





CROHN'S DISEASE: RISK FACTORS AND QUALITY OF LIFE

**DOENÇA DE CROHN: FATORES DE RISCO E QUALIDADE DE VIDA**

MORAES, Júlia Abrantes de; MOTTA, Julia Guimarães; SOUZA, Nathália Fonseca Drumond; SOUZA, Aline Cristina d'Ávila

 **Júlia Abrantes de Moraes**, UNIFENAS, Brasil
 **Julia Guimarães Motta**, UNIFENAS, Brasil
 **Nathália Fonseca Drumond Souza**, UNIFENAS, Brasil
 **Aline Cristina d'Ávila Souza**, UNIFENAS, Brasil

Revista Científica da UNIFENAS
Universidade Professor Edson Antônio Velano, Brasil
ISSN: 2596-3481
Publicação: Mensal
vol. 6, nº. 4, 2024
revista@unifenas.br

Recebido: 01/08/2024
Aceito: 29/08/2024
Publicado: 30/08/2024

ABSTRACT: Background: Crohn's disease (CD) belongs to the group of inflammatory bowel diseases (IBD). It develops as a inflammatory immune response to intraluminal content, associated with genetic predisposition and environmental factors. Purpose: to assemble information on risk factors and quality of life of patients with CD. Methods: PubMed was the database used in this research and the key words included were indexed on Descritores em saúde (DeCS) database, being Crohn disease, quality of life, treatment adherence, risk factors, signs and symptoms. The titles were evaluated and assessed whether it contemplates the purpose of the study, and then the selected articles were read in full. Results: 37 articles were selected from the abstract and 10 were used to write this work. Discussion: In Brazil, CD has a higher incidence in white people, women, and individuals from 20 to 40 years old. The pathophysiology includes an increase in lymphoid follicles and the release of pro-inflammatory cytokines, which generate aphthous ulcerations, and can progress to deep-seated lesions, such as fissures and tissue fibrosis. The risk factors described for CD were: hypovitaminosis D, smoking during pregnancy, obesity and increased intake of animal proteins. Breastfeeding and antigen exposure in childhood have been described as protective factors. Conclusion: Higher quality research is needed in the area, with the aim of managing the quality of life and non-drug treatment of patients with CD.

KEYWORDS: Crohn disease, Quality of life, Risk factors, Inflammatory Bowel Diseases.

RESUMO: Introdução: A Doença de Crohn (DC) pertence ao grupo das doenças inflamatórias intestinais (DII). Apresenta característica de resposta imune inflamatória ao conteúdo intraluminal, associada a predisposição genética e fatores ambientais. Objetivo: Compilar informações sobre fatores de risco e qualidade de vida dos pacientes com DC. Metodologia: O PubMed foi a base de dados utilizada. Os termos utilizados foram palavras chaves cadastradas na base de Descritores em saúde (DeCS), sendo elas: Crohn disease, quality of life, treatment adherence, risk factors, signs and symptoms. Foi feita a leitura do título dos artigos e avaliado se havia semelhança com o objetivo do trabalho, e

posteriormente a leitura completa dos artigos selecionados. Resultados: A partir da leitura dos resumos, 34 artigos foram selecionados e destes, 10 tinham concordância com o objetivo do trabalho. Discussão: No Brasil, a DC possui maior incidência em brancos, mulheres e indivíduos entre 20 e 40 anos de idade. A fisiopatologia é caracterizada por um aumento de folículos linfóides e liberação de citocinas pró inflamatórias, que geram ulcerações aftosas, e podem progredir para lesões de características profundas, como fissuras e fibrose do tecido. Os fatores de risco descritos para DC foram: hipovitaminose D, tabagismo durante o período gestacional, obesidade e aumento da ingestão de proteínas animais. Amamentação e exposição de antígenos na infância foram descritos como fatores de proteção. Conclusão: A DC envolve uma variedade de fatores de risco, e está relacionada ao desenvolvimento de transtornos psicoemocionais.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Crohn, Qualidade de vida, Fatores de risco, Doenças inflamatórias intestinais.

1 INTRODUÇÃO

Apesar de ter sido descrita pela primeira vez em 1913, ainda hoje pouco se sabe sobre a Doença de Crohn (DC). A DC pertence ao grupo das DII, juntamente com a RCU, sendo um grupo de doenças crônicas idiopáticas e heterogêneas de característica inflamatória, devido a uma resposta inapropriada contra à microbiota comensal do intestino, em indivíduos com predisposições que serão discutidas adiante (1)(5). A DC é caracterizada por inflamação transmural do trato gastrointestinal, isto é, a lesão não está restrita a somente uma camada da parede intestinal, podendo atingir a camada epitelial, muscular, submucosa e mucosa, sendo o Íleo terminal o local de maior acometimento da doença, o que leva a manifestações clínicas variáveis em cada indivíduo (1). Dito isso, é de suma importância que a DC seja mais bem elucidada a fim de promover uma melhor qualidade de vida para os pacientes que possuem essa condição.

O completo entendimento a respeito dessa patologia, de seus fatores de risco e complicações permanece sob estudo por inúmeros pesquisadores, no entanto, é possível destacar algumas causas para a DC como a exposição a antígenos na infância, obesidade, estresse oxidativo, hipovitaminose D e aumento da ingestão de proteínas de origem animal. A fisiopatologia de formação dessas lesões é complexa, de forma que envolve uma resposta imune inflamatória ao conteúdo intraluminal associada a predisposição genética e fatores ambientais (5)(6). A resposta imune é mediada, principalmente, por células Th1 e Th17, responsáveis pela liberação de citocinas pró-inflamatórias TNF e IL-17, respectivamente, que atuam no ciclo do processo inflamatório (1).

Inicialmente, o paciente pode se apresentar assintomático, mas quando sintomático, o quadro clínico do paciente com DC varia com base no grau de

evolução da doença, mas, normalmente, é composto por dor abdominal tipo cólica intensa; febre; diarreia de intensidade moderada; perda de peso e desnutrição; déficit de crescimento e doença perianal com lesão de pele, do canal anal e presença de fístulas. Além disso, é esperado a ocorrência de manifestações extra-intestinais, indicando exacerbação infecciosa, como o comprometimento dos órgãos-alvo: articulações, pele, olhos, fígado e rins. As complicações da doença ocorrem principalmente no intestino delgado proximal, destacando a perfuração intestinal, obstrução intestinal e maior risco para o desenvolvimento de neoplasias intestinais. (1)

As doenças inflamatórias intestinais (DII) afetam mais de 5 milhões de indivíduos globalmente, e no Brasil tem sido observado um aumento na incidência de novos casos ao longo dos últimos anos. No contexto brasileiro, a incidência média de DC e da Retocolite Ulcerativa (RCU) situa-se em torno de 7 casos por cada 100 mil habitantes (3). No entanto, apesar de serem condições com baixa prevalência, as DII apresentam elevada morbidade e exercem um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. Portanto, o objetivo deste artigo é compilar informações sobre os fatores de risco e a qualidade de vida dos pacientes com DC, a fim de aumentar a conscientização sobre uma doença grave e pouco documentada.

2 METODOLOGIA

O artigo presente trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujo objetivo é a compreensão de uma doença pouco documentada, a partir dos fatores de risco e da qualidade de vida de pacientes com a DC. Esse tipo de estudo procura identificar, analisar e sumarizar os resultados obtidos a partir de estudos autônomos sobre a DC.

A pesquisa foi realizada na base de dados do PubMed. Os termos utilizados foram palavras chaves cadastradas na base de Descritores em saúde (DeCS), sendo elas: Crohn disease, quality of life, treatment adherence, risk factors, signs and symptoms. A seleção dos artigos para a realização da revisão integrativa foi feita a partir da combinação das palavras chaves selecionadas, que foram combinados conforme a seguir: “Crohn disease”; “Crohn disease” AND “ Quality of life”, “Crohn disease” AND “ Treatment adherence”, “ Crohn disease” AND “ Risk factors”, “ Crohn disease” AND “Signs and Symptoms”.

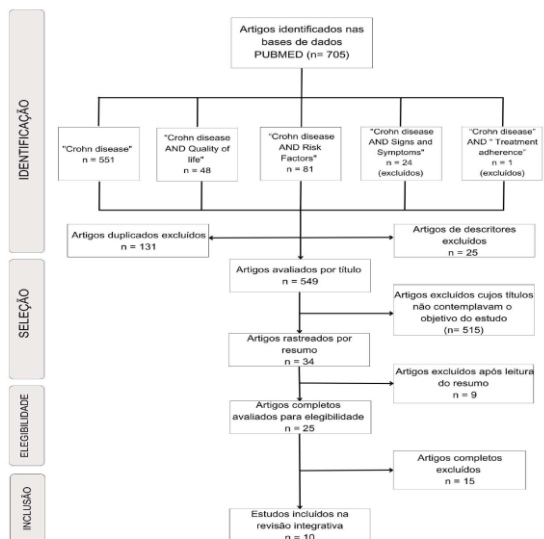
Foram incluídos artigos científicos de acordo com critérios de seleção pré-definidos. Tais critérios foram: tipo de estudo - ensaios clínicos, meta análises, ensaios randomizados controlados, revisão sistemática; data de publicação - últimos 5 anos; estudos feitos na espécie humana; em inglês, português, espanhol e textos completos gratuitos. Por outro lado, os artigos que não abordassem os objetivos postulados foram excluídos.

Quanto aos critérios de seleção, foi feita a leitura do título dos artigos no PubMed, e avaliado se havia semelhança com o objetivo do trabalho. Em caso

afirmativo, era feita a leitura do resumo, e em seguida, se o resumo trouxesse relevância para o estudo, seria realizada a leitura completa do artigo. Assim, se estivesse de acordo com os objetivos, era incluído no estudo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seguindo os critérios estabelecidos anteriormente na seção de metodologia foram encontrados 705 artigos. A busca com o primeiro termo chave foi “Crohn disease” e totalizou 551 artigos. A partir da leitura dos títulos, 20 foram selecionados para leitura completa e destes, 6 tinham concordância com o objetivo do trabalho. Posteriormente, foi utilizada a combinação de palavras “Crohn disease AND Quality of life”, cuja busca resultou em 48 artigos. Desta busca, 8 foram selecionados para leitura completa e apenas 2 contemplavam o objetivo. A próxima busca abrangeu os termos: “Crohn disease AND Treatment Adherence”. Apenas um artigo foi encontrado a partir desta combinação, e não contemplava o tema, resultando em exclusão. Da combinação “Crohn disease AND Risk Factors” foram encontrados 81 artigos, dos quais somente 6 tinham título condizente com o tema e foram selecionados para leitura completa, e 2 destes abrangeram o objetivo. A última combinação na base de dados do PubMed corresponde a “Crohn Disease” AND “Signs and Symptoms”. 24 trabalhos foram identificados, mas nenhum abrangia o tema do estudo, sendo assim, excluídos. A figura 1, em anexo, exemplifica o processo de seleção dos artigos.



A seleção final para a realização deste artigo contemplou, portanto, 10 artigos, sumarizados no quadro 1, em anexo. abaixo.

TÍTULO	AUTORES E ANO	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO
Obesity is associated With Increased Risk of Crohn's disease, but not Ulcerative Colitis: A Pooled Analysis of Five Prospective Cohort Studies	Chan SSM et al Ano: 2022	Meta Análise	Examinar a associação entre a obesidade e o risco de desenvolvimento de Doença de Crohn e Colite Ulcerativa
Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies	Li XX et al Ano: 2019	Meta Análise	Investigar a associação dos níveis séricos de vitamina D - 25(OH)D e 1,25(OH) ₂ D ₃ – com diagnóstico de Doenças Inflamatórias Intestinais em controles saudáveis e não saudáveis
Symptoms of anxiety/depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease	Gao X et al Ano: 2021	Estudo observacional Coorte	Determinar a prevalência de sintomas de ansiedade e depressão em pacientes chineses com Doença Inflamatória Intestinal e analisar o impacto desses sintomas na evolução da doença
The Association between Total Protein, Animal Protein, and Animal Protein Sources with Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies	Talebi et al Ano: 2023	Meta Análise	Avaliar a relação entre ingestão total de proteína, proteína animal e fontes proteicas com as Doenças Inflamatórias Intestinais em uso estudo de meta análise dose dependente.
Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review	Selvaratnam S et al Ano: 2019	Revisão Sistemática	Reportar a incidência, prevalência e as características clínicas de CD e UC na população Sul Americana
The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of	Quaresma AB et al	Revisão	Descrever os dados disponíveis a respeito da incidência e prevalência da Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa no Brasil.

inflammatory bowel disease in Brazil	Ano: 2019		
The Effect of Psychotherapy on Quality of Life in IBD Patients: A Systematic Review	Paulides E et al Ano: 2020	Revisão sistemática	Avaliar o impacto da psicoterapia na qualidade de vida de pacientes com doenças inflamatórias intestinais
Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients	Chicco F et al Ano: 2021	Ensaio clínico	Avaliar o impacto da dieta mediterrânea em pacientes com doença inflamatória intestinal de uma forma multidimensional.
Oxidative stress gene expression, DNA methylation, and gut microbiota interaction trigger Crohn's disease: a multi-omics Mendelian randomization study	Xu S et al Ano: 2023	Meta análise	Investigar a possível relação causal entre o estresse oxidativo, a expressão gênica relacionada ao estresse oxidativo, a metilação do DNA e a interação com a microbiota intestinal no desencadeamento da doença de Crohn.
Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses	Agrawal M et al Ano: 2021	Revisão sistemática e Meta análise	Investigar a influência das exposições precoces na vida e a relação com o risco de desenvolvimento de doença inflamatória intestinal.

Fonte: os autores.

A integridade do trato gastrointestinal é de extrema importância para manter a homeostasia do organismo. Alterações anatômicas da mucosa intestinal, de causa inflamatória ou infecciosa, podem culminar em manifestações clínicas relevantes que afetam a qualidade de vida do paciente (1)(4).

O grupo das DII, composto por DC e RCU, teve um aumento em sua incidência e prevalência ao longo dos últimos anos, sendo que estudos epidemiológicos sugerem uma relação entre a industrialização e o aparecimento de maior número de DII (4). As DII têm

significado clínico relevante, com alta morbidade e incapacidade nos pacientes que possuem essa condição (5). No Brasil, há maior incidência da doença em brancos quando comparados a descendentes africanos e asiáticos (4). A distribuição etária do acometimento pela DC se dá em pacientes entre 20 e 40 anos de idade (1). Além disso, estudos mostram que há uma maior predominância, sem significado estatístico ($p > 0,05$), de DC em mulheres, quando comparado ao sexo masculino. Outro dado de destaque diz respeito à regionalização: a América do Sul apresenta, entre os países em desenvolvimento, uma crescente incidência das DII, apesar de haver necessidade de estudos epidemiológicos de maior qualidade acerca do tema (4). Em relação à fisiopatologia, a DC pode acometer segmentos da boca ao ânus, com inflamação transmural dos segmentos digestivos. O mecanismo responsável pela lesão na DC inicia com o aumento de folículos linfóides que levam à ulcerações aftosas, que podem progredir para lesões de características profundas, formando fissuras e, conseqüentemente, fibrose do tecido. O processo de inflamação seguido por fibrose facilita a formação de estenoses, gerando sintomas obstrutivos e perfurantes, que podem evoluir para formação de abscessos intestinais (1).

Para que seja possível modular a probabilidade de desenvolvimento da DC nos pacientes, é necessária uma avaliação completa dos fatores de risco conhecidos da doença. Inúmeras pesquisas constatarem que uma exposição precária a patógenos durante a fase de formação do sistema imune, na infância, tem papel central no desenvolvimento da DC (1)(5). A partir desta análise medidas vêm sendo criadas para que no momento de pré-, peri-, e pós-natal o sistema imunológico seja devidamente desenvolvido a fim de prevenir futuros adoecimentos (5).

Segundo Dani R, et al, 2011, indivíduos que foram menos expostos a infecções durante a infância, tiveram um desenvolvimento incompleto do sistema imune, principalmente das células T, o que os predispõe a um maior risco para o desenvolvimento de doenças inflamatórias e imunológicas. Nesse sentido, a literatura sugere que não há distribuição específica entre os gêneros para a DC, e a faixa etária mais acometida é entre 20 e 40 anos (1).

Dados apresentados pelo estudo conduzido por Agrawal, et al, 2021 demonstram que o tabagismo durante o período gestacional está associado ao aumento de 49% no risco de desenvolvimento de DII. Isso se deve ao efeito da nicotina, que interfere na homeostase do sistema imunológico e da microbiota, além de levar a hipóxia e modificações epigenéticas no organismo. Tais variações precoces na regulação imune podem influenciar na dinâmica imunológica em momentos futuros, já que o início da maturação desse sistema ocorre no primeiro trimestre da gestação. Da mesma forma, a exposição fetal aos produtos do tabaco tem sido associada a outras condições subsequentes na vida da criança, como a obesidade infantil e distúrbios comportamentais. Portanto, exposições maternas nesse

período podem significar conseqüências a longo prazo(5).

De acordo com, Li XX et al, a vitamina D (Vit D) é reconhecida por promover e manter o alívio da DII por meio de suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e de reparação da barreira mucosa intestinal. Estudos mostram que a sua ação é direcionada aos principais componentes da barreira epitelial gastrointestinal, o que influencia a imunidade e a microbiota intestinal e proporciona diversos benefícios à saúde do paciente. Através da sinalização ativa no intestino, a Vit D exerce efeitos imunomoduladores e imunossupressores sobre marcadores inflamatórios e inibitórios da DII. A deficiência da vitamina pode, portanto, desempenhar um papel significativo no surgimento e na severidade da DII. Desse modo, é essencial monitorar seus níveis para prevenir o aparecimento dessa doença. Dito isso, os níveis séricos de 25(OH)D foram mais baixos em pacientes com DC e RCU do que em pessoas saudáveis, e mais da metade dos pacientes apresentavam níveis insuficientes de vitamina D (6).

Da mesma maneira, a obesidade também se apresenta como um fator de risco importante para o desenvolvimento da DC. Na população adulta, a obesidade medida pelo índice de massa corporal (IMC) está correlacionada a um maior risco de desenvolvimento da DC em idades avançadas, embora não da RCU. Estudos sugerem que a hipertrofia dos adipócitos resultante da obesidade promove um ambiente pró-inflamatório devido à liberação de mediadores como o fator de necrose tumoral TNF- α e a proteína C-reativa. Tais parâmetros são frequentemente elevados em pacientes com DII, especialmente o TNF- α . Essas citocinas podem ativar a produção de espécies reativas de oxigênio nos tecidos, o que promove estresse oxidativo (2). Tal processo é desencadeado por uma interrupção da sinalização e do controle redução-oxidação e/ou dano molecular. (7)

Uma análise dose-resposta evidenciada por Talebi S. et al, 2023, sugeriu que não houve associação entre a ingestão de diferentes fontes de proteína animal e o risco de se desenvolver a DII. No geral, entre as fontes alimentares de proteína, o risco de DII aumentou apenas com o aumento da ingestão total de carne, sendo que o incremento de 100 g/d no consumo total de carne na dieta foi associado a um risco 38% maior de DII. Ao longo da discussão, entretanto, os pesquisadores frisam que o efeito inflamatório do consumo de carnes, em especial a carne vermelha, se dá pela produção de metabólitos durante a digestão, ativados, muitas vezes, pela forma como ocorre o preparo. Tais metabólitos têm, inclusive, papel importante no aparecimento de cânceres gastrointestinais. Por outro lado, o consumo de proteína advinda de laticínios foi considerado um fator de proteção para a doença (8).

Estudos também identificaram fatores de proteção para o desenvolvimento das DII. Destaca-se a importância da alimentação balanceada para a diminuição da inflamação intestinal. Nesse sentido, a dieta

mediterrânea, que é conhecida por seu alto consumo de vegetais, frutas, cereais integrais, nozes, legumes e gorduras insaturadas como o azeite de oliva, não apenas reduz a inflamação, mas também demonstrou ser protetora contra diversas doenças. Este estilo de vida inclui consumo moderado de peixe, laticínios e vinho, e limita a ingestão de gorduras saturadas, carne vermelha e doces (9). Além disso, destaca-se a importância da amamentação com leite materno, no qual os oligossacarídeos atuam como probiótico, promovendo uma colonização saudável do trato gastrointestinal, logo estratégias de incentivo a amamentação podem potencialmente contribuir para uma prevenção primária das DII. (5).

O entendimento dos fatores de risco é de suma importância, uma vez que a DC apresenta um quadro clínico que afeta diretamente a qualidade de vida do paciente, em razão dos sintomas de desconforto abdominal e frequentes complicações associadas à doença. Neste sentido, é importante que sejam estabelecidas medidas que visem o bem-estar, como a psicoterapia (10).

Segundo Gao X et al, 2021, um estudo envolvendo pacientes ambulatoriais com DII mostrou que a prevalência de depressão em pacientes com DII foi de 25%, e aqueles que já apresentavam história pregressa de depressão eram mais propensos a desenvolvê-la, que poderia ser seletivamente protegida por certos tratamentos antidepressivos (11). Dito isso, o reconhecimento oportuno de tais transtornos, bem como tratamento psiquiátrico, são muito importantes para melhorar o prognóstico da DII.

Mais pesquisas científicas devem ser realizadas antes que a terapia psicológica possa ser implementada na prática diária da DII, bem como para avaliar se a intervenção precoce após o diagnóstico resultará em melhores estratégias de enfrentamento da DC ao longo da vida. Apesar disso, já é bem descrito na literatura que as práticas psicoterapêuticas podem melhorar a qualidade de vida em pacientes com DII (10) (11).

4 CONCLUSÃO

A partir do exposto supracitado, conclui-se que a DC envolve uma variedade de fatores de risco, como: depressão, obesidade, exposição a antígenos na infância, aumento do estresse oxidativo, hipovitaminose D e aumento do consumo de proteínas animais. Ademais, os transtornos psicoemocionais têm relação com o desenvolvimento da doença. Considerando estes fatores, fazem-se necessárias pesquisas de maior qualidade na área, com o objetivo de promover uma abordagem que seja direcionada ao manejo da qualidade de vida e ao tratamento não medicamentoso dos pacientes com DC.

REFERÊNCIAS

- [1] Renato D, Passos MDCF. Gastroenterologia Essencial. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- [2] Chan SSM, et al. Obesity is Associated With Increased Risk of Crohn's disease, but not Ulcerative Colitis: A Pooled Analysis of Five Prospective Cohort Studies. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):1048–1058.
- [3] Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2019 Apr;1.
- [4] Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2019 Dec 21;25(47):6866–75
- [5] Agrawal M, Sabino J, Frias-Gomes C, Hillenbrand CM, Soudant C, Axelrad JE, et al. Early life exposures and the risk of inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analyses. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun;36:100884.
- [6] Li XX, Liu Y, Luo J, Huang ZD, Zhang C, Fu Y. Vitamin D deficiency associated with Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis of 55 observational studies. *Journal of Translational Medicine*. 2019 Sep 23;17(1).
- [7] Xu S, XiaoZhi L, Zhang S, Qi C, Zhang Z, Ma R, et al. Oxidative stress gene expression, DNA methylation, and gut microbiota interaction trigger Crohn's disease: a multi-omics Mendelian randomization study. *BMC Medicine*. 2023 May 11;21(1).
- [8] Talebi S, Sheida Zeraattalab-Motlagh, Mehran Rahimlou, Fatemeh Naeini, Ranjbar M, Talebi A, et al. The Association between Total Protein, Animal Protein, and Animal Protein Sources with Risk of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Advances in Nutrition*. 2023 Jul 1;14(4):752–61.
- [9] Chicco F, Magrì S, Cingolani A, Paduano D, Pesenti M, Zara F, et al. Multidimensional Impact of Mediterranean Diet on IBD Patients. *Inflammatory Bowel Diseases* [Internet]. 2021 Jan 1;27(1):1–9. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/27/1/1/5841910?login=true#219432475>
- [10] Gao X, Tang Y, Lei N, Luo Y, Chen P, Liang C, et al. Symptoms of anxiety/depression is associated with more aggressive inflammatory bowel disease. *Scientific Reports* [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2021 Nov 17];11(1):1440. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-81213-8>
- [1] Renato D, Passos MDCF. Gastroenterologia

[11] Paulides E, Boukema I, van der Woude CJ, de Boer NKH. The Effect of Psychotherapy on Quality of Life in IBD Patients: A Systematic Review. Inflammatory Bowel Diseases [Internet]. 2021 Apr 15

[cited 2022 Feb 17];27(5):711–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737977/>