

ÉVERSON FERNANDO MALLUTA

**Avaliação do pâncreas através da ecoendoscopia em
pacientes portadores de Doença de Crohn**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Gastroenterologia Clínica

Orientador: Prof. Dr. Aytan Miranda Sipahi

São Paulo

2008

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Aytan Miranda Sipahi, orientador desta tese, pelo excelente convívio nestes anos, mostrando sempre disposição, dedicação e compreensão.

À grande amiga Carmen, cujos conselhos, dedicação e empenho foram fundamentais em todas as etapas desta tese.

Aos professores Adérson Omar Mourão Cintra Damiano e André Zonetti de Arruda Leite, pelas valiosas sugestões e orientações ao longo de todo o trabalho.

À Iêda, Laura, Fabiana, Dra. Maraci e a toda equipe do LIM 07, pessoas incríveis e exemplos de dedicação e presteza.

Aos colegas pós-graduandos, em especial à Débora e à Marília, pela excelente convivência e amizade durante todo o tempo.

À Fabiana, secretária da pós-graduação, sempre solícita e disponível em todos os momentos necessários.

Ao Dr. Fauze Maluf Filho, por todo o apoio, empenho e disponibilidade na realização dos exames e informações dos mesmos.

À Professora Dulce Reis Guarita, pelas sugestões apresentadas e pelo encaminhamento de pacientes para a realização desta tese.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho pelo empenho no programa de pós-graduação da Gastroenterologia Clínica.

A todas as pessoas e instituições que, direta ou indiretamente, colaboraram na realização desta tese.

Aos meus pais, Júlio e Vanda, meus grandes mestres, cujos exemplos de dedicação, amor e simplicidade tento levar por toda a minha vida.

À Francine, Juliana e Thelma, irmãs e amigas de todas as horas.

À minha segunda família, Nico, Beth e Juliana, sempre presentes e solícitos em todos os momentos, inclusive nos meus constantes períodos de ausência.

À Carol, esposa e amiga, cuja paciência, apoio, amor e companheirismo foram fundamentais durante todos estes anos. Mãe exemplar, apresentando uma compreensão ilimitada para meus constantes atrasos e ausências.

À Marina, minha princesa. O maior presente que poderia receber. Te amo muito, filha!

À Deus, que fez tudo isso tornar-se possível e maravilhoso!

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas	
Lista de Símbolos	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença de Crohn e Pâncreas.....	3
1.2 Ultra-som endoscópico e Pancreatite crônica	5
2. OBJETIVOS	9
3. MÉTODOS	11
3.1 Casuística	12
3.2 Ultra-som Endoscópico.....	14
3.3 Colangiorressonância Magnética	15
3.4 Elastase Fecal.....	16
3.5 Análise Estatística.....	18
3.6 Aspectos Éticos.....	18
4. RESULTADOS.....	20
4.1 Ultra-som Endoscópico.....	23
4.2 Colangiorressonância Magnética.....	27
4.3 Elastase Fecal.....	27
5. DISCUSSÃO	29
6. CONCLUSÕES	38
7. ANEXOS	40
Anexo A: Índice de Atividade na Doença de Crohn (CDAI).....	41
Anexo B: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	42
Anexo C: Dados dos Pacientes.....	45
8. REFERÊNCIAS.....	48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Concentrações médias de elastase fecal (em $\mu\text{g/g}$ fezes) nos grupos de pacientes com Doença de Crohn, pancreatite crônica e indivíduos saudáveis. 28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Alterações ecoendoscópicas pancreáticas	14
Tabela 2 – Características epidemiológicas dos pacientes com Doença de Crohn...	22
Tabela 3 – Achados ao ultra-som endoscópico (EUS) em pacientes com Doença de Crohn e no grupo-controle	23
Tabela 4 – Comparação entre dados epidemiológicos dos pacientes com Doença de Crohn com dois ou menos achados e com três ou mais achados ao ultra-som endoscópico (EUS)	25
Tabela 5 – Alterações parenquimatosas e ductais na ecoendoscopia de pacientes com Doença de Crohn e grupo-controle	26

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Analysis of variance
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CPRE	Colangiopancreatografia Retrógrada Endoscópica
CRNM	Colangiorressonância Magnética
DC	Doença de Crohn
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DP	Desvio padrão
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
<i>et al.</i>	e outros
EUS	Ultra-som endoscópico
EV	Endovenoso
FSE	Fast spin echo
IgG	Imunoglobulina classe G
PABA	Ácido para-amino benzóico
PC	Pancreatite crônica
RCUI	Retocolite ulcerativa inespecífica
SPGR	Spoiled gradient recalled
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSFSE	Single shot fast spin echo
T2	Spin spin relaxation time
TGI	Trato gastrointestinal

LISTA DE SÍMBOLOS

C	Celsius
g	grama
mg	miligramas
mL	mililitro
mm	milímetros
MHz	MegaHertz
nm	nanômetro
T	Tesla
$\mu\text{g/g}$	micrograma por grama
μL	microlitro

RESUMO

Malluta EF. *Avaliação do pâncreas através da ecoendoscopia em pacientes portadores de Doença de Crohn* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 57p.

INTRODUÇÃO: O comprometimento pancreático em pacientes com Doença de Crohn (DC) é objeto de poucos estudos, porém as poucas séries sobre o assunto indicam um acometimento de uma parcela significativa dos pacientes, variando de 1,2% a 58%. O ultra-som endoscópico (EUS) apresenta a vantagem de apresentar uma sensibilidade muito maior que o ultra-som abdominal e a tomografia computadorizada. Quando comparado à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, este possui, além de uma maior sensibilidade, um índice de complicações significativamente menor. **OBJETIVOS:** Avaliar a incidência de alterações pancreáticas ao ultra-som endoscópico em pacientes com Doença de Crohn, correlacionando com fatores clínicos, bioquímicos e endoscópicos. **MÉTODOS:** Cinquenta e um pacientes com DC, com idade entre 18 e 60 anos (média de 38 anos), sem história prévia de doença pancreática, diabetes mellitus ou alcoolismo, foram submetidos ao exame de EUS. O grupo controle foi formado por 20 pacientes submetidos ao EUS e que não apresentavam história de doença pancreato-biliar ou de Crohn. Dados clínicos, endoscópicos e laboratoriais foram coletados para posterior correlação. Onze variáveis ecoendoscópicas foram analisadas, tanto ductais quanto parenquimatosas. Os pacientes com três ou mais alterações foram submetidos à colangiorressonância magnética (CRNM). Para análise da função pancreática, foi realizado dosagens de elastase fecal em 39 pacientes. **RESULTADOS:** Dos pacientes analisados, 56% pertenciam ao sexo feminino, com tempo médio de diagnóstico da enfermidade de 7 anos e índice de atividade da doença (CDAI) médio de 102. Dois pacientes, (3,9%) apresentaram quatro alterações ecoendoscópicas, três pacientes, (5,9%) possuíram três alterações, 11 pacientes, (21,5%) tiveram duas alterações e 13 pacientes, (25,5%) apresentaram apenas uma alteração ao EUS. As alterações parenquimatosas totalizaram 39 achados, contra 11 alterações ductais. Apenas três pacientes (16%) do grupo controle apresentaram uma alteração ecoendoscópica ($p < 0,001$). Os pacientes com três ou mais alterações ao EUS realizaram a CRNM, que não mostrou alterações em nenhum dos casos. Quatro pacientes, (10%) apresentaram dosagens de elastase fecal compatíveis com insuficiência pancreática exócrina, sem apresentar correlação com a ecoendoscopia. O único fator preditivo correlacionado com o número de alterações ao EUS foi doença ileal exclusiva. **CONCLUSÕES:** Os pacientes com DC possuíram uma alta incidência de anormalidades na morfologia pancreática (aproximadamente 10% com três ou mais alterações no EUS). Estas alterações foram localizadas predominantemente em parênquima, o que pode justificar a falta de correlação com a CRNM.

Descritores: 1. Endossonografia 2. Pancreatite crônica 3. Doença de Crohn
4. Elastase pancreática 5. Colangiografia 6. Avaliação

SUMMARY

Malluta EF. *Pancreas evaluation using the endoscopic ultrasound in Crohn's disease* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 57p.

BACKGROUND: Pancreas injury usually is not mentioned as an extra-intestinal manifestation of Crohn's disease, but the few available series suggest pancreatic injury in a significant proportion of these patients, ranging from 1.2% to 58% in this series. Endoscopic ultrasound (EUS) presents the advantage of having a much higher sensitivity than the abdominal ultrasound or computerized tomography in evaluating pancreas abnormalities. Compared to the endoscopic retrograde cholangiopancreatography, EUS has at least an equal sensitivity, with a lower complication rate. **AIMS:** To evaluate the incidence of pancreatic alterations by means of the EUS in Crohn's disease, correlating them with clinical, endoscopic and biochemical data. **METHODS:** Fifty one patients with Crohn's disease, age between 18 and 60 years-old (mean = 38), without previous history of pancreatic disease, diabetes mellitus or alcoholism, were submitted to EUS. The control-group was formed by 20 patients submitted to EUS with no previous history of pancreatic or Crohn's disease. Clinical, endoscopic and biochemical data were collected in order to determine possible predictive factors. Eleven variables were analyzed, both in pancreatic parenchyma and ducts. The patients with 3 or more alterations were submitted to magnetic resonance. Pancreatic function was determined using fecal elastase assay in 39 patients. **RESULTS:** Of the 51 analyzed patients, 56% were female, with mean diagnosis time of seven years (1-25) and Crohn's disease Activity Index (CDAI) of 102 (20-419). Two patients (3.9%) presented 4 alterations in the EUS exam, 3 (5.9%) presented 3 alterations, 11 (21.5%) had 2 alterations and 13 (25.5%) had 1 alteration in the EUS, which were statistically significant when compared to the control-group, in whom only 16% presented 1 exam alteration ($p < 0.001$). The parenchymal abnormalities were more common, totalizing 39 findings when compared to 11 ductal abnormalities. The patients with 3 or more alterations in the exam were submitted to magnetic resonance; however, pancreatic lesions were not detected. Four patients (10%) had low fecal elastase measurement, suggestive of exocrine pancreatic insufficiency. None of these patients had significant pancreatic alterations in EUS. The only predictive factor that correlated with the number of alterations in EUS was isolated ileal disease. **CONCLUSIONS:** Patients with Crohn's disease had a higher incidence of pancreatic abnormalities (10% with 3 or more alterations in endoscopic ultrasound) in comparison to the control-group. These alterations were found most frequently in the pancreatic parenchyma, which might explain the lack of correlation with the magnetic resonance, which is more prone to detect duct abnormalities. The only predictive factor to these alterations on EUS was ileal disease.

Descriptors: 1. Endosonography 2. Chronic Pancreatitis 3. Crohn's disease
4. Pancreatic elastase 5. Cholangiography

1. INTRODUÇÃO

O comprometimento pancreático em pacientes com Doença de Crohn (DC) é objeto de poucos estudos, na maioria das vezes tratando-se de relatos de casos isolados¹⁻⁵. As séries sobre esta associação são limitadas e extremamente heterogêneas.

Excluindo-se uso de alguns medicamentos, a colangite esclerosante primária e o envolvimento inflamatório do duodeno, causas bem estabelecidas de pancreatite neste grupo^{6,7}, a prevalência de distúrbios pancreáticos em pacientes com DC varia de 1,2% a 58%, de acordo com a população estudada e o método de avaliação pancreática empregado⁸⁻¹⁵.

Esta diferença de percentual explica-se pelo fato de não haver consenso com relação aos métodos para avaliação da pancreatite crônica. Os testes disponíveis dividem-se entre os que avaliam a função do órgão e os que estudam a morfologia pancreática. Alguns apresentam uma baixa sensibilidade, não sendo capazes de detectar estágios iniciais da enfermidade. Outros possuem reduzida especificidade, sendo comum neste grupo a presença de alterações que não traduzem necessariamente doença pancreática. Outros problemas encontrados nos exames são os altos custos de alguns métodos, a dificuldade de reprodutibilidade de alguns testes e o fato de alguns serem muito invasivos e/ou provocarem efeitos adversos, muitas vezes severos.

O ultra-som endoscópico (EUS) tem se tornado cada vez mais útil na prática clínica, com uma sensibilidade muito grande na visualização de processos normais e patológicos em muitos órgãos. No estudo do pâncreas e vias biliares, este traz a vantagem de possuir uma sensibilidade muito maior que a ultra-sonografia abdominal ou tomografia computadorizada, além de um índice de complicações muito inferior à colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE), sendo comparável a um exame rotineiro de endoscopia digestiva alta¹⁶.

1.1 DOENÇA DE CROHN E PÂNCREAS

Em geral, os casos de pancreatite em pacientes com DC estão relacionados a determinadas situações bem estabelecidas. Alguns medicamentos utilizados no tratamento da DC, como a sulfassalazina, a azatioprina, a 6-mercaptopurina e os corticoesteróides, estão relacionados, em menor ou maior grau, ao desenvolvimento de pancreatite aguda. Outra situação relacionada à pancreatite aguda nesta população é a maior incidência de litíase biliar, que ocorre em pacientes com acometimento inflamatório do íleo terminal, o que leva a uma diminuição do “pool” de sais biliares e aumento na concentração de colesterol, com conseqüente formação da chamada “bile litogênica”. Pacientes com comprometimento de trato gastrointestinal alto, particularmente duodeno, podem apresentar refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático através de uma ampola de Vater inflamada e incompetente,

levando a uma obstrução intermitente do fluxo pancreático com aumento repentino da pressão no ducto pancreático ou através da formação de fístula entre duodeno e ducto pancreático, levando ao desenvolvimento de pancreatite. Outra situação descrita é na presença de colangite esclerosante primária associada à DC^{4,6,7}. Na ausência dos fatores supra-citados, a pancreatite que ocorre no curso da DC é chamada “pancreatite idiopática”.

A despeito da baixa incidência de pancreatite idiopática clinicamente manifesta nesta população (1,2 a 1,5% nas poucas séries disponíveis^{3,9}), estudos *post-mortem* em pacientes com DC sem sintomas pancreáticos evidenciaram a presença de fibrose pancreática distribuída em áreas interlobulares e periductais em 15 de 39 pacientes (38%), e dilatação acinar em 31% destes pacientes¹⁰, alterações similares às observadas na retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI)¹⁷.

Para melhor caracterizar estas alterações histopatológicas pancreáticas e tentar correlacionar com a clínica, alguns estudos avaliaram a função exócrina na DC. Através da quantificação de enzimas pancreáticas e do bicarbonato de sódio no aspirado duodenal após estímulo com secretina, observou-se uma redução na concentração destas substâncias que variou de 4,2 a 58% dos pacientes. Esta variação ocorreu devido aos diferentes métodos utilizados nestas avaliações, com padrões de sensibilidade e especificidade bastante variáveis¹¹⁻¹³. Winter *et al.* demonstraram que pacientes com DC e desnutrição importante apresentam uma redução na função exócrina pancreática, traduzindo-se por redução no débito enzimático. Entretanto, esta disfunção é transitória, com os níveis voltando aos semelhantes ao grupo controle com a realimentação e conseqüente ganho ponderal dos pacientes¹⁸.

Com relação aos estudos morfológicos do pâncreas, observou-se uma prevalência de alterações compatíveis com pancreatite crônica que variaram de 6,3 a 8,7% dos pacientes, dependendo do método complementar utilizado (ultra-som abdominal, tomografia computadorizada, CPRE)^{13,15}.

Os mecanismos para lesão pancreática em DC propostos atualmente envolvem a produção de auto-anticorpos e a ativação de imuno-complexos, causando lesões predominantemente em parênquima pancreático^{4,6,19}.

1.2 ULTRA-SOM ENDOSCÓPICO E PANCREATITE CRÔNICA

O ultra-som endoscópico (EUS) apresenta algumas vantagens para o estudo do pâncreas, quando comparado a outras modalidades diagnósticas. Ele avalia tanto o parênquima quanto os ductos pancreáticos, ao contrário da CPRE, que avalia apenas o ducto pancreático²⁰⁻²². Pelo fato do transdutor estar muito próximo do pâncreas, o exame é considerado de alta sensibilidade²³, possuindo grande correlação com achados histológicos para pancreatite crônica²⁴.

Os critérios para o diagnóstico de pancreatite crônica (PC) ao ultra-som endoscópico são divididos em dois grupos: parenquimatosos e ductais. Os parenquimatosos compreendem focos hiperecogênicos (pontos hiperecogênicos distanciados por 1 a 2mm), lobularidade (lobos de 2 a 5mm), presença de cistos

(estruturas ovaladas de paredes definidas com tamanho superior a 2mm, restrita ao parênquima), calcificações e estrias hiperecogênicas (linhas hiperecóicas irregulares de comprimento variado). As alterações ductais são dilatação (maior que 3mm na cabeça, 2mm no corpo e 1mm na cauda), irregularidade, margens do ducto principal hiperecogênicas (parede do ducto vista como uma estrutura distinta e hiperecóica) e ramos laterais visíveis (estruturas anecóicas irradiadas do ducto pancreático)^{21,25}.

Comparando-se o EUS à CPRE, considerada padrão-ouro para o diagnóstico de PC²⁶⁻³⁰, observa-se uma grande concordância quando o exame de EUS é normal ou demonstra pancreatite moderada ou severa, porém muitos pacientes apresentam alterações leves ao EUS e CPRE normal^{25,31-33}.

Sabe-se que pacientes idosos, obesos ou com diabetes mellitus apresentam alterações ecoendoscópicas no pâncreas que não traduzem necessariamente doença³⁴, o que pode justificar uma parcela dos pacientes com discretas alterações ao EUS e CPRE normal. Excluindo-se este grupo, a hipótese é que os pacientes apresentam pancreatite em uma fase precoce, sendo a ecoendoscopia um exame mais sensível que a CPRE nesta situação, visto que, fisiopatologicamente, as alterações parenquimatosas precederiam as ductais na seqüência necrose-fibrose no desenvolvimento da pancreatite crônica (PC)³⁵.

Alguns autores acompanharam indivíduos com alterações pancreáticas apenas ao EUS, com CPRE normal. Em um estudo com 18 pacientes cirróticos com alterações endossonográficas isoladas, não se observou alterações à CPRE após um seguimento médio de 22 meses³⁶. Em outro estudo, acompanhou-se

prospectivamente 32 pacientes com suspeita clínica de pancreatite crônica, CPRE normal e EUS sugestivo de PC em um tempo médio de 18 meses, observando em 69% destes, o diagnóstico posterior de PC por nova CPRE³⁷.

Para se aumentar a especificidade do exame, alguns autores defendem que a avaliação do pâncreas pelo EUS deva ser considerada normal se apresentar dois ou menos critérios endoscópicos, e alterada se houver três ou mais alterações^{23,25,38,39}, pois com este ponto de corte observa-se uma grande correlação do diagnóstico ecoendoscópico de pancreatite crônica comparado a testes de função pancreática, à CPRE e a histologia confirmando pancreatite crônica^{16,21,25,31-33,40}.

Os únicos testes de função exócrina do pâncreas que podem detectar PC em um estágio precoce são os testes de Lundh e da secretina^{35,41}. Ambos são testes ditos invasivos, que requerem intubação duodenal e coleta do aspirado, medindo-se bicarbonato e enzimas pancreáticas. Os maiores problemas em relação a estes testes são os riscos de aspiração de conteúdo biliar ou intestinal e a possibilidade de aspiração incompleta do suco duodenal, associados à presença de falso-positivos e falso-negativos em diversas situações²¹. Observou-se grande concordância quando se comparou o teste da secretina com CPRE em PC⁴², observando-se inclusive em algumas séries uma maior sensibilidade da CPRE^{27,43}.

A dosagem de elastase fecal é considerada como melhor opção dentre os testes não-invasivos de função pancreática⁴⁴, apresentando a facilidade na execução, que envolve apenas uma coleta de amostra de fezes, quando comparado aos testes invasivos de função, de difícil execução e reprodutibilidade, visto que os resultados mostram certa correlação⁴⁵. Entretanto, este método pode apresentar falso-positivos

em doenças intestinais por diluição e conseqüente redução da concentração enzimática, além de apresentar uma baixa sensibilidade em pancreatites leves ou moderadas^{35,44,46-49}.

Ao se comparar o EUS com a somatória de quadro clínico, CPRE e teste de secretina para o diagnóstico de PC, observou-se uma sensibilidade de 80%, especificidade de 86% e acurácia diagnóstica de 84% ao se considerar três ou mais alterações ecoendoscópicas como significativas de pancreatopatia²¹.

Avaliando-se os diversos métodos de estudo para o diagnóstico de pancreatite crônica, os testes citados mais sensíveis foram EUS (88-100%), teste da secretina (81-90%) e CPRE (68-93%); sendo os mais específicos EUS (90-100%), CPRE (89-97%), teste da secretina (90-95%)³⁵.

2. OBJETIVOS

Avaliar a incidência de alterações pancreáticas ao ultra-som endoscópico em pacientes com Doença de Crohn, correlacionando com fatores como tempo de doença, localização, uso de medicamentos e índice de atividade da doença.

3. MÉTODOS

Cinquenta e um pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn foram selecionados para o presente estudo, desenhado como corte transversal, observacional e caso-controle.

Os pacientes realizaram ultra-som endoscópico (EUS) para a avaliação da morfologia pancreática, bem como dosagens de elastase fecal para a análise da função pancreática e amilase e lipase séricas. Para se comparar os achados morfológicos, realizou-se a colangiorressonância magnética em pacientes com o EUS alterado. Dados clínicos, endoscópicos e laboratoriais foram correlacionados com os resultados dos exames.

3.1 CASUÍSTICA

Pacientes com diagnóstico de Doença de Crohn através de critérios clínicos, radiológicos, endoscópicos e/ou anátomo-patológicos foram selecionados do Ambulatório de Intestino e da Enfermaria de Gastroenterologia

do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre os anos de 2004 e 2006. Foram incluídos pacientes com idade variando entre 18 e 60 anos.

Excluíram-se pacientes com consumo de etanol superior a 30g/d, presença de obesidade ou diabetes mellitus, pacientes com diagnóstico prévio de pancreatite, além de pacientes com idade inferior a 18 anos ou superior a 60 anos de idade.

Foram observados dados como idade, sexo, tempo de início da doença, índice de atividade da doença (CDAI)⁵⁰ (Anexo A), localização anatômica da enfermidade, presença de estenoses ou fístulas, manifestações extra-intestinais, cirurgias prévias, uso prévio e atual de medicações.

O grupo controle utilizado na avaliação ecoendoscópica foi composto por 20 pacientes que realizaram EUS e que não tinham suspeitas de doença pancreática ou biliar, ou história de doença inflamatória intestinal (por exemplo, pacientes em avaliação de lesões submucosas esofágicas ou gástricas).

Na análise da elastase fecal, selecionamos dois grupos controle. O grupo denominado “controle-positivo” foi composto por 10 pacientes com diagnóstico de pancreatite crônica de origem alcoólica diagnosticada por história clínica e exames radiológicos (ultra-som e/ou tomografia computadorizada abdominal). O grupo “controle-negativo” foi composto por 10 indivíduos saudáveis, sem evidências clínicas de doenças intestinais ou pancreáticas de quaisquer etiologias.

3.2 ULTRA-SOM ENDOSCÓPICO

O exame de ultra-som endoscópico (EUS) foi realizado pela equipe de endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, utilizando-se um aparelho linear, com frequência de 7,5MHz (GFUCT 160, Olympus, Hamburgo, Alemanha), após jejum do paciente por oito horas e sedação endovenosa com propofol, com monitorização cardio-pulmonar adequada durante todo o exame. Com o paciente em decúbito lateral esquerdo, o pâncreas foi visualizado locando-se o aparelho em duodeno (para a avaliação da cabeça) e em estômago, para se estudar o corpo e a cauda pancreática. Com a finalidade de se aperfeiçoar o contato com o transdutor, foram instiladas pequenas quantidades de água durante a avaliação. O diâmetro do ducto pancreático foi medido no nível da confluência da veia esplênica e da veia mesentérica superior.

As alterações pancreáticas verificadas ao EUS foram divididas em parenquimatosas e ductais^{16,21,51} (Tabela 1).

Tabela 1 – Alterações ecoendoscópicas pancreáticas

<i>Alterações parenquimatosas</i>	<i>Alterações ductais</i>
Focos hiperecogênicos	Dilatação
Lobularidade	Irregularidades
Cistos	Margens hiperecogênicas do ducto principal
Calcificações	Ramos laterais visíveis
Estrias hiperecogênicas	
Atrofia	
Padrão ecóico heterogêneo	

O grupo controle foi composto por 20 pacientes que realizaram EUS e que não tinham suspeitas de doença pancreática ou biliar, ou história de doença inflamatória intestinal.

Foram excluídos do grupo controle pacientes com idade inferior a 18 ou superior a 60 anos e com presença de etilismo, obesidade ou diabetes mellitus.

3.3 COLANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os pacientes que apresentaram três ou mais alterações sugestivas de pancreatite no exame de ultra-som endoscópico foram submetidos ao exame de colangiorressonância magnética no Serviço de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para se tentar observar alguma correlação entre os dois métodos.

As imagens de ressonância magnética foram realizadas em 1,5T (Sigma, GE Medical Systems, Milwaukee, WI). As seqüências realizadas para cada exame foram: axial T2 FSE (*fast spin echo*), axial dual SPGR (*in-phase* e *out-phase*), coronal SSFSE com saturação de gordura, axial SPGR com saturação de gordura e axial SPGR dinâmico (arterial e portal).

As seqüências foram obtidas em apnéia com a colaboração dos pacientes, após jejum de seis horas dos mesmos, não sendo administrado nenhum tipo de contraste ou sedação antes ou durante o exame.

As seqüências foram realizadas nos três planos espaciais e, em algumas situações, em planos oblíquos. As imagens foram analisadas na estação de trabalho, com projeção em máxima intensidade e reconstrução multiplanar.

3.4 ELASTASE FECAL

Foram coletadas amostras de fezes de 39 pacientes do grupo de Doença de Crohn. Não foi possível contarmos com as amostras fecais de todo o grupo que realizou a ecoendoscopia, pois alguns pacientes alegaram dificuldade no armazenamento e transporte das mesmas, e outros deixaram de frequentar o Ambulatório de Intestino do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, não sendo possível contactá-los posteriormente.

A dosagem de elastase pancreática fecal foi realizada pelo método ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), através de dois anticorpos policlonais que reconhecem diferentes epitopos em seqüências definidas do peptídeo da elastase humana (BIOSERV Diagnostics, Rostok, Alemanha).

As amostras de fezes foram coletadas pelos pacientes e estocadas em temperatura aproximada de -20°C até o dia da extração do material e realização das reações. Aproximadamente 40mg de cada amostra foram adicionados à solução de extração na proporção de 1ml de solução para cada 10mg de fezes e a seguir homogeneizadas, realizando-se a extração do sobrenadante no dia seguinte.

Do sobrenadante, 50 μl foram retirados das amostras de pacientes e controles e colocados nas microplacas previamente sensibilizadas com anticorpos dirigidos contra elastase pancreática humana. Após incubação por 60 minutos, o segundo anticorpo, marcado com biotina, se ligou à elastase pancreática imobilizada, deixando-se na incubadora em temperatura ambiente por mais 30 minutos. Para visualizar a ligação, a biotina foi conjugada ao complexo estreptavidina-peroxidase (50 μl), mantendo-se em temperatura ambiente por 30 minutos. Enfim, na última parte do experimento, a peroxidase oxidou o substrato TMB após incubação por 20 minutos, cessando esta reação ao se administrar 100 μl de solução de H_2SO_4 . A absorvância de cada placa foi então lida em espectrofotômetro a 450nm.

Todos os testes foram realizados em duplicata em cada amostra coletada.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada através do software “SPSS for Windows 10.0”.

A comparação entre os pacientes com Doença de Crohn e o grupo controle para a realização do ultra-som endoscópico foi determinada através do teste *t* de student, com intervalo de confiança de 95%.

Já para análise das dosagens de elastase fecal entre os grupos de Doença de Crohn, pancreatite crônica e indivíduos normais, utilizaram-se o *one-way* ANOVA.

No estudo de correlação entre as diversas variáveis clínicas, laboratoriais e endoscópicas no grupo de Doença de Crohn, o método utilizado foi o da correlação de Spearman.

Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo, em concordância com as diretrizes éticas internacionais para pesquisas envolvendo seres humanos, foi aprovado pela Comissão de Ética para

Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq).

Todos os pacientes participantes do estudo tiveram consentimento livre e esclarecido, conforme Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

4. RESULTADOS

Dos cinquenta e um pacientes que realizaram ultra-som endoscópico (EUS), 28 (56%) pertenciam ao sexo feminino e 23 (44%) ao sexo masculino, com média de idade de 38 anos (18-59 anos).

O tempo médio decorrido entre a descoberta da doença e a entrada no estudo foi de sete anos (1-25 anos), sendo que o índice de atividade da doença (CDAI) médio foi de 102 (20-419). A maioria dos pacientes apresentava acometimento ileal, seja isoladamente, em 46% dos casos, quanto em associação com a localização colônica, em cerca de 37% dos casos. Em 8% dos casos o acometimento era exclusivamente em trato gastrointestinal superior.

Aproximadamente 40% dos pacientes apresentavam história atual ou pregressa de fístulas enterais, e 20% manifestavam a forma estenosante da enfermidade. As manifestações extra-intestinais da doença ocorreram em 58% dos pacientes, sendo predominantemente ósteo-articulares, apresentando-se principalmente com artralguas de grandes articulações. Com relação às medicações, 56% afirmaram fazer uso atual ou pregresso de azatioprina.

Nenhum paciente apresentou elevação de lipase sérica, sendo que em 9% dos casos houve aumento de amilase, inferior a 1,5 vezes seu limite superior da normalidade (Tabela 2).

Tabela 2 – Características epidemiológicas dos pacientes com Doença de Crohn

<i>Variáveis</i>	<i>Pacientes</i>
Sexo (%)	
Feminino	28 (55)
Masculino	23 (45)
Idade (DP)	38,5 (\pm 10,4)
Tempo de doença (DP)	7,2 (\pm 5,7)
Uso De Azatioprina	
Sim	29 (57)
Não	5 (10)
Não informado	17 (33)
Amilase (DP)	74,7 (\pm 28,7)
Lipase (DP)	32,7 (\pm 11,6)
Manifestações extra-intestinais	
Sim	30 (59)
Não	16 (31)
Não informado	5 (10)
CDAI (DP)	102 (\pm 80)
Localização (%)	
Íleo	23 (45)
Cólon	6 (12)
Íleo-colônica	16 (31)
TGI superior	6 (12)
Anorretal	0
Não informado	0
Forma da doença (%)	
Estenosante	12 (23)
Fistulizante	21 (41)
Inflamatória	8 (16)
Não informado	10 (20)

Legenda: CDAI – Índice de atividade da Doença de Crohn, DP – Desvio-padrão, TGI – Trato gastrointestinal

4.1 ULTRA-SOM ENDOSCÓPICO

Os 51 pacientes realizaram o exame de ultra-som endoscópico conforme descrito na sessão “Métodos”. Dois deles (3,9%) apresentaram quatro alterações sugestivas de pancreatopatia crônica e três pacientes (5,9%) possuíam três alterações ao EUS (tabela 3).

Tabela 3 – Achados ao ultra-som endoscópico (EUS) em pacientes com Doença de Crohn e no grupo controle

<i>Número de alterações ao EUS</i>	<i>Doença de Crohn (%)</i>	<i>Controles (%)</i>
4	2 (3,9)	0
3	3 (5,9)	0
2	11 (21,5)	0
1	13 (25,5)	3 (16)
0	22 (43,2)	17 (84)
TOTAL	51 (100)	20 (100)

p < 0,001

Os pacientes que apresentaram três ou mais alterações na ecoendoscopia possuíam média de idade de 39 anos (18-56 anos), com três pacientes (60%) pertencentes ao sexo masculino e dois pacientes (40%), ao sexo feminino. O tempo médio decorrido entre a descoberta da doença e a entrada no estudo foi de 7,4 anos (2-20 anos), sendo que o índice de atividade da doença (CDAI) médio foi de 88

(20-206). Não foi demonstrada significância estatística entre as características epidemiológicas do grupo com Doença de Crohn e que apresentaram três ou mais alterações ecoendoscópicas quando comparado ao grupo com DC e que apresentaram duas ou menos alterações (Tabela 4).

Houve uma maior prevalência de alterações parenquimatosas nos exames de pacientes com Doença de Crohn, somando-se 39 achados ecoendoscópicos no total dos exames. O total de achados relativos a alterações ductais foi de 11 (tabela 5).

Com relação ao grupo controle, apenas três pacientes (16%) apresentaram uma alteração ao ultra-som endoscópico, com os demais pacientes não apresentando nenhuma alteração ao EUS (tabela 1). A comparação entre os pacientes com Doença de Crohn e o grupo controle mostrou-se estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

A única variável analisada que apresentou correlação com os dados do EUS foi a localização ileal da doença ($p = 0,04$).

Tabela 4 – Comparação entre dados epidemiológicos dos pacientes com Doença de Crohn com dois ou menos achados e com três ou mais achados ao ultra-som endoscópico (EUS)

<i>Variáveis</i>	<i>DC e 2 ou menos alterações ao EUS</i>	<i>DC e 3 ou mais alterações ao EUS</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Total</i>
Sexo (%)				
Feminino	26 (56)	2 (40)	0,44	28 (55)
Masculino	20 (44)	3 (60)		23 (45)
Idade (DP)	38,4 (\pm 10,2)	38,8 (\pm 13,6)	0,48	38,5 (\pm 10,4)
Tempo de doença (DP)	7,2 (\pm 5,7)	7,4 (\pm 7,1)	0,49	7,2 (\pm 5,7)
Uso Azatioprina				
Sim	26 (56)	3 (60)		29 (57)
Não	3 (7)	2 (40)	0,61	5 (10)
Não Informado	17 (37)	0		17 (33)
Amilase (DP)	73,6 (\pm 23,7)	74,8 (\pm 29,5)	0,46	74,7 (\pm 28,7)
Lípase (DP)	27,5 (\pm 10,6)	33,3 (\pm 11,7)	0,48	32,7 (\pm 11,6)
Manifestações extra-intestinais				30 (59)
Sim	28 (61)	2 (40)	0,89	16 (31)
Não	13 (28)	3 (60)		5 (10)
Não informado	5 (11)	0		
CDAI (DP)	103 (\pm 80)	88 (\pm 82)	0,30	102 (\pm 80)
Localização (%)				
Íleo	19 (41)	4 (80)	0,04	23 (45)
Colon	5 (11)	1 (20)	-	6 (12)
Íleo-colônica	16 (35)	0	-	16 (31)
TGI alto	6 (13)	0	-	6 (12)
Anorretal	0	0	-	0
Não informado	0	0		0
Forma (%)				
Estenosante	11 (24)	1 (20)	-	12 (23)
Fistulizante	19 (41)	2 (40)	-	21 (41)
Inflamatória	7 (16)	1 (20)	-	8 (16)
Não Informado	9 (19)	1 (20)	-	10 (20)

Legenda: CDAI – Índice de atividade da Doença de Crohn, DC – Doença de Crohn, DP – Desvio-padrão, TGI – Trato gastrointestinal

Tabela 5 – Alterações parenquimatosas e ductais na ecoendoscopia de pacientes com Doença de Crohn e grupo controle

<i>Alteração</i>	<i>Doença de Crohn (%)</i>	<i>Controles (%)</i>
Parenquimatosas		
Focos hiperecóticos	15 (35)	3 (100)
Estrias hiperecóticas	11 (21)	0
Margens externas globulares	4 (7)	0
Lobularidade	1 (2)	0
Cistos	0	0
Calcificação	0	0
Atrofia	2 (3)	0
Padrão ecóico heterogêneo	6 (11)	0
Totais alterações parenquimatosas	39	3
Ductais		
Dilatação ducto principal	0	0
Dilatação ductos secundários	0	0
Irregularidade ductal	0	0
Margens ductais hiperecóticas	11 (21)	0
Totais alterações ductais	11	0
Total	50 (100)	3 (100)

p < 0,001

4.2 COLANGIORRESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Quatro pacientes com Doença de Crohn e com três ou mais alterações ao ultra-som endoscópico realizaram colangiorressonância nuclear magnética (CRNM). Um paciente faleceu antes de fazer a CRNM, de causa não relacionada à Doença de Crohn ou aos exames realizados.

Todos os pacientes que a realizaram não apresentaram alterações sugestivas de pancreatite crônica.

4.3 ELASTASE FECAL

Trinta e nove pacientes com Doença de Crohn, 10 pacientes com pancreatite crônica alcoólica e 10 controles sadios realizaram a dosagem de elastase fecal.

As dosagens médias de elastase fecal em cada grupo foram de 450 μ g de elastase/g fezes para o grupo de pacientes com Doença de Crohn, 487 μ g/g fezes no grupo controle de indivíduos sadios e 125 μ g/g fezes no grupo de pacientes com pancreatite crônica, não se observando diferença estatística entre o grupo de Doença de Crohn e os indivíduos normais (Figura 1).

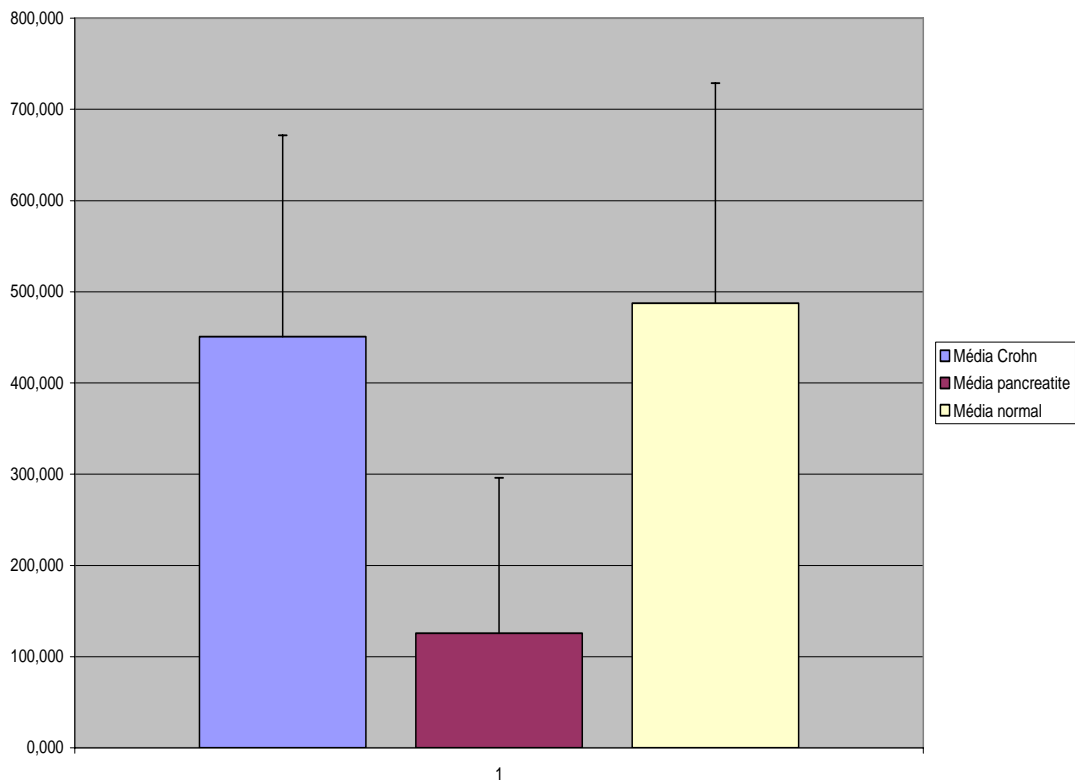


Figura 1. Concentrações médias de elastase fecal (em $\mu\text{g/g}$ fezes) nos grupos de pacientes com Doença de Crohn, pancreatite crônica e indivíduos saudáveis.

Não houve correlação entre atividade da Doença de Crohn, mensurada pelo CDAI, e níveis de elastase fecal.

Quatro pacientes (10%) com DC apresentaram exames sugestivos de insuficiência pancreática exócrina (dosagens inferiores a $200\mu\text{g/g}$ fezes), dois deles considerados insuficiência exócrina severa. Estes pacientes não apresentaram alterações na morfologia pancreática ao exame de ultra-som endoscópico. Por outro lado, os pacientes com três ou mais alterações na ecoendoscopia apresentaram níveis de elastase fecal dentro dos parâmetros normais. Também não houve correlação entre os níveis de elastase fecal e as características epidemiológicas da população.

5. DISCUSSÃO

O presente estudo evidenciou comprometimento pancreático em pacientes portadores de Doença de Crohn quando comparados ao grupo controle na avaliação morfológica através do ultra-som endoscópico (EUS), com 9,8% dos pacientes apresentando três ou mais alterações.

Dois estudos anteriores avaliaram morfológicamente o pâncreas em DC. Em avaliação retrospectiva envolvendo 255 pacientes com Doença de Crohn acompanhados por mais de três anos, observou-se uma prevalência de 6,3% de alterações morfológicas pancreáticas em indivíduos sem sinais ou sintomas de pancreatite crônica observadas aos exames de ultra-som abdominal, tomografia computadorizada ou CPRE¹⁵. Estas alterações foram observadas em uma maior frequência nos cinco primeiros anos de diagnóstico da Doença de Crohn, sendo sugerido que a pancreatopatia seria um evento precoce em pacientes com DC.

Heikius *et al.* analisaram através de CPRE 46 pacientes com DC e que apresentavam o teste do PABA alterado (teste de baixa especificidade, porém com alta sensibilidade para pancreatite crônica²⁶) de um universo inicial de 237 pacientes. Os autores encontraram alterações no ducto pancreático sugestivas de PC em 20 pacientes, o que representou 8,7% do total dos pacientes que começaram o estudo¹³, não havendo correlação destas alterações com o tempo de diagnóstico da DC. Nosso

estudo corrobora com esta observação, pois também não foi observada qualquer relação entre tempo de diagnóstico de DC e morfologia pancreática alterada.

A maior prevalência em nossa casuística (9,8% com três ou mais alterações ecoendoscópicas) pode ser explicada pelo método de avaliação morfológica escolhido. O EUS parece possuir uma maior sensibilidade na detecção precoce de pancreatite crônica quando comparado à CPRE, por avaliar tanto ducto quanto parênquima pancreático³⁵. Na avaliação de pancreatopatias em pacientes com DC a escolha do EUS é a mais racional, uma vez que as alterações pancreáticas nesta situação são predominantemente parenquimatosas, conforme demonstrado em estudos anátomo-patológicos¹⁰. Avaliando-se ecoendoscopicamente nossos pacientes, observou-se um maior predomínio de alterações parenquimatosas, totalizando 39 achados, em comparação a apenas 11 alterações ductais.

Kahal *et al.* avaliaram 130 pacientes com diagnóstico estabelecido de pancreatite crônica ou com forte suspeita clínica para tal enfermidade, sem DC ou qualquer outra doença associada. Noventa e dois pacientes apresentavam alterações sugestivas de PC tanto na CPRE quanto no EUS. Trinta e dois pacientes não apresentavam alterações na CPRE, porém evidenciavam alterações ecoendoscópicas, sendo em média dois achados sugestivos de pancreatopatia em cada exame realizado. Todos os 32 pacientes apresentavam achados parenquimatosos na ecoendoscopia, sendo que cinco deles evidenciavam também alterações ductais. Estes pacientes foram acompanhados prospectivamente em um tempo médio de 18 meses e, no final deste período, foi realizada uma nova CPRE. Em 69% dos exames realizados confirmou-se o diagnóstico de PC³⁷. Um ponto importante deste estudo é que,

inicialmente, os pacientes com EUS alterado apresentavam em média duas alterações ecoendoscópicas, o que para a maioria dos autores seria considerado como artefato. Após o seguimento, entretanto, verificou-se que os achados eram na maioria das vezes alterações precoces de pancreatopatia, confirmados posteriormente com outros métodos. Outros autores obtiveram resultados semelhantes em um segmento de três anos em pacientes com alterações leves ao EUS, com a confirmação diagnóstica de PC em 70% dos casos⁵². A conclusão dos autores é que o EUS apresenta uma maior sensibilidade, pois avalia tanto ducto quanto parênquima pancreático. Em nosso estudo, procuramos comparar o EUS com a colangiorressonância magnética, por esta ser um método de sensibilidade e especificidade semelhante à CPRE para o diagnóstico de PC, com um índice de complicações muito mais baixas⁵³⁻⁵⁶. Como na CPRE, entretanto, o método apresenta uma baixa sensibilidade para alterações pancreáticas precoces⁵⁷. Ao se comparar EUS e colangiorressonância magnética no diagnóstico de PC, verificou-se que o EUS apresenta uma sensibilidade muito maior (93% contra 65% da CRNM)⁵⁸.

Observamos níveis baixos de elastase fecal em 10,2% dos pacientes com Doença de Crohn. Não foi caracterizada correlação entre estes achados e as alterações observadas ao ultra-som endoscópico, ou seja, nenhum paciente com níveis reduzidos de elastase apresentava alterações ecoendoscópicas significativas, bem como nenhum paciente com exame de EUS sugestivo de pancreatopatia apresentou baixos níveis de elastase, fato previamente observado em pacientes com pancreatite idiopática⁵⁹ e em casos de pancreatite leve ou moderada^{31,43,60,61}, situações onde o uso de elastase fecal torna-se limitado pela sua sensibilidade. Em estudo que avaliou a morfologia e a função pancreática,

utilizando-se respectivamente a CPRE e o teste da secretina em 237 pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), observou-se alterações na função pancreática em 4,2% e, em 8,7% dos pacientes, anormalidades na morfologia, porém não se observou correlação entre estes achados, provavelmente por tratar-se de alterações ductais mínimas¹³, que são as alterações mais comumente encontradas em pacientes com DC na colangiopancreatografia endoscópica^{2,3}. Lindstrom e colaboradores, analisando pacientes com DII e colangite esclerosante primária, observaram alterações primárias na morfologia ao invés de função pancreática⁶². Além da maior prevalência de alterações morfológicas, deve-se levar em conta a especificidade diagnóstica da elastase fecal, que gira em torno de 79%⁶³, o que pode justificar alguns pacientes com este teste alterado e EUS normal.

Poucos estudos anteriores analisaram a função pancreática exócrina em DC. O decréscimo na função ocorreu em 4,2% a 58% dos pacientes estudados¹¹⁻¹⁴, com tal variação ocorrendo pelo fato de não haver uma padronização nos testes de função pancreática. O teste da secretina, que envolve intubação duodenal e é considerado padrão-ouro entre os testes invasivos de função pancreática^{35,64} foi aplicado em 54 pacientes com DC e sem história prévia ou fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite, notando-se redução na concentração máxima de bicarbonato em 4,2% dos exames¹³. Angelini *et al.*, utilizando o teste da secretinaceruleína em 17 pacientes com DC observaram, em 35% dos pacientes, um decréscimo na secreção de enzimas e bicarbonato e, em 58% das vezes, um decréscimo na concentração da lipase no aspirado duodenal¹¹. Utilizando o teste de Lundh, Hegnohj *et al.* notaram um significativo decréscimo na concentração de

amilase e lipase no aspirado duodenal de 143 pacientes com DC, significativamente maior nos casos de pacientes com comprometimento isolado de íleo terminal e com atividade da doença de moderada a severa¹². Ao se avaliar 15 pacientes com Doença de Crohn com coleta de líquido diretamente do ducto pancreático por CPRE e dosagens de bicarbonato, lipase e amilase nos minutos um e cinco após administração de secretina EV, observou-se uma redução do volume secretado e na concentração de lipase e amilase em pacientes que apresentavam doença intestinal extensa e em franca atividade⁶⁵.

Recentemente, uma nova entidade foi descrita: a pancreatite auto-imune⁶⁶, definida como um processo inflamatório auto-imune caracterizado por infiltrado inflamatório predominantemente linfoplasmocitário, associado a fibrose do pâncreas provocando insuficiência do órgão⁶⁷⁻⁷¹. Ela apresenta associação com várias doenças auto-imunes, notando-se uma relação com doença inflamatória intestinal em 17 a 22% dos casos^{19,67}. Nestes casos, é chamada de pancreatite auto-imune secundária ou sindrômica⁷².

Histologicamente observa-se infiltrado peri-ductal composto por linfócitos T CD4 e CD8 em sua grande maioria, mas também com agregados de linfócitos B em pequena quantidade, macrófagos e plasmócitos, associado a fibrose inter e intra-lobular, podendo ocorrer atrofia do parênquima^{19,67}. Na CPRE, observa-se um estreitamento difuso ou segmentar do ducto pancreático principal⁶⁸, sendo os achados mais comuns ao EUS um aumento focal ou difuso do pâncreas associado a um parênquima difusamente hipoecóico e um padrão de esclerose ductal, com margens ductais hiperecóicas⁷².

No estudo do pâncreas, os achados ecoendoscópicos correlacionam-se com achados histopatológicos, não havendo aumento da sensibilidade ou da especificidade quando adicionado ao exame a realização de biópsia por agulha fina^{16,24}. Observou-se em nosso estudo como principais achados focos hiperecóticos (35%), margens ductais hiperecóticas (21%), estrias hiperecóticas (21%) e padrão ecóico heterogêneo (11%). Estas alterações correspondem, respectivamente, a fibrose focal, fibrose periductal, fibrose em ponte e edema^{16,22}, características muito prevalentes em pancreatite auto-imune^{67,72}.

Especula-se que as alterações pancreáticas na Doença de Crohn devam-se principalmente pela ativação de imunocomplexos^{4,6,19}. Ao se analisar o soro de 59 pacientes com DC, observou-se que em 39% havia a presença de anticorpo contra o pâncreas exócrino, sendo 29% de alta titulação. Notou-se que estes auto-anticorpos eram mais frequentes em pacientes com maior tempo de doença e os que possuíam manifestações extra-intestinais da enfermidade, sendo menos prevalente em pacientes em uso de corticoesteróides. No mesmo estudo foram encontrados os auto-anticorpos em pacientes com Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI), numa baixa prevalência (4%) e em baixa titulação⁷³. Outro estudo envolvendo 212 pacientes com DC e familiares de primeiro grau mostrou a presença de auto-anticorpos contra pâncreas exócrino (da subclasse IgG) em 27% dos pacientes, sendo extremamente específico para DC⁷⁴. Em estudo envolvendo pacientes com DC e RCUI, Koutroubakis e colaboradores identificaram a positividade do auto-anticorpo pancreático em quase 42% dos pacientes com DC, preferencialmente em pacientes que apresentam a forma estenótica da doença. Os autores encontraram uma positividade em 25% dos pacientes com RCUI⁷⁵.

Seibold *et al.* buscaram avaliar a incidência de insuficiência pancreática em pacientes com e sem estes auto-anticorpos. Em 64 pacientes, 40% apresentavam auto-anticorpos pancreáticos. Foi observado que 15,6% dos pacientes tiveram o teste da fluorosceína dilaurato patológicos, 12,5% apresentaram a quimotripsina fecal alterada e 14% possuíam alta concentração de gordura nas fezes (todos com baixa sensibilidade para alterações precoces do pâncreas). Verificou-se uma maior incidência de insuficiência pancreática em pacientes com auto-anticorpos positivos (19 a 27% dependendo do método utilizado, contra 8% nos três métodos em paciente anticorpo-negativos) e em pacientes com doença localizada em íleo terminal e cólon de forma extensa¹⁴.

Estes auto-anticorpos teriam um tropismo pelo ácido pancreático exócrino⁹. Neste mecanismo proposto, justifica-se o encontro de alterações inespecíficas, caracterizadas pela presença de linfócitos T em abundância e um número menor de agregados de linfócitos B no tecido pancreático¹⁹, com fibrose intra e inter-lobular, marcada regressão acinar e fibrose peri-ductular, sendo raro a presença de granulomas^{5,76}, que foram descritos apenas na associação de DC de trato gastrointestinal alto e pancreatite²⁸.

As alterações pancreáticas não seriam tão comuns e proeminentes quantas outras manifestações extra-intestinais verificadas na DC pelo fato dos auto-antígenos serem sintetizados no pâncreas e tornarem-se componentes do suco pancreático, porém entrarem em contato com o sistema imune apenas na parede intestinal, ocorrendo ali a produção de auto-anticorpos e a formação de imunocomplexos, levando à ativação de complemento e à resposta inflamatória observada na DC⁷³.

Concluindo, o presente estudo evidenciou, em uma casuística de 51 pacientes, 9,8% destes com três ou mais alterações sugestivas de pancreatite crônica ao EUS, estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. Entretanto, estes pacientes não apresentavam sinais clínicos de pancreatite crônica, possivelmente por se tratar de alterações precoces. Estudos prospectivos futuros devem ser realizados para identificar, neste grupo de pacientes, se tais alterações morfológicas podem evoluir para o desenvolvimento de insuficiência pancreática exócrina ou endócrina e, em caso positivo, quais os fatores de risco e qual o tempo médio até o início de suas manifestações clínicas.

6. CONCLUSÕES

1. Foi observado em 9,8% dos pacientes com Doença de Crohn alterações no exame de ultra-som endoscópico sugestivas de Pancreatite Crônica.
2. A única variável estatisticamente significativa para a presença de alterações pancreáticas na Doença de Crohn foi a localização da enfermidade exclusivamente em íleo terminal.

7. ANEXOS

ANEXO A

ÍNDICE DE ATIVIDADE NA DOENÇA DE CROHN

(Crohn's disease activity indices – CDAI)

Variável	Descrição da variável	Multiplicador	Total
1	Nº de evacuações líquidas ou pastosas (a cada dia por 7 dias)	x2	
2	Dor abdominal, soma diária dos índices em 7 dias (0-não, 1-leve, 2-moderada, 3-severa)	x5	
3	Bem-estar geral, soma diária dos índices em 7 dias (0-geralmente bem, 1-pouco abaixo do normal, 2-pobre, 3-muito pobre, 4-terrível)	x7	
4	Nº das complicações listadas (artralgia ou artrite; irite ou uveíte; eritema nodoso ou pioderma gangrenoso ou estomatite aftosa; fissura, fístula ou abscesso anal; febre acima de 37,8°C)	x20	
5	Uso de difenoxilato ou loperamida (0-não, 1-sim)	x30	
6	Massa abdominal (0-não, 2-questionável, 5-sim)	x10	
7	Hematócrito (masculino 47-Ht, feminino 42-Ht)	x6	
8	Peso (1-peso/peso ideal) x 100 (adicionar ou subtrair de acordo com o sinal)	x1	
Total			

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: **Os pacientes farão exames de sangue e realizarão um exame semelhante à endoscopia digestiva, que conta com um aparelho de ultra-som em sua extremidade para melhor estudo do pâncreas. Os pacientes que apresentarem alterações neste exame realizarão um exame de ressonância magnética do abdome, para melhor avaliação do órgão.**
3. desconfortos e riscos esperados: **realização do ultra-som endoscópico, que envolve os riscos mínimos de um exame de endoscopia rotineiro.**
4. benefícios que poderão ser obtidos: **O diagnóstico do comprometimento do pâncreas facilita o controle dos sintomas pela reposição de substâncias que o órgão parou de produzir.**
5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo : **o outro exame para verificar o comprometimento chama-se Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica, que apresenta um risco alto de complicações.**

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
Você poderá ter acesso, a qualquer momento, sobre informações dos exames realizados, riscos e benefícios desta e tirar dúvidas quando desejado.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
A qualquer momento você terá liberdade de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem que com isso você deixe de receber acompanhamento adequado .
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
Todas as informações fornecidas pelo paciente serão mantidas em completo sigilo, como também os seus exames.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Independentemente de sua participação na pesquisa você sempre terá direito ao atendimento médico no HCFMUSP.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Não está prevista qualquer indenização adicional por danos à sua saúde decorrentes desta pesquisa, sabendo também que essa pesquisa não envolve maiores riscos.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Éverson Fernando Malluta – tel: 8118 0286

e-mail: eversonfernando@yahoo.com

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

ANEXO C

DADOS DOS PACIENTES

Iniciais	Sexo	Idade	Alterações EUS	Focos hipercóicos	Estrias hipercóicas	Margens globulares	Lobularidade	Cistos
AAN	M	29	0	0	0	0	0	0
ABS	M	27	2	0	0	1	0	0
AS	M	39	3	1	1	0	0	0
AVS	M	36	1	1	0	0	0	0
ALZ	F	47	0	0	0	0	0	0
ALF	M	30	0	0	0	0	0	0
CAP	F	45	2	1	1	0	0	0
CPM	F	53	1	0	0	0	0	0
CMS	F	28	1	0	1	0	0	0
DASV	F	38	0	0	0	0	0	0
ESS	M	46	0	0	0	0	0	0
ECM	M	25	1	0	0	0	0	0
ES	M	41	0	0	0	0	0	0
EGF	F	34	0	0	0	0	0	0
ERF	M	48	0	0	0	0	0	0
EMS	F	27	2	1	0	0	0	0
EPC	F	43	2	1	0	0	0	0
ECP	M	28	0	0	0	0	0	0
EJ	M	27	0	0	0	0	0	0
EBAC	F	57	1	0	0	0	0	0
GB	M	36	1	0	0	0	0	0
IPR	F	54	1	0	0	0	0	0
JAD	M	39	0	0	0	0	0	0
JFFR	M	56	4	1	1	1	0	0
JRC	M	38	0	0	0	0	0	0
LLF	F	18	3	1	1	0	0	0
LABN	F	23	2	1	0	0	0	0
LBG	F	27	1	1	0	0	0	0
MCC	F	.	0	0	0	0	0	0
MCPES	F	59	2	0	1	0	1	0
MNC	F	56	1	1	0	0	0	0
MNN	F	43	1	1	0	0	0	0
MHAH	F	28	1	0	0	0	0	0
ML	M	28	2	1	0	0	0	0
MAA	M	48	0	0	0	0	0	0
MCAS	M	32	0	0	0	0	0	0
MA	F	38	3	1	1	1	0	0
MPS	F	39	2	1	1	0	0	0
NFCBA	F	45	1	0	0	0	0	0
OGBF	M	37	0	0	0	0	0	0
RRE	M	20	0	0	0	0	0	0
RFA	M	23	1	0	0	0	0	0
RI	F	42	0	0	0	0	0	0
RZ	F	54	0	0	0	0	0	0
SS	F	43	0	0	0	0	0	0
SBS	F	39	2	0	1	0	0	0
SSB	F	44	0	0	0	0	0	0
SRS	F	44	2	0	1	0	0	0
TMA	F	40	0	0	0	0	0	0
VSL	M	43	4	1	1	1	0	0
VCOT	F	37	0	0	0	0	0	0

Iniciais	Litfase	Calcificações	Dilatação	Dilatação2	Irregularidade	Margens hiperecóticas	Atrofia
AAN	0	0	0	0	0	0	0
ABS	0	0	0	0	0	1	0
AS	0	0	0	0	0	0	0
AVS	0	0	0	0	0	0	0
ALZ	0	0	0	0	0	0	0
ALF	0	0	0	0	0	0	0
CAP	0	0	0	0	0	0	0
CPM	0	0	0	0	0	1	0
CMS	0	0	0	0	0	0	0
DASV	0	0	0	0	0	0	0
ESS	0	0	0	0	0	0	0
ECM	0	0	0	0	0	1	0
ES	0	0	0	0	0	0	0
EGF	0	0	0	0	0	0	0
ERF	0	0	0	0	0	0	0
EMS	0	0	0	0	0	1	0
EPC	0	0	0	0	0	1	0
ECP	0	0	0	0	0	0	0
EJ	0	0	0	0	0	0	0
EBAC	0	0	0	0	0	0	0
GB	0	0	0	0	0	0	1
IPR	0	0	0	0	0	0	0
JAD	0	0	0	0	0	0	0
JFFR	0	0	0	0	0	0	0
JRC	0	0	0	0	0	0	0
LLF	0	0	0	0	0	1	0
LABN	0	0	0	0	0	1	0
LBG	0	0	0	0	0	0	0
MCC	0	0	0	0	0	0	0
MCPES	0	0	0	0	0	0	0
MNC	0	0	0	0	0	0	0
MNN	0	0	0	0	0	0	0
MHAH	0	0	0	0	0	1	0
ML	0	0	0	0	0	1	0
MAA	0	0	0	0	0	0	0
MCAS	0	0	0	0	0	0	0
MA	0	0	0	0	0	0	0
MPS	0	0	0	0	0	0	0
NFCBA	0	0	0	0	0	1	0
OGBF	0	0	0	0	0	0	0
RRE	0	0	0	0	0	0	0
RFA	0	0	0	0	0	1	0
RI	0	0	0	0	0	0	0
RZ	0	0	0	0	0	0	0
SS	0	0	0	0	0	0	0
SBS	0	0	0	0	0	0	0
SSB	0	0	0	0	0	0	0
SRS	0	0	0	0	0	0	1
TMA	0	0	0	0	0	0	0
VSL	0	0	0	0	0	0	0
VCOT	0	0	0	0	0	0	0

Iniciais	Padrão ecóico heterogêneo	Microlitíase	Tempo de doença	Localização	Forma	Manifestações extra-intestinais	Azatioprina	CDAI
AAN	0	0	12	Íleo-colon	Fistulosa	Sim	.	46
ABS	0	0	7	Cólon	Estenosante	Sim	Sim	184
AS	1	1	20	Íleo	Fistulosa	Não	Não	.
AVS	0	0	3	Íleo	Fistulosa	Sim	Sim	73
ALZ	0	0	1	Cólon	Inflamatória	Sim	Não	61
ALF	0	0	6	Íleo	.	.	Sim	53
CAP	0	0	5	Íleo	Estenosante	Sim	.	65
CPM	0	0	25	Íleo	Estenosante	Não	Sim	109
CMS	0	0	10	Íleo	Inflamatória	Não	Não	92
DASV	0	0	3	Íleo	Inflamatória	Sim	Sim	64
ESS	0	0	2	Cólon	Inflamatória	Não	.	58
ECM	0	0	4	Cólon	Fistulosa	Sim	Sim	386
ES	0	0	15	Íleo-colon	Estenosante	Sim	.	66
EGF	0	0	5	Íleo	Fistulosa	Sim	.	140
ERF	0	0	12	Íleo	Fistulosa	Sim	Sim	118
EMS	0	0	4	Íleo	Estenosante	Sim	Sim	.
EPC	0	0	12	Íleo	Estenosante	Sim	Sim	51
ECP	0	0	2	Íleo-colon	Fistulosa	Não	Sim	145
EJ	0	0	.	Íleo-colon	Fistulosa	Sim	Sim	98
EBAC	1	0	18	Íleo-colon	Fistulosa	Sim	Sim	120
GB	0	0	20	Íleo-colon	.	Não	Sim	95
IPR	1	0	17	Íleo-colon	.	Sim	.	107
JAD	0	0	11	Íleo	Fistulosa	Não	.	52
JFFR	1	0	6	Íleo	Inflamatória	Sim	Sim	20
JRC	0	0	1	Íleo-colon	.	Não	.	144
LLF	0	0	2	Cólon	.	Não	Sim	48
LABN	0	0	5	Cólon	Fistulosa	Sim	.	231
LBG	0	0	5	Íleo	Fistulosa	Sim	Sim	419
MCC	0	0
MCPES	0	0	5	Íleo	.	Sim	.	56
MNC	0	0	9	Íleo	Fistulosa	Sim	.	.
MNN	0	0	13	88
MHAH	0	0	5	Íleo-colon	Inflamatória	Sim	.	91
ML	0	0	4	Íleo	Inflamatória	Não	Sim	31
MAA	0	0	6	51
MCAS	0	0	9	Íleo-colon	Estenosante	Sim	Sim	65
MA	0	0	4	Íleo	Estenosante	Sim	Sim	81
MPS	0	0	4	Íleo	Estenosante	Não	Sim	52
NFCBA	0	1	4	Íleo-colon	Estenosante	Não	Sim	50
OGBF	0	0	3	Íleo	Fistulosa	Não	Sim	30
RRE	0	0	4	Íleo-colon	Fistulosa	Não	.	147
RFA	0	0	3	Íleo-colon	Fistulosa	Não	.	43
RI	0	0	2	Íleo-colon	Fistulosa	Sim	.	118
RZ	0	0	5	Íleo	Fistulosa	Sim	Não	55
SS	0	0	2	Íleo-colon	Inflamatória	Sim	Sim	109
SBS	1	0	2	Íleo	Estenosante	Sim	Sim	75
SSB	0	0	5	Íleo-colon	Estenosante	Sim	Sim	86
SRS	0	0
TMA	0	0	3	Íleo-colon	Fistulosa	Sim	Sim	123
VSL	1	0	5	Íleo	Fistulosa	Não	Não	206
VCOT	0	0	7	Íleo	Fistulosa	Sim	Sim	119

8. REFERÊNCIAS

1. Dobrilla G. Regional enteritis and pancreatitis. *Gastroenterol.* 1972; 63(4): 713-4
2. Axon ATR, Ashton MG, Lintott DJ. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease. *Clin Radiol.* 1979;30:179-82.
3. Seyrig JA, Jian R, Modigliani R, Golfain D, Florent C, Messing B, Bitoun A. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1985;30(12):1121-6.
4. Eisner TD, Goldman IS, McKinley MJ. Crohn's disease and pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1993;88(4):583-6.
5. Potamianos S, Koutroubakis IE, Chatzicostas C, Rolles K, Burroughs AK, Kouroumalis EA. Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12:1021-4.
6. Piontek M, Hengels KJ, Strohmeyer G. Crohn's disease: what about the pancreas? *J Clin Gastroenterol.* 1990;12(5):491-3.
7. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease: a danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:199-201.

8. Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepato-gastroenterol.* 1989;36:175-7.
9. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, Mambrini P, Saint-Paul MC, Delmont JP, Salducci J, Grimaud JC, Sahel J. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2141-8.
10. Chapin LE, Scudamore HH, Baggenstoss AH. Regional enteritis associated visceral changes. *Gastroenterology.* 1956;30:404-15.
11. Angelini G, Cavallini G, Bovo P. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol.* 1988;3:185-93.
12. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Sobirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut.* 1990;31:1076-9.
13. Heikius B, Niemela S, Lehtola J. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:517-23.
14. Seibold F, Scheurlen M, Müller A, Jenss H, Weber P. Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease with and without pancreatic autoantibodies. *J Clin Gastroenterol.* 1996; 22(3):202-6.
15. Oishi Y, Yao T, Matsui T, Ueki T, Sakurai T, Sakaguchi S. Abnormal pancreatic imaging in Crohn's disease: prevalence and clinical features. *J Gastroenterol.* 2004;39:26-33.
16. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of early chronic pancreatitis by endoscopic ultrasound. Are we there yet? *J Pancreas.* 2004;5(1):1-7.

17. Ball WP, Baggenstoss AH, Barga JA. Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis. *Arch Pathol.* 1950;50:347-58.
18. Winter TA, O'Keefe SJD, Callanan M, Dip N, Marks T. Impaired gastric acid and pancreatic enzyme secretion in patients with Crohn's disease may be a consequence of a poor nutritional state. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10(5):618-25.
19. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F, Lankisch P, Stolte M, Luttges J, Kremer B, Kloppel G. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut.* 1997;41:263-68.
20. Catalano MF. Diagnosing early-stage chronic pancreatitis: is endoscopic ultrasound a reliable modality? *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl 17):78-84.
21. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy.* 1993;25:555-64.
22. Miyakawa H, Suga T, Okamura K. Usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl 17):85-9.
23. Irisawa A, Katakura K, Ohira H, Sato A, Bhutani MS, Hernandez LV, Koizumi M. Usefulness of endoscopic ultrasound to diagnose the severity of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl 17):90-4.
24. Hollerbach S, Klamann A, Topalidis T, Schmiegel WH. Endoscopic ultrasonography and fine-needle aspiration cytology for diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy.* 2001;33(10):824-31.
25. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, Van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic

- pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:18-25.
26. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1985;88:1973-95.
 27. Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Gilly G, Lux G. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut.* 1994;35:1132-6.
 28. Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, Bibus B, Tscholakoff D, Weiss W. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1995;108:1246-9.
 29. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120(3):682-707.
 30. Owiang C. Chronic pancreatitis. In: Yamada T. *Textbook of Gastroenterology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999. p.2151-77. 2v.
 31. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasound, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 1998;48:11-7.
 32. Buscail L, Escourrou J, Morau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F, Tregant P, Frexinos J. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas.* 1995;10(3):251-7.
 33. Nattermann C, Goldschmidt AJW, Dancygier H. Endosonography in chronic pancreatitis – a comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* 1993;25:565-70.

-
34. Fosmark C. The diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2000;52(2):293-7.
 35. Glasbrenner B, Kahl S, Melfertheiner P. Modern diagnostics of chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:935-41.
 36. Hastier P, Buckley MJM, Francois E, Peten EP, Dumas R, Caroli-Bosc FX, Delmont JP. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest Endosc.* 1999; 49:705-9.
 37. Kahl S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:507-11.
 38. Wiersema MJ. Diagnosing chronic pancreatitis: shades of gray. *Gastrointest Endosc.* 1998;48(1):102-6.
 39. Hawes RH. Comparison of diagnostic modalities: EUS, ERCP, and fluid analysis. *Gastrointest Endosc.* 1999;49(3):S74-6.
 40. Raimondo M, Clain JE, Wang KK, DiMagno EP. Can EUS detect early or severe chronic pancreatitis? Comparison of endoscopic ultrasonography with pancreatic function. *Gastroenterology.* 1998;114(Suppl 1):A492.
 41. DiMagno EP. Diagnosis of chronic pancreatitis: are noninvasive tests of exocrine pancreatic function sensitive and specific? *Gastroenterology.* 1982; 83(1):143-6.
 42. Braganza JM, Hunt LP, Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1982; 82:1341-7.

43. Mee AS, Girswood AH, Walker E, Gilinsky NH, Kottler RE, Marks IN. Comparison of the oral (PABA) pancreatic function test, the secretin-pancreozymin test and endoscopic retrograde pancreatography in chronic alcohol induced pancreatitis. *Gut*. 1985;26:1257-62.
44. Lankisch PG. The problem of diagnosing chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis*. 2004;36:61-7.
45. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:733-50.
46. Loser C, Molgaard A, Folsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996;39(4):580-6.
47. Lankisch PG, Schmidt I, König H, Lehnick D, Knollmann R, Lohr M, Liebe S. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency. *Gut*. 1998;42:551-4.
48. Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999;44(1):210-3.
49. Hardt PD, Marzeion AM, Schnell-Kretschmer H, Wusten O, Nalop J, Zekorn T, Klor HU. Fecal elastase 1 measurement compared with endoscopic retrograde cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2002;25(1): e6-e9.
50. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, Present DH, Rutgeerts P, Scholmerich J, Stange EF, Sutherland LR. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002;122(2):512-30.
51. Sahai AV. EUS and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002;56(4):S76-81.

-
52. Heyries L, Barthet M, Buscail L. Long term follow up of early chronic pancreatitis diagnosed at endoscopic ultrasonography. *Endoscopy*. 1999;31(Suppl 1):E43.
 53. Zhong L, Yao QY, Li L, Xu JR. Imaging diagnosis of pancreato-biliary diseases: a control study. *World J Gastroenterol*. 2003;9(12):2824-7.
 54. Calvo MM, Bujanda L, Calderón A, Heras I, Cabriada JL, Bernal A, Orive V, Astigarraga E. Comparison between magnetic resonance cholangiopancreatography and ERCP for evaluation of the pancreatic duct. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(2):347-53.
 55. Ito K, Koike S, Matsunaga N. MR imaging of pancreatic diseases. *Eur J Radiol*. 2001;38:78-93.
 56. Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology*. 1999;210:605-10.
 57. Graziani R, Taparelli M, Malagó R, Girardi V, Frulloni L, Cavallini G, Mucelli RP. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *J Pancreas*. 2005;6(Suppl 1):73-88.
 58. Pungpapong S, Wallace MB, Woodward TA, Noh KW, Raimondo M. Accuracy of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:88-93.
 59. Maartense S, Ledebøer M, Masclee AAM. Chronic pancreatitis: relation between function and morphology. *Dig Liver Sci*. 2004;36: 61-7.
 60. Malfertheiner P, Buchler M, Stanescu A, Ditschuneit H. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis. *Hepato-gastroenterol*. 1986;33:110-4.

61. Lankisch PG, Seidensticker F, Otto J, Lubbers H, Mahlke R, Stockmann F, Folsch UR, Creutzfeldt W. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996; 12(2):149-52.
62. Lindstrom E, Bodemar G, Ryden BO, Ihse I. Pancreatic ductal morphology and exocrine function in primary sclerosing cholangitis. *Acta Chir Scand*. 1990;156:451-6.
63. Sigmund E, Lohr JM, Schuff-Werner P. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests – a meta-analysis. *Z. Gastroenterol*. 2004;42(10):1117-28.
64. Ochi K, Mizushima T, Harada H, Matsumoto S, Matsumura N, Seno T. Chronic pancreatitis: functional testing. *Pancreas*. 1998;16(3):343-8.
65. Ambrogini Junior O. *Avaliação da função pancreática exócrina em portadores da Doença de Crohn* [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 1999.
66. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Haiashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1561-8.
67. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Current concepts: autoimmune pancreatitis. *NEJM*. 2006;355(25):2670-6.
68. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol*. 2006;12(16):2487-96.
69. Chari ST. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis. *J Gastroenterol*. 2007;42(Suppl XVII):58-9.

-
70. Kloppel G. Toward a new classification of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl XVII):55-7.
 71. Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2007;42(Suppl XVII):148-51.
 72. Farrel JJ, Garber J, Sahani D, Brugge WR. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:927-36.
 73. Stocker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stocker K, Jantschek G, Scriba PC. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease: results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22(suppl 139):41-52.
 74. Seibold F, Mork H, Tanza S, Muller A, Holzhuber C, Weber P, Scheurlen M. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. *Gut.* 1997;40:481-4.
 75. Koutroubakis IE, Drygiannakis D, Karmiris K, Drygiannakis I, Makreas S, Kouroumalis EA. Pancreatic autoantibodies in greek patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50(12):2330-4.
 76. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, Mambrini P, Saint-Paul MC, Delmont JP, Salducci J, Grimaud JC, Sahel J. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8): 2141-8.