitude e inchaço.

As alterações gastrointestinais da SII também interferem na qualidade de vida desses indivíduos, como demonstrado por Gralnek *et al.*²⁰. Esses autores realizaram um estudo com 877 pacientes utilizando o questionário de qualidade de vida *Medical Outcomes Survey* (SF-36), encontrando escores com significância estatística (p < 0,001) quanto ao impacto da SII na qualidade de vida dos portadores, ao comparar com uma amostra da população geral. De maneira geral, os escores médios dos pacientes no questionário quanto a capacidade funcional, aspectos emocionais e saúde mental, aspectos sociais, estado geral de saúde, dor, aspectos físicos e vitalidade indicaram um prejuízo na percepção de qualidade de vida dos portadores de SII. Quando os escores de pacientes com SII foram comparados com os de pacientes portadores de outras enteropatias (por exemplo: doença de Crohn e colite ulcerativa), foram observados índices piores de qualidade de vida referentes a aspectos físicos, dor, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental, para os portadores de SII, reforçando a associação da reação psicofisiológica com as doenças funcionais gastrintestinais.

Fisiopatologia e etiologia da SII

A fisiopatologia e a etiologia da SII não são ainda totalmente compreendidas, mas acredita-se que sejam multifatoriais (Quadro 1). As diversas manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes tornam pouco provável que um único mecanismo seja o responsável pela síndrome; provavelmente, estão implicados transtornos da função intestinal acompanhados de reações diferenciadas ao estresse e comorbidades psiquiátricas.

As atividades motoras, sensoriais e autonômicas do trato digestivo são moduladas continuamente por centros neurais superiores do SNC. Informações exteriores ou cognitivas reconhecidas pelas conexões neurais do trato digestivo com o SNC também são capazes de controlar e alterar a secreção, a motilidade e as sensações digestivas, alterando, assim, a função do trato gastrointestinal². Deve-se considerar a influência de fatores desencadeantes no desenvolvimento dos sintomas, entre eles estão: ocorrência de mudanças; conflitos no trabalho; dificuldades econômicas ou de relações pessoais; consumo de certos alimentos; ingestão de fármacos; abuso de substâncias psicoativas; fatores hormonais; transtornos psiquiátricos como ansiedade generalizada, pânico e depressão e características de personalidade como autoexigência, frustração, baixa autoestima, necessidade de aprovação social e rigidez para o cumprimento de normas sociais²¹.

Mayer²² descreveu o conceito multifatorial envolvendo fatores fisiológicos, afetivos, cognitivos e comportamentais na etiologia da SII. Embora todos os fatores estejam interconectados, o autor enfatiza a importância de cada um deles na resposta individual para o desenvolvimento da SII. Nessa descrição multifatorial, os mecanismos cognitivos estão relacionados ao estilo de vida adotado e às crenças sobre a doença e o tratamento; os fatores comportamentais estão relacionados aos estressores ambientais e eventos vitais; já os fatores emocionais estão relacionados aos sintomas de ansiedade e depressão e aos transtornos psiquiátricos de ansiedade e humor, em especial a ansiedade generalizada e a depressão grave; e os fatores fisiológicos estão relacionados a modulação da dor, regulação autonômica da motilidade intestinal e resposta neuroendócrina.

Em pacientes com SII, frequentemente são percebidas comorbidades intestinais e extraintestinais (palpitações cardíacas, distúrbios do sono e fadiga crônica) como somatização altamente correlacionada a fatores psicossociais como neuroticismo, ansiedade, depressão e mau enfrentamento da vida^{9,23}. No Brasil, 64% dos pacientes com doenças gastrointestinais (doença de Crohn, retocolite ulcerativa, SII e outras), atendidos no Hospital São Paulo – Universidade Federal de São Paulo, apresentavam sintomas depressivos; 86%, sintomas ansiosos; e 89%, sintomas clínicos de estresse e piora significativa na avaliação da qualidade de vida⁹. Vandvik *et al.*²⁴ confirmaram essa correlação entre a incidência de comorbidades somáticas e altos níveis de transtornos do humor, ansiedade, eventos adversos da vida, redução da qualidade de vida e maior procura por cuidados de saúde, mostrando a estrutura multifatorial no desenvolvimento da doença.

Quadro 1. Fisiopatologia da síndrome do intestino irritável

A. Anormalidades motoras do trato gastrointestinal na síndrome do intestino irritável
1. Atividade motora colônica anormal (com e sem estímulo)
2. Atividade motora do intestino delgado anormal (com e sem estímulo)
3. Atividade motora alterada em outros sítios (p. ex., esôfago, estômago, vesícula biliar, esfíncter de Oddi, bexiga e vias aéreas)
B. Anormalidade na sensibilidade visceral
1. Sensibilidade aumentada em condições basais
2. Sensibilidade aumentada sob estímulo
C. Fatores relacionados ao sistema nervoso central (SNC)
1. Disfunção do SNC
2. Aspectos psicológicos
3. Papel do estresse
D. Papel das infecções intestinais
E. Papel da intolerância alimentar (p. ex., intolerância à lactose)
F. Atividade neuro-humoral alterada
G. Características fecais (p. ex., excesso de sais biliares e de butirato, alterações da flora intestinal)

Fonte: Damião *et al.*¹⁶

As comorbidades psiquiátricas são consideradas no diagnóstico da SII?

Para a compreensão atual da SII, utiliza-se abordagem multifatorial que inclui distúrbios motores, aumento da sensibilidade visceral,

alterações da regulação das conexões do sistema nervoso central com o sistema nervoso entérico, eventos socioculturais e influências psicossociais. Esses fatores modulam a percepção dos sintomas e devem ser considerados na avaliação clínica da SII⁹.

Estudos recentes demonstram que não há necessidade de realizar vários exames para o diagnóstico da síndrome. Pacientes com sintomas típicos e que não apresentam sinais de alarme (emagrecimento, anemia, enterorragia, febre recorrente, mudança do calibre das fezes, massa palpável, história familiar de câncer de cólon) não necessitam realizar vários exames para diagnosticar a síndrome. Por ser uma doença funcional do trato gastrointestinal, recorrente sem alterações orgânicas e bioquímicas que as expliquem, é necessário realizar história clínica e exame físico minuciosos, pois a anamnese bem conduzida servirá como guia para inclusão ou exclusão do diagnóstico da SII e a seleção dos pacientes que deverão ser investigados, além de contribuir para a melhor terapêutica a ser prescrita².

O conceito de doença funcional do trato gastrointestinal difundiu-se a partir de 1988, após o encontro internacional de gastroenterologistas em Roma, onde criaram normas para o diagnóstico dessas afecções gastrointestinais, conhecidas como critérios de Roma, que estão em sua terceira edição. Resumidamente, o critério de Roma III²⁵ para o diagnóstico da SII contempla a presença de desconforto por pelo menos três meses (com início há, pelo menos, seis meses) de dor abdominal recorrente ou dor associada a dois ou mais dos seguintes sintomas: alívio com a evacuação; início dos sintomas associado à alteração na frequência das evacuações; início da dor associado com alteração do formato (aparência e/ou consistência) das fezes. Para o diagnóstico da SII, deve estar ausente evidência de processo inflamatório, neoplásico e/ou alterações anatômicas e metabólicas que possam explicar as manifestações sintomáticas.

De acordo com os critérios de Roma, o diagnóstico de doença orgânica exclui a possibilidade de haver SII. Assim, doenças inflamatórias intestinais, ou seja, doenças orgânicas, não estão estritamente relacionadas com a SII. Apesar disso, portadores de doença de Crohn e retocolite ulcerativa têm longas remissões sem quaisquer sinais de inflamação ativa, como aumento de marcadores inflamatórios, sangue ou muco nas fezes, e podem apresentar alteração da função gastrointestinal acompanhada por redução do bem-estar e níveis elevados de ansiedade e depressão, o que pode confundir o diagnóstico²⁶.

Embora a SII não seja considerada, de acordo com o DSM-IV, uma doença psicossomática, ela é normalmente relacionada à ansiedade, depressão e estresse. Destaca-se que a falta de sinais objetivos estabelecidos ou achados laboratoriais específicos ainda não permite o estabelecimento de normas para melhor compreensão dessa síndrome e dos quadros psicopatológicos associados²⁷.

Apesar das evidências, a influência das comorbidades psiquiátricas e do estresse nos sintomas apresentados pelos pacientes com SII ainda não foi incluída nos critérios diagnósticos disponíveis em Roma I, II e III. É importante considerar os fatores psicossociais como preditivos da severidade dos sintomas, devendo ser considerados na clínica e nas futuras atualizações dos critérios diagnósticos²⁸.

Abordagem psiquiátrica e comportamental no tratamento da SII

O tratamento da SII deve basear-se na natureza e gravidade dos sintomas, no grau de perturbação fisiológica e comprometimento funcional e nas características das alterações psicossociais. A estratégia terapêutica atual vai depender da natureza e intensidade dos sintomas, do grau de comprometimento funcional e de fatores psicossociais envolvidos. Desse modo, a maneira mais adequada de tratar o paciente é por meio de abordagem ampla e integral, individualizada, tentando identificar os fatores desencadeantes ou agravantes da sintomatologia, inerentes a cada paciente². O encaminhamento ao psiquiatra não deve ser retardado nos casos indicados¹⁵.

A interface entre a psiquiatria e a SII é bem estabelecida, com a comorbidade psiquiátrica atingindo 20% a 60% dos pacientes²⁹. Cerca de 50% a 90% dos indivíduos que seguem o tratamento para a SII possuem uma ou mais das seguintes doenças psiquiátricas:

depressão maior, ansiedade generalizada, síndrome do pânico, fobia social, somatização e estresse pós-traumático. A presença da desordem psiquiátrica aumenta a probabilidade de o paciente com SII seguir o tratamento³⁰.

O manejo psiquiátrico da SII torna-se mais efetivo quando há colaboração entre profissionais de saúde mental e gastroenterologistas. O tratamento psiquiátrico inclui o uso de farmacoterapia como antidepressivos e ansiolíticos, psicoterapia e atenção aos estressores psicossociais, mostrando adequada eficácia na redução dos sintomas da SII³⁰.

A terapêutica farmacológica de modulação das aminas biológicas (serotonina, norepinefrina, dopamina) pode ser mais efetiva para essas desordens. A serotonina, um importante neurotransmissor do sistema nervoso central e entérico, modifica a motilidade do trato gastrointestinal. O reconhecimento da importância da serotonina na motilidade digestiva tem despertado interesse no uso de agentes que modificam a transmissão serotoninérgica nas síndromes com dores viscerais.

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina são comumente usados na prática clínica no tratamento da depressão e da ansiedade. As novas gerações de antidepressivos podem fornecer melhor compreensão da fisiopatologia e interação cérebro-trato gastrointestinal e sua relação com as desordens funcionais intestinais, fornecendo novas intervenções terapêuticas³⁰. Mine *et al.*³² observaram que a principal comorbidade psiquiátrica relacionada ao curso clínico dos pacientes com SII foi a depressão maior, especialmente quando há predomínio de diarreia, sendo esses pacientes beneficiados quando efetivamente tratados com antidepressivo e psicoterapia breve.

Marks *et al.*³³ avaliaram, por meio de estudo duplo-cego com pacientes com SII com ou sem diagnóstico de depressão e ansiedade, o efeito de doses de paroxetina entre 12,5 e 50 mg/dia comparadas ao placebo (36 pacientes). Os autores observaram que as comorbidades psiquiátricas de depressão e ansiedade não foram associadas com a resposta dos sintomas de SII à paroxetina, porém relataram baixo poder estatístico do estudo, enfatizando a necessidade de mais pesquisas avaliando o papel dos inibidores da recaptação de serotonina no tratamento da SII. Já Masand *et al.*³⁴ observaram, em estudo piloto com 20 pacientes, que a paroxetina (20 a 40 mg/dia) foi eficiente no alívio da dor abdominal e na frequência dessas dores.

O ponto central da abordagem psicológica é fazer com que o paciente reconheça a sua disfunção e os fatores que a desencadeiam e aprenda a lidar com eles. A maioria dos estudos corrobora o tratamento psicológico na redução do estresse, ansiedade e depressão e, em muitos casos, no alívio da dor e do desconforto abdominal associado à SII, porém ainda não são conhecidos os mecanismos da melhora dos sintomas pelo tratamento psicológico. Para isso, as intervenções psicológicas mais estudadas no tratamento da SII são o controle do relaxamento e do estresse, a terapia cognitivo-comportamental, a hipnoterapia e a psicoterapia psicodinâmica ou interpessoal².

A hipótese é que o tratamento psicológico alivia o estresse como causa e consequência da SII. Assim, o tratamento psicológico pode melhorar o estresse que leva ao sintoma da SII e pode melhorar os sintomas da SII diminuindo o nível de estresse³⁵. Lackner *et al.*³⁵ testaram essa hipótese do estresse como causa e/ou consequência da SII para entender como o tratamento psicológico melhora os sintomas da SII influenciados pelo estresse. Os autores mostraram que a melhora dos sintomas dos pacientes com SII não dependeu da mudança do nível de estresse psicológico, mas sim da melhora da qualidade de vida.

Os agentes farmacológicos de ação central, como antidepressivos e a psicoterapia, são tratamentos em destaque utilizados para alcançar alívio dos sintomas extragastrointestinais, incluindo ansiedade e depressão, que requerem maior atenção^{36,37}. Creed *et al.*^{37,38} observaram, em ensaio clínico, que a psicoterapia interpessoal e o antidepressivo promoveram melhora no estado de saúde de pacientes com SII grave³⁸.

Eriksson *et al.*³⁹ mostraram o efeito da terapia de sensibilização corporal, por 24 semanas, em pacientes com SII, sobre os sintomas gastrintestinais e psicológicos, função corporal e tensão, bem como

nos níveis de cortisol na saliva. Os autores relataram alívio não só dos sintomas gastrintestinais, mas também de sintomas psicológicos, bem como a melhoria da consciência corporal e da tensão nos doentes com SII. Houve redução da dor abdominal e em outras partes do corpo. Os grupos foram reexaminados durante os seis meses de seguimento, mostrando alívio de sintomas psicológicos e gastrointestinais. O cortisol salivar durante o dia foi normalizado, apoiando a ideia de que a terapia de consciência corporal pode reduzir marcadores de estresse bioquímicos.

A terapia cognitivo-comportamental tem como foco as cognições, emoções e comportamentos dos sintomas e sinais da SII, uma vez que as crenças pessoais alteram tanto a percepção quanto a manifestação das respostas viscerais. Entre as estratégias utilizadas estão: treino de habilidades sociais/assertividade, representação de papéis (*role-play*), imaginação guiada, tarefas comportamentais, automonitoração (por exemplo: diários, escala Likert), reestruturação cognitiva, distração e dessensibilização sistemática/exposição gradual⁹. Blanchard *et al.*⁴⁰ observaram, ao final de terapia cognitivo-comportamental aplicada a pequenos grupos, que 125 pacientes melhoraram os sintomas gastrintestinais de dor e diarreia/constipação, o estresse e a qualidade de vida.

De acordo com os resultados apresentados por Ford *et al.*³, os efeitos das terapias psicológicas comparados aos de um tratamento médico convencional promoveram a melhora dos sintomas da SII em 118 dos 279 (42,3%) pacientes submetidos à terapia cognitivo-comportamental, comparados a 130 dos 212 (61,3%) pacientes submetidos ao controle terapêutico ou atendimento médico.

Discussão

A SII é uma doença altamente prevalente, mas a respeito da sua fisiopatologia ainda não existe um agente etiológico claro e bem estabelecido para caracterizá-la. Fatores culturais e decorrentes de hábitos alimentares têm sido isolados como sugestões de agentes etiológicos. Hiperalgesia visceral e fatores psicológicos têm sido elementos associados ao conjunto de dados clínicos da síndrome, sem que, no entanto, seja possível destacar um elemento marcador. Inúmeras teorias, complexas investigações e conclusões fazem com que a SII seja vista como um conjunto heterogêneo de desordens com sintomas parecidos, mas de diferentes etiologias³⁰.

Dados da população geral confirmam a forte associação entre sintomas gastrintestinais, ansiedade e depressão. O'Malley *et al.*⁴¹ observaram transtorno psiquiátrico em 60% dos pacientes com queixa gastrintestinal que realizaram endoscopia digestiva alta. Outros achados são consistentes ao relacionar maiores taxas de depressão e ansiedade com o comprometimento da qualidade de vida de pacientes com distúrbios funcionais gastrintestinais. Apesar das constatações de que os sintomas gastrintestinais aparecem como um indicador significativo para a presença dessas psicopatologias, ainda há um limitado conhecimento sobre essa associação. Dada a dificuldade do reconhecimento de problemas psiquiátricos no atendimento primário e de que a ansiedade e a depressão frequentemente não são reconhecidas³⁸, o conhecimento da coocorrência desses sintomas é importante para direcionar o tratamento⁴². Estudos já citados anteriormente que evidenciaram a influência do estresse e das comorbidades psiquiátricas por meio de questionários específicos ou do tratamento psicofarmacológico e/ou psicoterápico estão resumidos na tabela 1.

A relação entre os sintomas gastrintestinais e a prevalência de ansiedade e depressão também foi avaliada mediante a aplicação do questionário *Patient Health Questionnaire* (PHQ) por Mussell *et al.*⁴³ No questionário, foram incluídas perguntas relativas a visita ao médico, sintomas somáticos (dores gástricas, obstipação, intestino solto ou diarreia, náuseas, gases e indigestão) e ocorrência de depressão e ansiedade. Os resultados mostraram que os pacientes com sintomas gastrintestinais apresentaram maior risco de desenvolver ansiedade, sendo os sintomas de obstipação, intestino solto ou diarreia duas vezes mais associados com transtornos de ansiedade generalizada, síndrome do pânico, ou ansiedade social.

Tabela 1. Estudos que avaliaram a relação do estresse e comorbidade psiquiátrica no desenvolvimento e tratamento da síndrome do intestino irritável

Autor, ano	Objetivos	Desenho do estudo	Resultados
Eriksson <i>et al.</i> , 2007 ³⁹	Determinar o efeito da terapia de sensibilização corporal em pacientes com SII	Randomizado. Transversal Pacientes com SII (diagnosticado por seus médicos): 18 ♀ e 3 ♂ Grupo controle saudável: 18 ♀ e 3 ♂ Terapia de sensibilização corporal por 24 semanas. Avaliação psicoterapêutica no início e após 12 e 24 semanas de terapia Medida de cortisol salivar dos dois grupos	Pacientes com SII: > pontuação para tensão corporal, sintomas gastrointestinais e psicológicos e marcador bioquímico para estresse do que os controles. A terapia de sensibilização corporal em 24 semanas melhorou esses parâmetros. Os pacientes tiveram alívio dos sintomas somáticos e depressivos. Terapia de sensibilização corporal pode reduzir marcadores de estresse bioquímico (cortisol salivar)
Bennett <i>et al.</i> , 1998 ¹⁵	Avaliar padrões de mudança e intensidade de estressores nos pacientes com SII	Longitudinal. 117 pacientes com SII (31 ♂ e 86 ♀) Presença de estressores crônicos (p. ex.: divórcio, doença grave etc.) avaliada no início, após seis meses e após 16 meses e comparada a mudança ou não nos sintomas da SII Questionários para avaliar personalidade e ansiedade apenas no início; escala de depressão foi aplicada no início e após 16 meses	Pacientes não expostos a estressores crônicos durante os 16 meses de acompanhamento melhoraram clinicamente em até 50%. Altos níveis de estresse crônico reduziram significativamente a probabilidade de qualquer melhoria na intensidade dos sintomas ao longo dos 16 meses. A presença de um estressor crônico altamente ameaçador inibe a melhoria, enquanto a sua redução ou ausência pode ser um pré-requisito para uma melhora significativa
Koloskia <i>et al.</i> , 2006 ²³	Determinar os fatores psicossociais e psiquiátricos importantes na SII e dispepsia	Populacional. 207 participantes com SII (n = 156) ou dispepsia inexplicada (n = 51). Consultores (n = 103): procurou atendimento médico para os sintomas gastrointestinais, pelo menos uma vez nos 12 meses anteriores. Não consultores (n = 104): não procurou atendimento médico nos últimos 12 meses. Controles (n = 100) não relataram dor abdominal. Variáveis psicossociais foram avaliadas mediante entrevistas estruturadas e validadas as medidas de autorrelato	Os diagnósticos psiquiátricos, neuroticismo e presença de evento estressante foram significativamente associados com diagnóstico de SII e dispepsia. Apenas a somatização (<i>odds ratio</i> = 5,28, intervalo de confiança 95% 1,57-17,68) foi associada com a SII. Os fatores psicossociais não foram diferentes entre consultores e não consultores. A somatização foi altamente correlacionada com vários fatores psicossociais, incluindo neuroticismo, ansiedade, depressão, reação de controle de comportamento e mau enfrentamento estilos e provavelmente desempenha um papel fundamental na explicação da SII
Vinaccia <i>et al.</i> , 2005 ²¹	Avaliar a qualidade de vida, ansiedade e depressão em pessoas diagnosticadas com SII	73 pacientes (63 ♀ e 10 ♂) Questionário de qualidade de vida SF-36 e a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar	Não se observou prejuízo na qualidade de vida desses pacientes. A ansiedade e a depressão se correlacionaram de maneira inversa e significativa com as dimensões de vitalidade (-0,50) e saúde mental (-0,61). Importância em considerar os fatores psicológicos sobre a percepção da qualidade de vida dos pacientes com SII, não só pelas pontuações obtidas nessas escalas, mas pela correlação entre elas, que consolidam um padrão de qualidade de vida particularmente associado a fatores cognitivos, emocionais e sociais
Levy <i>et al.</i> , 1997 ¹⁴	Examinar a relação entre o estresse diário e sintomas gastrointestinais em mulheres com e sem SII	75 mulheres: 26 com SII, 23 com sintomas gastrointestinais, mas sem SII, e 26 controles Preenchimento do Diário de Saúde Diário incluindo avaliação de sintomas gastrointestinais e de estresse durante dois ciclos menstruais. O <i>Life Event Survey</i> (LES) foi usado como uma medida retrospectiva de autorrelato de estresse	Houve maior média de sintomas gastrointestinais e estresse nas mulheres com SII e nas sem SII em relação às controles, mas não houve diferenças nas pontuações do grupo com relação ao LES. Houve relação significativa e positiva entre estresse diário e sintomas gastrointestinais tanto nas pacientes com SII quanto nas sem SII. O ciclo menstrual não interferiu nos resultados
Mussell <i>et al.</i> , 2008 ⁴³	Investigar a prevalência de sintomas gastrointestinais nos cuidados primários e sua associação com depressão e ansiedade	Transversal. 2.091 pacientes de 15 clínicas de atendimento primário. Selecionados aleatoriamente 965 pacientes, submetidos a uma entrevista por telefone (Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV). Pacientes responderam ao <i>Health Questionnaire</i> (PHQ-15) e a uma escala de transtorno de ansiedade generalizada (GAD-7) e de depressão (PHQ-8)	18% dos pacientes relataram incômodo por pelo menos um sintoma GI nas últimas 4 semanas. A prevalência de depressão grave (escore PHQ-8 ≥ 15) foi quase 5 vezes maior em pacientes com sintomas gastrointestinais quando comparados a pacientes sem esses sintomas. A prevalência de ansiedade generalizada grave (TAG ≥ 15-7) foi quase quatro vezes maior nos pacientes com sintomas GI. Para cada sintoma GI adicional, houve aumento nos níveis de ansiedade e depressão reportados. Os sintomas GI aparecem como indicador significativo para a presença de ansiedade e depressão
Creed <i>et al.</i> , 2008 ³⁷	Avaliar a relação entre somatização e SII grave	Randomizado controlado. 257 pacientes com SII grave foram divididos em quartis de acordo com a pontuação de somatização. Receberam, por 3 meses, psicoterapia ou 20 mg de antidepressivo (paroxetina) ou tratamento convencional. Os questionários foram realizados um ano após o tratamento	Pacientes no quartil com maior pontuação de somatização apresentaram SII grave e transtornos psiquiátricos simultâneos. Um ano após o tratamento, os pacientes que receberam a psicoterapia ou antidepressivos melhoraram seu estado de saúde comparados com aqueles que receberam cuidados usuais



Autor, ano	Objetivos	Desenho do estudo	Resultados
Creed <i>et al.</i> , 2003 ³⁸	Avaliar custo-benefício da psicoterapia e antidepressivos em pacientes com SII	257 pacientes com SII grave (randomizados por grupo) receberam 8 sessões de psicoterapia individual (n = 85), 20 mg de paroxetina (n = 86) ou cuidado de rotina pelo gastroenterologista. Medidas de dor abdominal, qualidade de vida (SF-36) e custo foram avaliados após 3 meses e 1 ano de tratamento	Psicoterapia e paroxetina melhoraram aspectos físicos e qualidade de vida em comparação ao tratamento usual. Psicoterapia foi associada à redução do custo em tratamento em comparação ao tratamento usual: psic. (\$ 976); parox. (\$ 1252) e usual (\$ 1663). Para pacientes com SII grave, a psicoterapia e a paroxetina melhoram a qualidade de vida sem custos adicionais
Masand <i>et al.</i> , 2002 ³⁴	Examinar efeito de inibidor de recaptação de serotonina (paroxetina) em pacientes com SII	20 pacientes (13 ♀ e 7 ♂) receberam 20 mg/dia de paroxetina pela manhã por 12 semanas. Para aqueles com resposta parcial às 20 mg/dia, aumentou-se a dosagem para 40 mg/dia após 4 semanas. Pacientes monitorados diariamente por telefone quanto aos sintomas abdominais e estresse	65% dos pacientes ↓ da dor abdominal. 55% dos pacientes ↓ na frequência das dores abdominais. ↓ constipação (69%) e diarreia (57%). Escala <i>Clinical Global Impressions</i> : 47% dos pacientes apresentaram melhora dos sintomas. Paroxetina muito eficiente no alívio da dor abdominal associada aos sintomas da SII
Marks <i>et al.</i> , 2008 ³³	Investigar se depressão e/ou ansiedade está associada à resposta ao tratamento com paroxetina entre pacientes com SII	Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado 72 pacientes com SII receberam paroxetina (12,5 a 50 mg/dia) ou placebo por 12 semanas. Avaliação depressão, ansiedade e estresse: Inventário Beck de Depressão e Inventário Beck de Ansiedade e Escala de Estresse Percebido. <i>Compositive Pain Score</i>	Resposta ao tratamento definida como ≥ 25% na redução da pontuação no <i>Compositive Pain Score</i> (CPS) não foi associada com história de depressão e/ou ansiedade e droga utilizada. Após 12 semanas: ↓ na severidade das medições em cada grupo com paroxetina, mas não houve diferença significativa entre os sujeitos com e sem história de depressão e ansiedade. História de depressão e/ou ansiedade não foi associada com resposta da SII à paroxetina. Autores afirmam que a conclusão foi limitada devido ao baixo poder estatístico do estudo

Apesar de uma das limitações desse estudo ter sido não permitir interpretações sobre causa e efeito, uma vez que sintomas gastrointestinais podem preceder a ansiedade e a depressão, e vice-versa, a ansiedade e a depressão poderiam ocasionar sintomas gastrointestinais; este instrumento pode ser útil na investigação dos fatores envolvidos na presença dos sintomas gastrointestinais referentes à SII de determinado paciente. Entretanto, ainda há necessidade de estudos futuros incluindo fatores neurobiológicos e genéticos, para melhor compreensão da relação entre sintomas gastrointestinais e ansiedade e depressão⁴⁴.

O tratamento psicológico que reduz o nível de estresse frequentemente reduz a gravidade das queixas intestinais ou dos sintomas relacionados à SII e se torna a terapêutica eficaz para um substancial número de pacientes em que o tratamento convencional não foi suficiente para melhorar o sofrimento crônico⁴⁵. Dessa forma, sugere-se que o diagnóstico e o tratamento são mais eficazes quando abordados a partir de uma base biopsicossocial⁴⁵.

Entretanto, o presente artigo demonstra que, apesar de ser uma doença somática severa, a SII ainda é negligenciada pelos psiquiatras. Algumas críticas à prática psiquiátrica nas doenças somáticas foram descritas por Bass *et al.*²⁷. Os autores descrevem que as doenças somáticas comuns relacionadas ao estresse (por exemplo: fadiga muscular e dores gastrointestinais) são consideradas como “transtorno somatoforme indiferenciado”, sendo marginalizadas quanto ao diagnóstico psiquiátrico específico. Outro problema é que os pacientes não procuram atendimento psiquiátrico. Por terem sintomas físicos, a avaliação psicológica e psiquiátrica não é prioridade desses pacientes²⁷.

Diante das limitações ainda existentes quanto à abordagem psiquiátrica do paciente com SII, é necessária a sensibilização para o atendimento desses pacientes desde a graduação, enfocando o currículo médico para o impacto dos fatores psicológicos na saúde e na doença.

Para o diagnóstico da SII, é necessário o domínio da aplicação correta dos critérios diagnósticos para a exclusão de outras doenças de base orgânica, mas clinicamente semelhantes. Os fatores emocionais deverão ser considerados como agravantes do quadro, em que o diagnóstico de depressão, pânico ou ansiedade em indivíduo com SII indica que este poderá ter seus sintomas exacerbados nos períodos de desordem emocional. O tratamento da SII deve ser

sintomático e orientado para os sintomas apresentados e o perfil emocional do paciente.

Os critérios de Roma empregam sintomas relacionados ao trato gastrointestinal e não incluem sintomas somáticos (fadiga, cefaleia, sonolência e mal-estar), comumente relatados por pacientes com SII e outras doenças gastrointestinais funcionais. Esses critérios ainda são extremamente específicos e centrados na dor e desconforto abdominal e alterações do hábito intestinal⁷. Os fatores psicossociais relacionados à severidade dos sintomas da SII devem ser considerados na clínica e nas futuras atualizações dos critérios diagnósticos.

Embora a qualidade de vida dos indivíduos portadores de SII seja determinada por fatores intestinais e psicossociais, estes últimos parecem ter impacto mais acentuado, devendo ser considerados na interpretação da etiologia dos sintomas da SII. Assim, a melhoria da qualidade de vida deve ser objetivo dos cuidados médicos e psicológicos para esses pacientes⁴⁶.

Conclusão

Os fatores psicológicos desempenham um papel etiológico comum em que a somatização e a depressão explicam parte das comorbidades relacionadas à SII. Conflitos emocionais conscientes e inconscientes podem refletir no funcionamento intestinal por meio da alteração na motilidade ou espasmo, na diminuição ou aumento de secreção e, finalmente, na irritação. Esses fatos concorrem para explicar a origem emocional de certas enteropatias.

O desafio para o futuro será o de desenvolver uma metodologia que possa, satisfatoriamente, definir e medir a somatização, para o auxílio no diagnóstico clínico e a inclusão dos fatores psicossociais relacionados ao desenvolvimento e persistência dos sintomas nos critérios diagnósticos para a SII.

Referências

1. Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34:189-204.
2. Passos MCF. Síndrome do intestino irritável: ênfase ao tratamento. *J Bras Gastroenterol.* 2006;6(1):12-8.
3. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld OS, Quigley EMM, Moayyedi P. Irritable bowel syndrome efficacy of antidepressants and psychological therapies

- in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2009;58:367-78.
4. Haddad MT, Quilici FA, Francesconi CF, Passos MCF, Miszputen SJ. Síndrome do intestino irritável: uma visão integrada ao Roma III. 2. ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008, p. 132.
 5. Haddad MT. Síndrome do intestino irritável. In: Dani R. Gastroenterologia essencial. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006, p. 416.
 6. Owyang C. Síndrome do cólon irritável. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison Medicina Interna. Rio de Janeiro: Editora McGraw-Hill; 2002, p. 1.793.
 7. Alpers DH. Multidimensionality of symptom complexes in irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *J Psychosom Res*. 2008;64:567-72.
 8. Lipp MEN. Estresse emocional: a contribuição de estressores internos e externos. *Rev Psiquiatr. 2001;28(6):347-9.*
 9. Neves Neto AR. Terapia cognitivo-comportamental e síndrome do cólon irritável. *Rev Psiquiatr. 2001;28(6):350-5.*
 10. Häuser W, Langhorst J, Dobosa G, Enck P, Musial F. Psychophysiology of visceral pain in IBS and health. *J Psychosom Res*. 2008;64:589-97.
 11. Quilici FA, André SB, Francesconi CF, Haddad MT, Meneghelli UG, Dantas W. Síndrome do intestino irritável um consenso nacional. *Rev Bras Coloproct*. 1999;19(4):286-96.
 12. Häuser W, Langhorst J, Dobosa G, Enck P, Musial F. Psychophysiology of visceral pain in IBS and health. *J Psychosom Res*. 2008;64:589-97.
 13. Magalhães KC. Estudos de aspectos psicossociais em pacientes com retocolite ulcerativa inespecífica e síndrome do intestino irritável. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1995.
 14. Levy RL, Csin KC, Jarrett M, Heitkempe MM. The relationship between daily life stress and gastrointestinal symptoms in women with irritable bowel syndrome. *J Behav Med*. 1997;20(2):177-93.
 15. Bennett EJ, Tennant CC, Piesse C, Badcock CA, Kellow JE. Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut*. 1998;43:256-61.
 16. Damião AOMC, Sipahi AM, Moraes Filho JPP. Como diagnosticar e tratar síndrome do intestino irritável: impacto sobre a qualidade de vida – abordagem terapêutica. *Rev Bras Med*. 2003;60(12):11-6.
 17. Rappsa N, Oudenhove LV, Enck P, Aziz D. Brain imaging of visceral functions in healthy volunteers and IBS patients. *J Psychosom Res*. 2008;64:599-604.
 18. Piche T, Saint MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Lannelli A, Montoya ML, et al. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008;57:468-73.
 19. Geeraerts B, Vandenbergh J, Van Oudenhove L, Gregory LJ, Aziz Q, et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology*. 2005;129:1437-44.
 20. Gralnek IM, Hays RD, Kilbourne A, Naliboff B, Mayer EA. The impact of irritable bowel syndrome on health-related quality of life. *Gastroenterology*. 2000;119:654-60.
 21. Vinaccia S, Fernández H, Amador O, Tamayo RE, Vásquez A, Contreras F, et al. Calidad de vida, ansiedad y depresión em pacientes com diagnóstico de síndrome de colon irritable. *Terapia Psicológica*. 2005;23(2):65-74.
 22. Mayer EA. Emerging disease model for functional gastrointestinal disorders. *Am J Med*. 1999;107(5A):12S-9S.
 23. Koloski NA, Boyce PM, Talley NJ. Somatization an independent psychosocial risk factor for irritable bowel syndrome but not dyspepsia: a population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18(10):1101-9.
 24. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, Farup PG. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1195-203.
 25. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-90.
 26. Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, Goebel M, Wissner AS, Burghard FK, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res*. 2008;64:573-82.
 27. Bass C, Peveler R, House A. Somatoform disorders: severe psychiatric illnesses neglected by psychiatrists. *Br J Psychiatry*. 2001;179:11-4.
 28. Drossman DA. Do psychosocial factors define symptom severity and patient status in irritable bowel syndrome? *Am J Med*. 1999;107(5A):41S-50S.
 29. Folks DG. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep*. 2004;6(3):210-5.
 30. Lydiard RB, Falsetti SA. Experience with anxiety and depression treatment studies: implications for designing irritable bowel syndrome clinical trials. *Am J Med*. 1999;107(5A):65S-73S.
 31. Crowell MD, Jones MP, Harris LA, Dineen TN, Schettler VA, Olden KW. Antidepressants in the treatment of irritable bowel syndrome and visceral pain syndromes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5(7):736-42.
 32. Mine K, Matsumoto K, Kanazawa F. The relation between irritable bowel syndrome and a major depression. *Nippon Rinsho*. 1992;50(11):2719-23.
 33. Marks DM, Changsu H, Krulwics S, Pae CU, Peindl K, Patkar AA, et al. History of depressive and anxiety disorders and paroxetine response in patients with irritable bowel syndrome: post hoc analysis from a placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008;10:368-75.
 34. Masand PS, Sanjay G, Schwartz L, Virk S, Lockwood K, Hameed A, et al. Paroxetine in patients with irritable bowel syndrome: a pilot open-label study. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002;4:12-6.
 35. Lackner JM, Jaccard J, Krasner SS, Katz LA, Gudleski GD, Blanchard EB. How does cognitive behavior therapy for irritable bowel syndrome work? A mediational analysis of a randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 2007;133:433-44.
 36. Henningsen P, Herzog W. Irritable bowel syndrome and somatoform disorders. *J Psychosom Res*. 2008;64:625-9.
 37. Creed F, Tomenson B, Guthrie E, Ratcliffe J, Fernandes L, Read N, et al. The relationship between somatisation and outcome in patients with severe irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res*. 2008;64:613-20.
 38. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, et al. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2003;124:303-17.
 39. Eriksson EM, Möller IE, Söderberg RH, Eriksson HT, Kurlberg GK. Body awareness therapy: a new strategy for relief of symptoms in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(23):3206-14.
 40. Blanchard EB, Lackner JM, Gusmano R, Gudleski GD, Sanders K, Keefer L, et al. Prediction of treatment outcome among patients with irritable bowel syndrome treated with group cognitive therapy. *Behav Res Ther*. 2006;44:317-37.
 41. O'Malley PG, Wong PW, Kroenke K, Roy MJ, Woods SW. The value of screening for psychiatric disorders prior to upper endoscopy. *J Psychosom Res*. 1998;44:279-87.
 42. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med*. 2007;146:317-25.
 43. Mussell M, Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW, Herzoga W, Löwe B. Gastrointestinal symptoms in primary care: prevalence and association with depression and anxiety. *J Psychosom Res*. 2008;64:605-12.
 44. Santos Jr JCM. Disfunções gastrintestinais: síndrome do cólon irritável – parte II. *Rev Bras Coloproct*. 2000;20(3):196-201.
 45. Drossman DA. Gastrointestinal illness and the biopsychosocial model. *J Clin Gastroenterol*. 1996;22:252-4.
 46. Seres G, Kovács Z, Kovács A, Kerékgyártó O, Sárdi K, Demeter P, et al. Different associations of health related quality of life with pain, psychological distress and coping strategies in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disorder. *J Clin Psychol Med Setting*. 2008;15:287-95.