

RICARDO JACARANDÁ DE FARIA

AVALIAÇÃO DE IGG4 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL E INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

BRASÍLIA-DF
2013

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

RICARDO JACARANDÁ DE FARIA

AVALIAÇÃO DE IGG4 EM PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL E INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

Dissertação apresentada como requisito
parcial para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Médicas pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas da Faculdade
de Medicina da Universidade de Brasília – UnB.

Orientador: Professor Doutor Leopoldo Luiz dos Santos Neto

Coorientadora: Professora Dra. Cintia Mendes Clemente

Brasília, -DF
2013

*Se o desejo inquieto, que não passa,
Faz o encanto da coisa desejada...
E terminamos desdenhando a caça
Pela doida aventura da caçada.*

Mario Quintana,

à João Pedro Pereira de Faria

Dedico esta dissertação

Agradecimentos

Agradeço a paciência, dedicação, prontidão, parceria e motivação do professor Leopoldo Luiz dos Santos Neto.

À compreensão, dedicação e amor incondicional de Adriana, Maria Luiza e Mariana.

À inspiração e exemplo de comprometimento do meu pai João Pedro.

Ao apoio e ao crédito de Sylvia, Silvana e Lívia.

Às professoras Cintia Mendes Clemente e Fabiana Pirani pelo apoio e orientações.

À disponibilidade e enriquecimento das discussões com a Dra. Mayra Velloso.

À Dra. Helenice Arantes de Faria pelo apoio e seleção de pacientes.

Ao professor Eduardo Freitas pelo apoio na assessoria estatística.

Aos colegas Valéria Dantas de Oliveira e Lucas de Andrade Caldas pela ajuda no recrutamento dos pacientes.

À inspiração do Dr. José Augusto de Araújo Pires.

Ao estímulo, inspiração e apoio do Dr. Columbano Junqueira Neto.

Aos amigos Juscelino Nunes Vidal e Vinícius Machado Lima pelo apoio e companheirismo.

Ao Professor Dr. José Eduardo Trevizolli e à Professora Dra. Liliana Sampaio Costa Mendes pela motivação e exemplo de pesquisadores atuantes no SUS.

RESUMO

A insuficiência exócrina pancreática, bem como alterações ductulares no pâncreas e manifestações clínicas, como a pancreatite, em pacientes com doença inflamatória intestinal, têm prevalência aumentada, variando de 20 a 50%, em relação à insuficiência exócrina, para 1 a 2%, em episódios de pancreatite aguda.

A causa para o acometimento do pâncreas em pacientes com Doença inflamatória intestinal é multifatorial. Neste estudo tentamos correlacionar esta associação com a doença associada à IgG4. Para tanto, em uma população de pacientes com retocolite ulcerativa e doença de Crohn, procedemos à investigação dos níveis de elastase pancreática fecal, marcador de insuficiência exócrina do pâncreas, e dosagens séricas de IgG4 e marcação teciduais de plasmócitos IgG4 +.

De uma amostra inicial de 80 pacientes, selecionada em 2 centros de referência para tratamento de doença inflamatória intestinal em Brasília-DF, obtivemos um grupo de 56 pacientes para avaliação sérica e 26 pacientes para avaliação histológica, entre janeiro de 2010 e julho de 2012.

A elastase pancreática fecal esteve reduzida em 17,8% da amostra, porém não houve relação com a elevação sérica e tecidual da IgG4. O achado de plasmócitos IgG4 + tecidual não demonstrou relações significativas com insuficiência pancreática exócrina ou atividade da doença inflamatória intestinal. A IgG4 sérica, no entanto, estava aumentada em 10 dos 56 pacientes 17,8% da amostra e esteve relacionada ao diagnóstico de retocolite ulcerativa ($p=0,0006$).

A insuficiência exócrina pancreática na DII apresentou prevalência comparável aos resultados relatados na literatura. Contudo, não houve correlação com a elevação da IgG4 sérica ou plasmócitos IgG4+ tissular. O nosso resultado sugere um potencial uso da detecção de IgG4 como um biomarcador diagnóstico da retocolite ulcerativa.

Palavras Chave : Doença inflamatória intestinal, IgG4, pancreatite

ABSTRACT

Pancreatic exocrine insufficiency, ductal changes in the pancreas, and clinical manifestations such as pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease (IBD), have increased in prevalence, ranging from 20%–50% in cases of exocrine insufficiency, to 1%–2% in episodes of acute pancreatitis.

There are numerous causes for the involvement of the pancreas in patients with IBD. In this study we attempted to correlate this association with IBD and IgG4 levels. Hence, we assessed the levels of fecal pancreatic elastase, which is a marker of exocrine pancreatic insufficiency, and serum levels of IgG4 and tissue coloration of IgG4+ plasma cells in a population of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease.

From an initial sample of 80 patients, selected in 2 referral centers for the treatment of IBD in Brasilia-DF, we recruited a group of 56 patients for serum assessment and 26 patients for histological evaluation between January 2010 and July 2012.

Fecal pancreatic elastase was reduced in 17.8% of the samples, but there was no relationship between elevated serum and tissue levels of IgG4. The finding of tissue IgG4+ plasma cells showed no significant relationships with exocrine pancreatic insufficiency or activity of IBD. Serum IgG4, however, was increased in 10 of 56 patients (17.8%) and was associated with the diagnosis of ulcerative colitis ($p = 0.0006$).

We found a prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in IBD similar to other published results. However, there was no correlation with elevated serum IgG4 or tissue IgG4 + plasma cells. Our results suggest a potential use of IgG4 as a diagnostic biomarker of ulcerative colitis.

Keywords: Inflammatory bowel disease, IgG4, Pancreatitis

LISTA DAS FIGURAS

Figura 1 – Internações por RCU ou doença de Crohn no período do estudo no DF e demais estados da federação em números absolutos.

Figura 2 – Fisiopatologia da retocolite ulcerativa

Figura 3 – História natural da Doença de Crohn

Figura 4 – Fisiopatologia da doença de Crohn

Figura 5 – Ulceração em íleo em colonoscopia de paciente com DII

Figura 6 – Enteroscopia por cápsula de paciente com doença de Crohn

Figura 7 – Enterotomografia computadorizada de abdômen

Figura 8 – Hierarquização da aplicação de biomarcadores diagnósticos nas DII

Figura 9 – Modelo de Okasaki para a etiopatogenia da PAI

Figura 10 – Fluxograma de recrutamento da amostra

Figura 11 – Medicações em uso na amostra de pacientes com doença de Crohn

Figura 12 – Medicações em uso na amostra de pacientes com retocolite ulcerativa

Figura 13 – Distribuição de valores de elastase nos pacientes com DII (n=56)

Figura 14 – Distribuição dos valores de IgG4 nos pacientes com DII (n=56)

Figura 15 – Células positivas para igG4 (coradas em marrom) no infiltrado inflamatório da mucosa do cólon. Imunohistoquímica, 400x.

Figura 16 – Células positivas para igG (coradas em marrom) no infiltrado inflamatório da mucosa do cólon. Imunohistoquímica, 400x.

Figura 17 – Infiltrado inflamatório crônico na mucosa colônica. HE, 100X

Figura 18 –Esquema descritivo dos pacientes com resultados laboratoriais (IgG4 ou elastase) anormais. Correlação com IgG4 tecidual aumentada.

Figura 19 - Esquema descritivo dos pacientes com resultados anormais de plasmócitos IgG4+ em biópsias . Correlação com alterações laboratoriais (IgG4 / elastase).

Figura 20 – Dilatação do Wirsung em paciente com neoplasia intraductal mucinosa cística

Figura 21 – Aumento focal da porção cefálica do pâncreas em paciente com PAI.

Figura 22 – Redução da lesão focal cefálica do pâncreas em paciente com PAI submetido a corticosteroide e azatioprina.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Manifestações extra intestinais da retocolite ulcerativa com respectivas frequências

Tabela 2 - Manifestações extra intestinais da doença de Crohn, com respectivas frequências

Tabela 3 - Espectro de doenças associadas a DAIgG4

Tabela 4 - Causas de Insuficiência pancreática exócrina

Tabela 5 – Referências dos principais estudos publicados que avaliaram a relação da IgG4 com DII.

Tabela 6- Perfil clínico epidemiológico dos 56 pacientes com avaliação laboratorial completa

Tabela 7 – Extensão e comportamento da doença de Crohn pela classificação de Montreal. N= 26 pacientes

Tabela 8 – Extensão da retocolite ulcerativa pela classificação de Montreal n=30

Tabela 9- Pacientes com elevação sérica da IgG4

Tabela 10 – Pacientes com redução da elastase pancreática fecal

Tabela 11 – Associação das variáveis sócio demográficas e clínicas relacionadas a IgG4 >140mg/dl, e resultados da razão de prevalência após aplicação do modelo estatístico

Tabela 12 – Associação das variáveis sócio demográficas e clínicas relacionadas a elastase <200mcg/g, e resultados da razão de prevalência após aplicação do modelo estatístico

Tabela 13 – Aspectos clínico- epidemiológicos e laboratoriais da amostra de 26 pacientes que disponibilizaram amostras teciduais (biópsias de colón) para avaliação de IgG4

Tabela 14 –Serie de casos com pancreatite aguda ou lesões pancreáticas incidentais na amostra

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

5 ASA – 5- Aminossalicilato

ACT1- Active ulcerative Colitis Trials 1

ACT2- Active ulcerative Colitis Trials 2

ASCA - anticorpo antisaccaromisaes-cerevisae

CDA – Células Dendríticas Ativadas

CEP – Colangite esclerosante primária

CESlgG4 - colangite esclerosante secundária a IgG4

CPRE- Colangio pancreatografia retrograda endoscópica

CRNM – colangiorressonância magnética

DAIgG4 – Doença associada a IgG4

DATASUS – Sistema de dados do Sistema Único de Saúde (SUS)

DC- Doença de Crohn

DF- Distrito Federal

DII – Doença Inflamatória Intestinal

ELISA – Enzyme linked immuno assay

FAN – Fator antinúcleo

FEPECS – Fundação de ensino e pesquisa em ciências da saúde

FM UnB – Faculdade de Medicina Universidade de Brasília

HIV – Human immunodeficiency vírus

IADC – Índice de atividade da Doença de Crohn

INFg – Interferon gama

IPE – Insuficiência pancreática exócrina

IPMN – Neoplasia intraductal mucinosa pancreática

LPSP- linfoplasmocitária esclerosante

MO- Macrófagos

NOD2 – Nucleotide binding oligomerization domain 2

P-ANCA - anticorpo anticitoplasma de neutrófilo perinuclear

PAI- Pancreatite autoimune

PE- Pernambuco

PET-CT - Tomografia por emissão de prótons e tomografia computadorizada

RCU – Retocolite Ulcerativa

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TGFb- Transformin growth fator beta

Th1- Linfócito T (helper) auxiliares tipo 1

Th2 – Células, linfócitos T helper (auxiliares) 2

TNFa – Fator de necrose tumoral alfa

VHS- Velocidade de hemossedimentação

Declaração de Conflito de Interesses:

Eu declaro que não tenho nenhum interesse comercial ou associativo que represente conflito de interesses em relação à dissertação apresentada.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
1.1. RETOCOLITE ULCERATIVA	15
1.2. DOENÇA DE CROHN	20
1.3. DOENÇA ASSOCIADA À IgG4	29
1.4. PANCREATITE AUTOIMUNE	31
1.5. INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA	33
1.6. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL E PANCREATITE	36
2- JUSTIFICATIVA	39
3- OBJETIVOS	40
3.1. PRINCIPAL	40
3.2. SECUNDÁRIOS	40
4- MATERIAL E MÉTODOS	41
4.1. SELEÇÃO DA AMOSTRA	41
4.2. CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DII	41
4.3. AVALIAÇÃO CLÍNICA	42
4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	42
4.5. ATIVIDADE E EXTENSÃO DA DOENÇA	42
4.6. CRITÉRIOS PARA PANCREATITE AUTOIMUNE	42
4.7. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PANCREÁTICA EXÓCRINA	42
4.8. AFERIÇÃO DA IGG4 SÉRICA	43
4.9. AVALIAÇÃO TECIDUAL DA IGG4	43
4.10. PACIENTES COM PANCREATITE AGUDA OU LESÕES PANCREÁTICAS ENCONTRADAS INCIDENTALMENTE	43
4.11. A ANÁLISE ESTATÍSTICA	44
4.12. APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA	44
5- RESULTADOS	45
6- DISCUSSÃO	64
7- CONCLUSÕES	73
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74

1- INTRODUÇÃO

1.1 -_RETOCOLITE ULCERATIVA

O termo que descreve a doença foi definido inicialmente por Samuel Wilks, em 1859, em relato publicado no periódico London Medical Gazette.

A descrição de Wilks se referia à autópsia de uma mulher com antecedentes de diarreia e febre e se apresentava com importante comprometimento inflamatório do intestino sem identificação de agente microbiológico plausível.(1)

Ainda assim sua etiologia já foi creditada de agentes infecciosos a psicossomáticos, porém em 1959 Broberger e Perlman propuseram sua etiologia autoimune.(2) Mais recentemente sua etiologia multifatorial vem sendo estudada, em especial com a identificação dos genes mais comumente encontrados nesta população.

A identificação do correto diagnóstico desta condição é marcante no desenrolar do aumento na sua incidência. Em 1909, em Londres, o diagnóstico era inferior a 300 pacientes, mas em 1965 a prevalência na Inglaterra era estimada em 1:1000 habitantes.(2)

No Brasil há ainda poucos estudos epidemiológicos a respeito, destacando-se o grupo de Roberto Victoria et cols que estimou no ano de 2009 uma prevalência de 14/100000 habitantes da RCU no meio oeste do Estado de São Paulo. (3)

A observação de epidemiologia da DII demonstra que sua prevalência encontra-se aumentada em populações com baixas taxas de enterites infecciosas comuns às localidades do planeta com maior estrutura de saneamento e educação, sendo, portanto, inversa à incidência de doença inflamatória intestinal em relação às enterites infecciosas na infância.(4). Sobre a doença de Crohn isoladamente sabemos que sua prevalência alcança 70 /100000 habitantes na América do Norte. No Brasil estima-se uma prevalência de 14/100000 habitantes em estudos regionais(5).

A observação do número de internações por retocolite ulcerativa e doença de Crohn em maiores de 19 anos, no Brasil, no período do estudo, em todas as unidades da federação, pelos estabelecimentos que atendem pacientes do Sistema

Único de Saúde (SUS), segundo o DATASUS é demonstrada na figura 1. No Distrito Federal (DF) foram 149 internações.

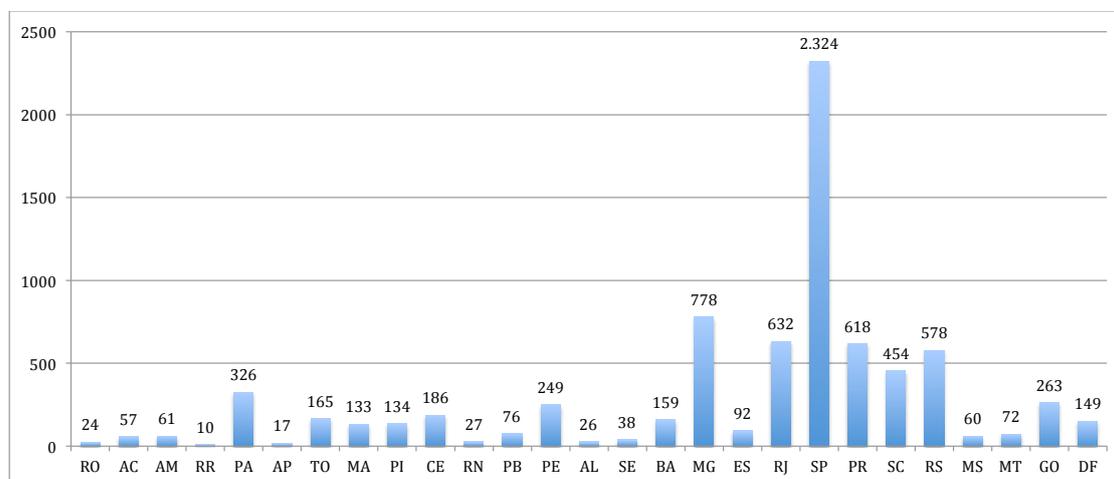


Figura 1 – Internações por RCU ou doença de Crohn no período do estudo no DF e demais estados da federação em números absolutos.

A apresentação clínica (6) da retocolite ulcerativa é classicamente definida pelo acometimento do reto na grande maioria dos casos, preferencialmente se limitando a mucosa com continuidade dos segmentos colônicos ascendentes. Seus fenótipos redefinidos recentemente pelo consenso de Montreal têm a colonoscopia como pedra angular em sua avaliação e compreendem a proctite, colite esquerda e pancolite.(7)

A diarreia tem apresentação variável, desde evacuações líquido- pastosas até a presença de sangue visível, enterorragia, até o abdômen agudo com o megacolon tóxico.

A intensidade da apresentação é, portanto, variável, bem como a sua extensão. A dificuldade de diagnóstico e o tempo até este podem variar significativamente, uma vez que há diagnósticos diferenciais a serem considerados tais como a tuberculose, neoplasias, quadros isquêmicos, imunodeficiência comum variável e imunodeficiência adquirida, além de parasitoses como a amebíase.

Outro aspecto comum à esta entidade nosológica, bem como às demais doenças autoimunes, é sua tendência em se associar com manifestações extraintestinais (tabela 1).

Tabela 1 – Manifestações extraintestinais da retocolite ulcerativa com respectivas frequências

Colangite esclerosante primária	2- 5%
Eritema nodoso	3%
Pioderma gangrenoso	0,4-2%
Uveíte	12%
Espondilite anquilosante	5%
Pancreatite autoimune	6%

Fontes : Veloso 2011(8) Ravi 2009 (9)

Para aferição da gravidade da doença, foram criados diversos escores. O primeiro destes índices foi desenvolvido por Truelove e Witts e incluía, entre os seus critérios, o número de evacuações com sangue, avaliação através do exame físico de abdômen, a presença de febre e dados laboratoriais tais como a velocidade de hemossedimentação (VHS) e a hemoglobina. Em função de dados que poderiam ser abordados à beira do leito, a doença era classificada em sua intensidade: leve, moderada e grave.

A necessidade de escores mais precisos e reprodutíveis fez surgir tentativas da medida de sua atividade por índices que incorporaram avanços na sua avaliação como a utilização da endoscopia e medidas de atividade de drogas para seu tratamento. Assim surgiram os escores da clínica Mayo e o escore de Lichtiger, cada um com suas peculiaridades, vantagens e desvantagens que devem ser contemporizadas com o objetivo do aplicador, decisão clínica, resposta à droga, resposta endoscópica, entre outros.

A etiologia é multifatorial (ambiental, genética, inflamatória com participação da autoimunidade desencadeada pelo microbioma intestinal), porém seus mecanismos fisiopatogênicos ainda não são completamente entendidos, sua resposta imunológica celular seria predominantemente Th2 atípica. A hipótese é que ocorra ativação da cascata de eventos pela ativação das "Toll-like receptors" por agentes infecciosos não patogênicos da microflora normal(6), estimulando uma resposta exagerada a este gatilho. (Figura 2)

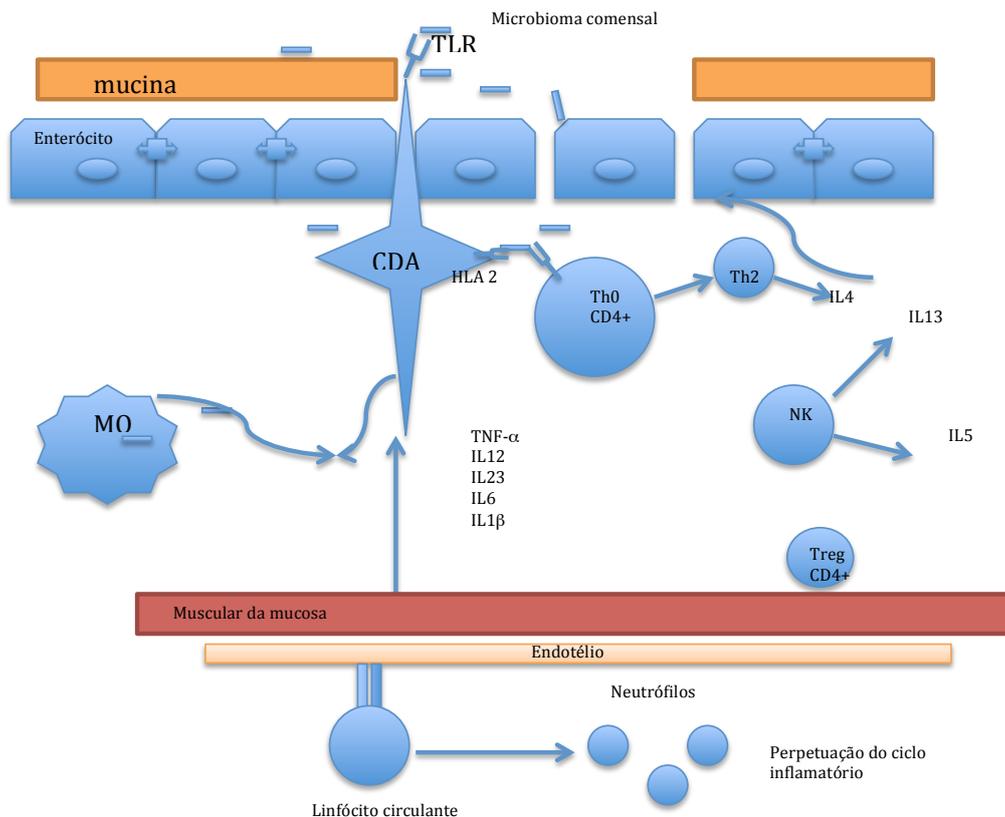


Figura 2 – Fisiopatologia da retocolite ulcerativa

A perda da integridade da mucosa e aumento da permeabilidade desta pela perda das “tight junctions”, permite ativação de “toll like receptors” de células dendríticas (CDA), bem como a apresentação de antígenos do microbioma comensal pelo macrófagos (MO), desencadeando uma cascata de eventos mediadas por citocinas e células Th2, conduzindo a sensibilização de linfócitos e neutrófilos que perpetuam o processo inflamatório. (Fonte: Adaptado de Ordás et cols.(6))

O tratamento é definido em função da extensão ou intensidade de apresentação da doença. Os medicamentos utilizados são os corticosteroides, antibióticos, derivados 5 ASA, tiopurinas, metotrexato, ciclosporina e mais recentemente os imunobiológicos.

O grupo 5 ASA composta pela mesalazina, sulfassalazina, olsalazina e outras tem ação preferencialmente tópica e a apresentação pode ser em comprimidos para uso oral e supositórios ou enemas para uso via retal. Agem com ação anti-inflamatória tópica da mucosa e há uma presunção de seus efeitos antioncogênicos.

A mesalazina em especial tem baixa absorção, cerca de 20 a 50% da dose com efeito predominantemente tópico, adverte-se, no entanto, para o seu potencial de mielossupressão.

As tiopurinas são drogas com grande potencial de remissão da indução, em nosso meio a azatioprina e a 6 mercaptopurina. Estão indicadas principalmente em pacientes com dependência ao corticosteroide ou mesmo em refratários a esta abordagem. As drogas têm um período de latência de resposta de até 90 dias e seu uso é polêmico em gestantes e lactantes. Estas drogas pode ser causa de mielossupressão ou doenças mieloproliferativas, tendo como explicação idiossincrasia ou efeito cumulativo (dose dependente). São ainda conhecidamente hepatotóxicas e pancreatotóxicas.

O objetivo do tratamento nos dias de hoje tem sido obter uma cicatrização endoscópica da mucosa de modo a garantir maior período livre de recaídas e menor desenvolvimento de neoplasias. Mais recentemente, por meio de estudos como o ACT1 e ACT 2 (Active ulcerative Colitis Trials) (10), a utilização de imunobiológicos, especificamente o infliximabe, foi liberado para uso nos pacientes com retocolite ulcerativa. A droga é uma solução quimérica de anticorpos antiTNF (fator de necrose tumoral), sendo aplicada na semana 0, 2 e 6 por via endovenosa em centros de pulsoterapia com a dose preconizada de 5mg/kg de peso. E acredita-se que sua indicação mais precoce possa alterar de modo positivo a história natural da doença.

1.2 DOENÇA DE CROHN

Apesar de relatos, referentes aos séculos XVII e XVIII, a descrição mais próxima de uma das doenças granulomatosas do intestino foi bem documentada, em 1813, por Coombs e Saunders. Cem anos depois, Dalziel novamente relatou-a, ressaltando o fato de ser um diagnóstico diferencial da tuberculose.(1)

Apenas em 1952 Crohn, Ginzburg e Oppenheimer publicaram uma série de quatorze casos, os quais foram definidos no artigo como ileite regional, posteriormente nomeada como a conhecemos hoje, doença de Crohn(11).

Crohn, Ginzburg e Oppenheimer caracterizaram quatro formas de apresentação da doença. A primeira com sinais de inflamação intrabdominal aguda. A segunda, relativa a pacientes com sintomas de enterite ulcerativa. A terceira e a quarta com clássicas apresentações reconhecidas até hoje como as mais sugestivas desta etiologia, a estenosante e a fistulizante. Indicando, já naquele momento, uma diferença determinante com a já conhecida retocolite ulcerativa, seu acometimento transmural(12).

Apresentação clínica:

A doença de Crohn tem sua apresentação clínica diversa em função dos diferentes fenótipos que pode adquirir, porém, de modo geral, há predomínio da diarreia com aspecto inflamatório, com perda de muco, alimentos, ou mesmo sangue. O aspecto das fezes é aquoso e de grande volume com inúmeros episódios ao dia, lembrando uma diarreia mista, alta/baixa. Associada a isto, ou isoladamente, há a dor abdominal, em cólica, intermitente, de moderada intensidade até a simulação de um abdômen agudo inflamatório com confusão diagnóstica como a apendicite aguda.(11)

A forma fistulizante pode se manifestar com abscessos intrabdominais até fistulas enterocutâneas, com importante comprometimento nutricional. Quando presente na região perianal, a doença pode se apresentar de forma agressiva, incapacitante, com grande comprometimento da qualidade de vida.

As manifestações extraintestinais também estão presentes na Doença de Crohn, porém com prevalência distinta da RCU. As manifestações mais comuns, bem como as doenças autoimunes associadas, estão enumeradas na tabela 2.

Tabela 2 – Manifestações extraintestinais da doença de Crohn, com respectivas frequências

Manifestação	Frequência
Dermatológicas (Eritema Nodoso)	2 a 20%
Oftalmológicas (uveíte, ceratites)	<10%
Articulares (artrites)	20%
Úlceras orais	10%
Colangite esclerosante primária	0,7-3,5%

Fonte: Tabata et al (13)

O diagnóstico é mais complexo do que o da retocolite ulcerativa, tendo em vista sua extensão por todo o trato digestivo, bem como seu acometimento transmural, com apresentações tão diversas quanto semioclusão intestinal e diarreias com enterorragia. Contempla, deste modo, maior diversidade de diagnósticos diferenciais. Recomenda-se, portanto, maior cautela em seu diagnóstico definitivo.

A história natural da doença de Crohn apresenta eventos tais como estenoses dos segmentos entéricos envolvidos, fístulas e até 80% dos pacientes necessitarão de abordagem cirúrgica(14). Tais elementos são demonstrados na figura 3, o escore de Lémann(15), e hoje conduzem a uma reflexão sobre a utilização mais precoce de imunobiológicos com o intuito de evitar esta evolução incapacitante, porém tal abordagem ainda necessita de comprovação.

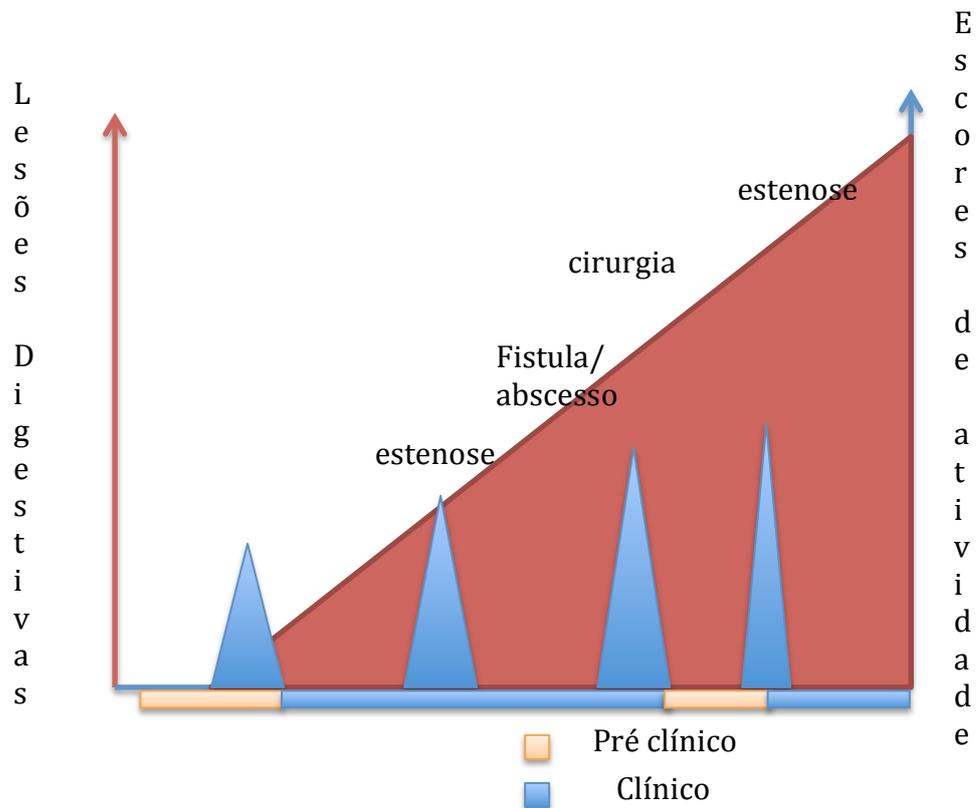


Figura 3– História natural da doença de Crohn

O escore de Lémann, correlaciona a evolução natural da doença de Crohn, em suas fases inflamatórias estenosantes e fistulizantes com o tempo de doença servindo como orientador de prognóstico e auxiliando na decisão terapêutica. Em azul as agudizações no decorrer do tempo e em vermelho a frequência das complicações e momentos em que as mesmas se apresentam na história natural da doença. O eixo das abscissas representa o tempo da doença. Fonte: Adaptado de Pariente et al.(15)

A fisiopatogenia da doença de Crohn contempla uma resposta imune aumentada a estímulos habitualmente inocentes a mucosa do paciente, neste caso predominantemente mediada por uma resposta Th1.

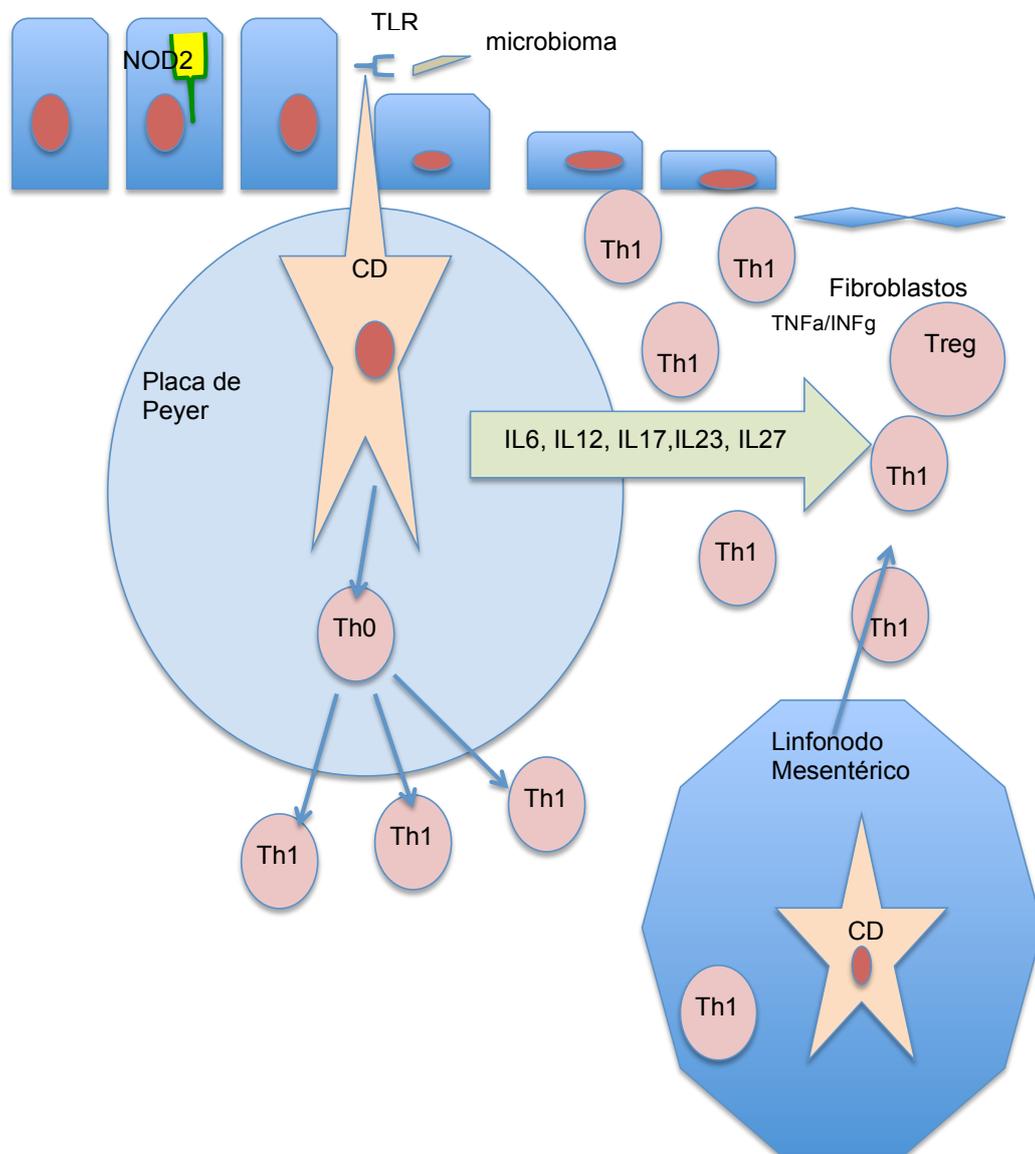


Figura 4 – Fisiopatologia da Doença de Crohn

Na reação autoimune relacionada à doença de Crohn, a mutação NOD2 e as células dendríticas via toll like receptors possibilitam a ativação humoral das células Th1 com liberação de citocinas, dentre estas as interleucinas, o fator de necrose tumoral alfa (TNFa) e interferon gama (INFg) com indução da resposta inflamatória, dano tecidual e ação de fibroblastos, com posterior formação do granuloma. Fonte:(Adaptado de Baumgart & Sandborn)(11)

Na investigação diagnóstica, a colonoscopia demonstra lesões descontínuas com acometimento ileal na grande maioria dos casos (figura 5). Lesões em trato gastrointestinal superior isoladas são raras, sendo a apresentação ileocolônica a mais prevalente, não raramente poupando o reto. Achados de estenose ou fístulas

são características da doença. A enteroscopia realizada por cápsula como na figura 6, ou ainda por enteroscópios convencionais, com balão, tem enriquecido a investigação de áreas de difícil acesso pelos aparelhos de endoscopia convencionais.



Figura 5 – Ulceração em íleo em colonoscopia de paciente com DII

Ulceração em íleo terminal em paciente com doença de Crohn

Fonte: Arquivo do autor



Figura 6– Enteroscopia por cápsula de paciente com doença de Crohn.
Área de ulceração em jejuno (seta). Fonte: arquivo pessoal do autor.



Figura 7- Enterotomografia computadorizada

Enterotomografia com a apresentação de região de estenose em íleo terminal (seta). Fonte: Arquivo pessoal do autor

O exame radiológico de eleição ainda é controverso na literatura, mas na prática clínica, a enterotomografia computadorizada do abdômen tem sido utilizada como abordagem inicial e a enterorressonância nuclear magnética para seguimento na resposta terapêutica.

A avaliação da atividade inflamatória pode ser obtida com o VHS, a proteína C reativa e mais recentemente a calprotectina fecal. Um aspecto desafiador na avaliação da doença inflamatória intestinal é a ausência de um marcador sérico ou tecidual com acurácia satisfatória na identificação da doença(16). As dosagens séricas do anticorpo antissaccaromisaes-cerevisae, ASCA , e do anticorpo

anticitoplasma de neutrófilo perinuclear, P-ANCA, parecem ser úteis em situações específicas, tais como a colite indeterminada em que um ASCA positivo e P-ANCA negativo tem uma acurácia de 60% na definição diagnóstica de doença de Crohn(17). Outros marcadores promissores são os anticorpos antiglicanos com potencial em definir fenótipos e prognóstico do tratamento medicamentoso.(18)

Na figura 8 é demonstrada uma hierarquização dos biomarcadores e sua utilização desejada nas DII, inicialmente no diagnóstico das DII, posteriormente na definição de seus principais espectros e por fim definindo evolução das complicações e resposta às medicações instituídas.

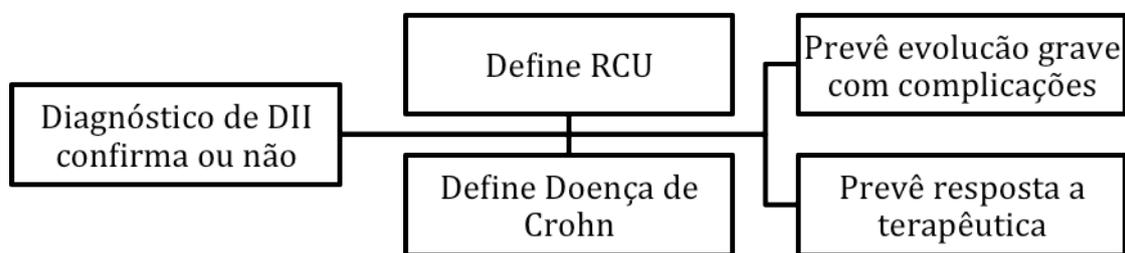


Figura 8 – Hierarquização da aplicação de biomarcadores diagnósticos nas DII

Utilização de biomarcadores na DII,. Fonte:adaptado de Dotan(18)

A análise histológica é limitada por um viés amostral que é o alcance da pinça que permite apenas a abordagem da mucosa, sendo incapaz de demonstrar o acometimento transmural. Já o acometimento inflamatório linfoplasmocitário, lesões em criptas são comuns à RCU, no entanto, o achado de granuloma seria bastante sugestivo do diagnóstico da doença de Crohn.

A atividade da doença pode ser mensurada por dois índices com predomínio de dados clínicos, tais como o IADC (Índice de Atividade da Doença de Crohn), e o índice de Harvey Bradshaw.

Por fim as medicações e doses utilizadas na RCU são compartilhadas pelos pacientes com doença de Crohn, ainda que nestes últimos a utilização de tiopurinas seja mais precoce e a de biológicos tenha indicações mais precisas.

1.3 DOENÇA ASSOCIADA À IGG4

A doença associada à IgG4 (DAIgG4), teve sua história vinculada originalmente a eventos aparentemente paralelos que possibilitaram a sua caracterização. Talvez o mais significativo tenha sido a descrição por Yoshida et cols, em 1995, de pacientes com pancreatite crônica inflamatória/ fibrosante relacionadas ao aumento da IgG sérica (19). A primeira descrição desta condição porém, remonta a Sarles et cols em 1961, quando relataram o caso de pancreatite fibrosante com hipergamaglobulinemia em pacientes idosos.(20)

Ainda no Japão, houve relatos de que alguns casos com diagnóstico inicial de doença de Mikulicz que apresentavam alta concentração sérica de IgG4, evento também documentado em pseudolinfomas orbitais, fibrose retroperitoneal e nefrites e pneumonites intersticiais. Estes casos não raramente também eram acompanhados da pancreatite autoimune. Neste momento foi caracterizada uma doença sistêmica identificada com hipergamaglobulinemia associada à IgG4, que, apenas em 2003, foi reconhecida como uma entidade nosológica a qual recebeu várias denominações, mas neste documento optamos pelo definidor - doença associada a IgG4 (DAIgG4).

Tabela 3 – Espectro de doenças associadas à DAIgG4

Condições extra pancreáticas associadas à pancreatite autoimune
Aparelho digestivo
- Biliar (colangite esclerosante)
- Doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e retocolite ulcerativa)
Glândulas salivares
Síndrome de Mikulicz
Adenopatia cervical ou intra-abdominal
Fibrose retroperitoneal
Estenoses venosas ou arteriais peripancreáticas

Adaptado de Levi et cols (21)

A IgG4 é a menor fração da classe total de imunoglobulinas do tipo IgG (22), não sendo capaz de ativar o complemento, porém tem sua produção aumentada com estímulos relacionados à hipersensibilidade. Seu aumento não raramente está relacionada à elevação da IgE e contagem periférica de eosinófilos e sua ação

primária seria o de conter o processo inflamatório/ imunoalérgico iniciado. Na doença relacionada à IgG4 sua deposição nos tecidos está associada ao intumescimento deste órgão com formações pseudotumorais e posterior fibrose. Se sua presença é sinal de sua ação anti-inflamatória, ou se esta possui uma atividade lesiva aos tecidos infiltrados, ainda é um ponto controverso na literatura.

Na histopatologia dos tecidos acometidos (23), os achados mais característicos da síndrome seriam a deposição de IgG4 em plasmócitos visualizados por campo de grande aumento, em quantidade variável em tecidos diversos com densidade diagnóstica também variável. Atualmente a proporção tecidual de IgG/IgG4 maior do que 40%, associada à presença de fibrose e denso infiltrado linfoplasmocitário, é considerado diagnóstico. Em tecidos de biópsia, devido à variabilidade nos diversos tecidos, a contagem de 10 plasmócitos/ campo de grande aumento foi considerado o ponto de corte para o diagnóstico de DA IgG4, ainda que no cólon, o número de plasmócitos ainda seja motivo de controvérsias. (24)

A apresentação clínica como já citado é variável, com achados sistêmicos, perda ponderal, dor ou febre de ocorrência incomum, seu diagnóstico se relaciona ao achado imagenológico, por vezes inespecífico, em órgãos como pulmão, rim e linfonodos, em pacientes assintomáticos, até quadros com grave descompensação clínica como nas aortites e nas colangites secundárias, em que a IgG4 necessita de tratamento a curto prazo. Suas apresentações mais comuns são a pancreatite autoimune, fibrose retroperitoneal, doença de Mikulicz, nefropatia túbulo-intersticial, pneumopatia intersticial e colangite secundária à IgG4.

Estudos epidemiológicos realizados em populações orientais a DA IgG4 demonstra uma preferência pelo sexo masculino 2, 8:1, com faixa etária predominante na sexta década. Ressalte-se porém que por ser uma patologia de descrição recente e com expressão clínica vasta e ainda em expansão há considerável subdiagnóstico da mesma. (22)

Seu tratamento ainda é individualizado, em função da sua apresentação e órgão alvo envolvido, podendo ser expectante na linfonodomegalia isolada ou com indicação de corticosteroide e imunossupressores na aortite relacionada a IgG4. A medicação de escolha é o corticosteroide, com ocorrência não rara de reagudizações com a necessidade de drogas para a manutenção como a azatioprina ou em pacientes refratários reporta-se o uso do rituximabe. (25)

1.4 PANCREATITE AUTOIMUNE:

Sarles em 1961 descreveu série de 10 casos com pancreatite crônica não calcificante ou obstrutiva com pacientes na sexta década, embora em alguns, a doença tenha se iniciado havia 2 décadas, com achado de icterícia obstrutiva e aumento difuso ou segmentar do pâncreas com estreitamento do ducto pancreático principal. A histologia demonstrava fibrose denso infiltrado inflamatório. Nestes casos foi verificada mortalidade maior do que os demais relatos de pancreatite calcificante acompanhados pela equipe. Achados radiológicos demonstravam indiretamente aumento do volume pancreático como a compressão extrínseca da árvore biliar.

O quadro clínico dos pacientes era de dor com perda ponderal e febre, especialmente relatado no caso da senhora R, que apresentou evolução desfavorável com óbito, permitindo a análise por necropsia, com achado de infiltrado inflamatório significativo no pâncreas. Com estes achado, a equipe de Marseille conclui que se tratava de um subtipo de pancreatite crônica com um padrão inflamatório "não infeccioso, sugestivo de autoagressão". Apenas em 1995, Yoshida et cols descrevendo o caso clínico de uma paciente de 68 anos, com suspeita de uma neoplasia pancreática, com comportamento atípico, hipergamaglobulinemia e eficácia do tratamento com corticoesteróides, realizaram uma revisão de casos semelhantes na literatura e denominaram esta nova doença como pancreatite autoimune.(19) Na tomografia havia aumento difuso do pâncreas e a colangiopancreatografia retrograda endoscópica demonstrava redução do calibre do ducto pancreático principal, a IgG4 era mais do que duas vezes o seu limite superior e apesar da suspeita de neoplasia teve pronta resolução com a administração de cortocosteróides.

Em seu estudo Yoshida descreveu outros 11 casos semelhantes dois deles com aumento focal do volume pancreático e o restante com aumento difuso do órgão, o achado de um Wirsung estreitado difusamente estava presente em todos os casos além da hipergamaglobulinemia IgG. Nove pacientes foram submetidos à cirurgia enquanto outros dois foram tratados com corticoide. A associação com síndrome de Sjogren foi relatada em seis casos e com a colangite esclerosante primária (CEP) em outros três.

Seu principal diagnóstico diferencial é o adenocarcinoma do pâncreas, a PAI é responsável por cerca de 4% das pancreatectomias em algumas séries. Por fim

Hamano et cols em 2001 em mais um clássico estudo conseguiram estabelecer a relação entre a elevação da IgG4 e a pancreatite autoimune(26).

Há pelo menos 5 critérios utilizados para seu diagnóstico, o HISORT, o japonês o coreano, o asiático e mais recentemente, o critério do consenso internacional. Comum aos critérios é a necessidade de elevação da IgG4 em valor pelo menos de 135mg/dl, presença de estudo imagenológico positivo com o pâncreas aumentado com aspecto de “salsicha” e o curioso comportamento de captação do contraste semelhante ao rim, além de estreitamento do ducto de Wirsung, a histologia quando disponível demonstra esclerose do tecido com denso infiltrado linfoplasmocitário. A discórdia está na necessidade de teste terapêutico com corticosteroides como etapa diagnóstica, uma vez que tumores podem responder à corticoterapia com grande prejuízo no tempo operatório para a ressecção curativa do carcinoma pancreático.

Mais recentemente o critério do consenso internacional (27) definiu que a pancreatite autoimune pode se apresentar sem a clássica elevação da IgG4 sérica ou plasmócito tecidual IgG4+ e distinguiu pela histologia e comportamento clínico dois tipos de PAI, a tipo I ou LPSP (linfoplasmocitária esclerosante) e a forma ductocêntrica ou tipo II. Na PAI do tipo I nota-se expressiva associação com doenças autoimunes enquanto na tipo II há marcante presença de associação com a retocolite ulcerativa.

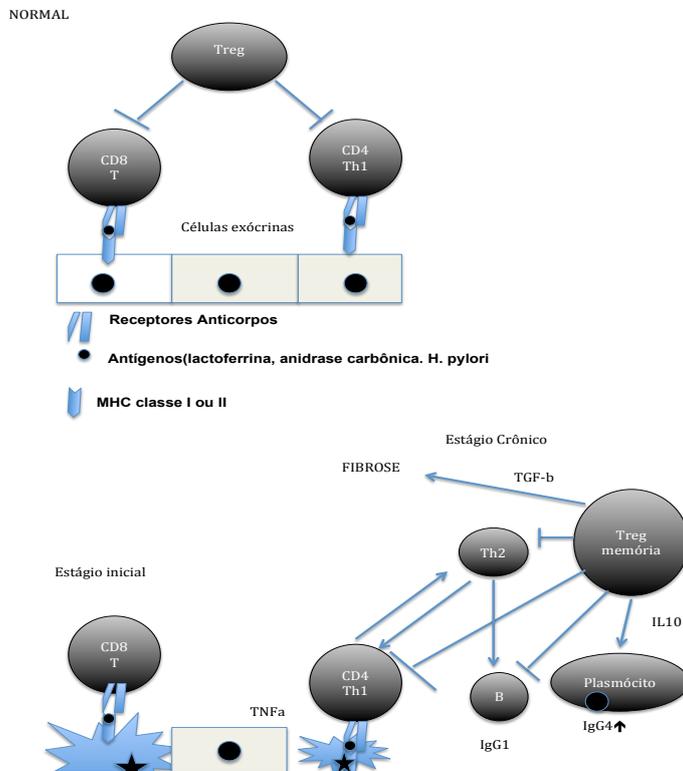
A terapêutica de primeira escolha é corticosteróide, sendo azatioprina e rituximabe indicados nas recidivas ou no tratamento de manutenção. (28)

Okasaki e cols (18) sugerem que a fisiopatologia da DAIgG4 é iniciada pela ação dos linfócitos T reguladores (Tregs) e a via final de lesão ao órgão afetado é realizada pela IgG1 ativando o complemento, e pela ação da TGF β como T promotora da fibrogênese, em seu modelo a IgG4 assume um papel secundário senão, o de um marcador apenas, sem ação citotóxica, como demonstrado na figura 9. Stone especula que a IgG4 é produzida em títulos elevados, inicialmente como um inibidor inflamatório, mas que posteriormente poderia adquirir a capacidade de lesar o tecido, por mecanismos ainda indefinidos(22).

No cólon a ativação dos "toll like receptors" encontrados nas células dendríticas na submucosa do cólon pelo microbioma intestinal parecem ser o sitio de gatilho para a ativação das Tregs com deflagração da cascata de eventos citados

anteriormente, levando, por fim, a maior expressão de plasmócitos IgG4+ nos tecidos afetados.

Figura 9 – Modelo de Okasaki para a etiopatogenia da PAI.



Os linfócitos T reguladores (Tregs), uma vez ativados, liberam citocinas que ativam linfócitos Th2, com a participação de IL10 e a TGF β , bem como ativação de linfócitos B com estímulo à produção de IgG1 e IgG4, (29) Fonte: Adaptado de Okasaki et cols

1.5 INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA EXÓCRINA

O pâncreas é um órgão retroperitoneal organizados em alvéolos compostos por ácinos e que drenam seu produto, um conjunto de enzimas lipase, proteases, amilase fundamental à digestão, associado a excreção ductular de bicarbonato, através de ductos de pequeno calibre (ductos terciários) até o ducto pancreático principal e deste à papila duodenal. Em seu parênquima podemos encontrar

aglomerado de células neuroendócrinas especializadas na secreção de hormônios como a insulina, glucagon, somatostatina entre outros.

A Insuficiência pancreática exócrina (IPE) é caracterizada por redução patológica, definitiva ou temporária da disponibilidade de enzimas pancreáticas no lúmen intestinal com consequente expressão clínica como diarreia. classicamente esteatorreica, distensão abdominal e perda ponderal.(30)

Classicamente acredita-se que seria necessária a destruição de 90% do parênquima pancreático para que as manifestações clínicas se mostrassem com relevância. E a avaliação da função do órgão no passado comumente se associava ao estudo dos ductos pancreáticos, pela colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE).(31)

A avaliação laboratorial da insuficiência pancreática exócrina sempre foi laboriosa e, em pesquisas clínicas, apresentava importantes limitações logísticas, dado que seu padrão ouro é a coleta e avaliação do débito de enzimas pancreáticas e bicarbonato em lúmen duodenal por períodos não inferiores a uma hora após estimulação com secretina – colecistocinina. Tratava-se, portanto, de um método invasivo com múltiplas etapas, caro, o que dificultou sua aplicabilidade clínica. Mais recentemente a coleta vem sendo realizada por endoscopia somente com a dosagem de bicarbonato, no minuto zero, quinze, trinta, quarenta e cinco e sessenta, tornando o teste mais barato porém mantendo seu padrão invasivo.

Na última década foi introduzida a dosagem da elastase pancreática Fecal -1, um teste não invasivo e de acurácia satisfatória, pelo método ELISA em amostra isolada de fezes. A sensibilidade alcança 65% e a especificidade 95%, a depender da população estudada.(32) Este teste já foi validado por estudos com pacientes com pancreatite crônica e neoplasias pancreáticas, mas também em pacientes com etiologia extrapancreática da IPE.(33)

A tabela 4 enumera os mecanismos pelas quais a IPE pode estar presente.

Tabela 4 – Etiologias da insuficiência pancreática exócrina

Perda de função do parênquima -Pancreatite crônica -Fibrose cística - Tumor pancreático - Ressecção pancreática - Diabetes Mellitus
Secreção diminuída apesar do parênquima intacto -Obstrução do ducto pancreático (tumor de papila) - Estímulo endógeno reduzido (doença celíaca, doença de Crohn, diabetes mellitus) - Inativação intraluminal (síndrome de Zollinger Ellison)
Assincronia da liberação do suco pancreático <ul style="list-style-type: none"> - Ressecção gástrica - Intestino curto - Doença de Crohn? Diabetes Mellitus?

Adaptado de Keller et cols(30).

A IPE secundária e a redução de estímulos endógenos (secreção de colecistocinina, peptídeo vasoativo intestinal, acetilcolina entre outros), são especialmente encontradas em situações clínicas em que a área de absorção entérica encontra-se comprometida extensamente, exemplos clássicos são a doença celíaca e a doença de Crohn. No caso da doença celíaca, a refratariedade à dieta sem glúten deve incluir entre suas causas a IPE e a medida terapêutica a ser instituída seria a reposição com enzimas pancreáticas. Tal conduta poderia, em teoria, beneficiar os pacientes com doença de Crohn, mas ainda não obteve validação na literatura.

A avaliação da diarreia crônica do paciente diabético que classicamente se associava a transtornos de motilidade primárias, supercrescimento bacteriano e mesmo à doença celiaca, vem progressivamente valorizando a importância da IPE, que parece estar relacionada à diminuição das ações tróficas da insulina, sobre as células exócrinas bem como a angiopatia que contribui para a progressão da fibrose do órgão.(34)

Mais recentemente o teste inicial com a pesquisa da elastase pancreática fecal deve ser o exame de triagem inicial para avaliação da IPE. Resultados positivos indicam prosseguimento da investigação com exames de imagem, como opções podemos enumerar a colangiorressonância magnética com secretina, ou a

ecoendoscopia. Tais métodos, porém, ainda são caros e de difícil acesso em nosso meio. Assim, seria aceitável a complementação com tomografia computadorizada de abdômen ou mesmo a ressonância e colangiorressonância magnética tradicional.

1.6 DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS E PANCREATITE

As doenças inflamatórias intestinais (DII) constituem um grupo heterogêneo de enterites que compartilham o achado de inflamação crônica da mucosa intestinal, caracterizando-se por diarreia crônica, quadros álgicos abdominais e manifestações extra intestinais com comprometimento da qualidade de vida. Compreende atualmente o diagnóstico de colite linfocítica, colite colágena, retocolite ulcerativa, doença de Crohn e colite indeterminada.(35)

As suas duas expressões mais prevalentes são a retocolite ulcerativa e a doença de Crohn. Apesar de heterogeneidade na apresentação, oriunda de estímulos genéticos, microbiológicos e imunológicos distintos as mesmas compartilham sintomas e propedêuticas diagnósticas semelhantes.

Suas manifestações extra intestinais e associação com outras doenças autoimunes impõem desafios diagnósticos e terapêuticos, em especial quando as mesmas comprometem a evolução deste agravo com descompensações clínicas, as quais podem gerar ambiguidade a respeito do efeito adverso de drogas para seu tratamento.

Neste contexto apresentam-se os eventos pancreáticos agudos e crônicos que podem alcançar de 2 a 50% das populações estudadas, algo que ocorre em menos de 0,5% da população geral. (36).

A DAIG4 , doença autoimune com apresentação pancreática , poderia ser relacionada como uma das causas das lesões pancreáticas encontradas neste grupo específico de pacientes.

Historicamente, as DII partem de um tronco comum que foi a observação de aspectos inflamatórios como muco e sangue em populações com diarreia de curso grave sem agentes infecciosos identificáveis, mas o desenvolvimento da cirurgia, endoscopia, patologia, e genética hoje permitem definir os fenótipos diferentes de cada uma.

Com a ajuda de biomarcadores, em desenvolvimento e validação, é possível aferir atividade, definir diagnósticos e prever respostas às medicações desenvolvidas para seu tratamento.

As manifestações extra-intestinais como o risco de tromboembolismo, associação com colangite esclerosante primária e neoplasias malignas do cólon definiram condutas diagnósticas e terapêuticas individualizadas que hoje reduzem a mortalidade e melhoram a abordagem destes pacientes. No que diz respeito às alterações pancreáticas, as contribuições para seu tratamento, identificação e significância foram limitadas até o momento.

Em 1995 com a descrição de Yoshida da pancreatite autoimune e, em 2003, com a definição da doença associada à IgG4, uma nova e possível associação entre as DII e as alterações pancreáticas presentes em sua evolução despertaram a atenção de diversos pesquisadores. Na Tabela 5 existe a compilação de dados de alguns estudos que tentaram relacionar a IgG4 e a doença inflamatória intestinal à pancreatite autoimune. De um total de 403 pacientes avaliados hora pela presença de plasmócitos IgG4+ tissulares, hora por aferição sérica da IgG4, em populações com DII, os resultados apontam para uma diversidade de conclusões, desde a não relação ou causalidade, Barthet et col(37), até a associação 15 vezes maior do que a da população geral, Ravi et col(9).

Tabela 5 – Referências dos principais estudos publicados que avaliaram a relação da IgG4 com DII.

Autores	Ano	Método	pacientes	Conclusão
Hartman	2012	Imunohistoquímica para IgG4	44	IgG4 foi marcador de doença refrataria
Takeuchi	2011	Dosagem sérica de IgG4, amylase e lipase	133	Aumento da IgG4 é achado inespecífico .
Barthet	2006	Dosagem sérica de IgG4, RNM.	79 soro	IgG4 não explicou pancreatites
Ravi	2009	Imunohistoquímica para IgG4	71	Risco 15 vezes maior de desenvolver DII
Virk	2011	Imunohistoquímica para IgG4	76	IgG4 foi marcador de maior atividade

Fonte : Hartman(38); Takeuchi(39); Barthet(37);Ravi(9) ;Virk(40)

Ainda não foi suficientemente esclarecido se a pancreatite autoimune está associada a DII, e qual o significado da presença de IgG4 neste grupo de pacientes.

2-JUSTIFICATIVA:

Pacientes com doença inflamatória intestinal são grupo em que a ocorrência de pancreatite aguda, acometimento da função pancreática exócrina e alterações ductulares no sistema coletor do pâncreas encontra-se significativamente comprometido em estudos de necropsia. Os mecanismos pelos quais tais eventos convergem em pacientes com DII não são completamente entendidos. Múltiplas foram as hipóteses formuladas em estudos anteriores, tais como a conhecida toxicidade das drogas como a azatioprina e a mesalazina, acometimento biliar característico da doença de Crohn com importante acometimento ileal reduzindo por conseguinte o ciclo enterohepático da bile, tornando-a mais litogênica. Há porém ainda grande indefinição em relação ao fato da pancreatite ser aguda, crônica ou recorrente com consequente IPE também não seria uma manifestação extraintestinal da DII ou outra doença autoimune associada.

Barthet e cols em 1999 levantaram a ocorrência de pancreatite crônica associada a DII e encontraram 6 casos apenas em uma década em 3 hospitais na França (41), porém novamente o mesmo grupo avaliou a função pancreática exócrina de 57 pacientes com DII e episódio agudo de pancreatite com achado de 30% de prevalência de IPE através da medida da elastase pancreática fecal.(37) Por outro lado, a descrição da pancreatite autoimune tornou-se uma entidade nosológica cada vez mais descrita em pacientes com DII, em especial a RCU. Tais evidências nos permitem especular se em uma população de pacientes com DII com prevalência habitualmente encontrada de IPE (8 a 30%), a ocorrência de elevação da IgG4 e, por conseguinte, a DAIgG4, em sua expressão mais comum, a PAI, poderia ser a etiologia primária da lesão pancreática.

Ainda resta como uma alternativa a ser investigada o fato de que a elevação da IgG4 sérica e tecidual tem se colocado como a perspectiva não apenas da causa da associação da IPE encontrada na DII, mas também em um novo fenótipo da doença inflamatória intestinal, a colite por IgG4. Neste momento, portanto, ainda há muitas dúvidas do real papel desta imunoglobulina nos pacientes com DII.

3. OBJETIVOS:

3.1.PRINCIPAL:

-Avaliar a prevalência de aumento de IgG4 plasmático e plasmócitos IgG4+ tissular em pacientes com doença inflamatória intestinal.

3.2 Secundários:

-Avaliar a prevalência da pancreatite autoimune em pacientes com doença inflamatória intestinal.

-Avaliar a função pancreática dos pacientes com doença inflamatória intestinal.

-Avaliar a correlação da insuficiência pancreática exócrina, elevação da IgG4 sérica e atividade da doença inflamatória intestinal.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Foi realizado inicialmente um cálculo amostral para uma prevalência estimada com dados da Europa e da América do Norte, uma vez que no Brasil não temos estatísticas que permitam uma estimativa nacional, assim aceitando uma prevalência de 72/100000 com DII e 8% destes com insuficiência pancreática, o número de 104 pacientes seria adequado para um intervalo de confiança de 95%. Inicialmente foram recrutados 80 pacientes que estavam em acompanhamento em 2 centros de referência para tratamento de doença inflamatória intestinal em Brasília-DF, Hospital Universitário de Brasília (HUB) e Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011.

Os pacientes receberam o diagnóstico de doença inflamatória intestinal após coleta de dados clínicos, compatibilidade endoscópica, radiológica e histológica(35).

4.2 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA DII

Como dados clínicos de entrada, estão a diarreia, enterorragia, dor abdominal.

A colonoscopia deveria que apresentar áreas de enantema, ulcerações perda de padrão vascular submucoso, estenoses ou fistulas.

Avaliação radiológica intestinal através de enterotomografia, enterorressonância ou radiografia contrastada (trânsito de delgado) com achados de estenoses, fistulas ou acometimento perimesenterico característico.

Histologia com infiltrado linfoplasmocitario/ neutrofilico, acometimento de criptas, com destruição ou abscesso nas mesmas e granulomas eventuais.(35)

Para conclusão diagnóstica foi realizada a ponderação de cada um destes achados com exclusão de diagnósticos diferenciais, em especial aqueles que implicassem em risco para o paciente com o uso de corticosteroides ou outros imunossupressores ou biológicos. Entre estes citamos parasitoses (amebíase, shigella, salmoneloses), neoplasias, tuberculose, infecção pelo HIV, isquemias.(6, 35)

4.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica por um único observador, RJF, com preenchimento de ficha estruturada, Apêndice 1, e neste

momento era solicitada a coleta de IgG4 e elastase pancreática fecal, bem como a recuperação do bloco de parafina para imunohistoquímica.

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes menores de 18 anos, gestantes e pontuação no CAGE (Anexo 1) (42) maior do que 1, para exclusão de eventuais alcoolistas.

4.5. ATIVIDADE E EXTENSÃO DA DII

Foi aferida atividade da doença nos pacientes com doença de Crohn por meio do Índice de Atividade de Doença de Crohn (IADC) (foi considerado em remissão pontuação menor do que 150) e da retocolite ulcerativa por meio do índice de Lichtiger (remissão se menor do que 3 pontos).(35, 43) (Anexos B e C)

Para extensão da doença de Crohn e retocolite ulcerativa foi utilizado inicialmente o critério de Viena, já em uso nos serviços que forneceram os pacientes, e depois realizada a reclassificação para o critério de Montreal(7), o mais utilizados nos estudos clínicos na atualidade . (Anexo D)

4.6 CRITÉRIOS PARA PANCREATITE AUTOIMUNE

O critério utilizado para definição de pancreatite autoimune foi o HISORT da clínica Mayo(9). Anexo E

Foram considerados diagnósticos pacientes com sorologia maior do que 140mg/dl, alterações imagenológicas compatíveis e resposta ao corticoide.

4.7 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO PANCREÁTICA EXÓCRINA

A avaliação da função exócrina do pâncreas foi realizada pela dosagem da elastase pancreática fecal pelo método ELISA. As amostras de fezes foram analisadas em laboratório privado contratado. O ponto de corte para insuficiência pancreática foi considerado o valor < 200mcg/g de fezes.(33) A dosagem de elastase pancreática fecal foi realizada pelo método ELISA ,(BioServ Diagnostics Fecal Elastase-1 ELISA stool test do fabricante BioServ Analytics and Medical Devices Ltd., Rostock, Alemanha) ponto de corte < 200mcg/g de fezes (33, 34). As amostras de fezes utilizadas não poderiam ser liquefeitas uma vez que induziriam falsos positivos na dosagem da elastase.

4.8. AFERIÇÃO SÉRICA DA IGG4

A dosagem sérica da IgG4 foi realizada pela coleta de sangue dos pacientes selecionados em laboratório privado contratado. Foram considerados anormais valores maiores do que 140mg/dl.(44). A dosagem sérica de IgG4 foi realizada por meio do método nefelometria (equipamento BN II System, fabricante Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Alemanha), ponto de corte > 140mg/dl (36, 45) .

4.9 AVALIAÇÃO TECIDUAL POR IMUNOHISTOQUÍMICA DA IGG4

Em uma segunda etapa solicitamos dos pacientes amostras teciduais, preferencialmente à época do diagnóstico, nos sendo entregues blocos de parafina com biópsias de colonoscopia e peças cirúrgicas. O método de coloração das amostras foi o protocolo a do laboratório de patologia UnB . Foi então realizada reavaliação das mesmas, por um único patologista (FP), com realização da imunohistoquímica para avaliação da presença de infiltrado linfoplasmocitário, sua intensidade e marcação positiva de plasmócitos com expressão de IgG e IgG4. Para tal foi utilizado o reagente Rabbit Monoclonal Antibody-Human IgG4-(100ul) - EPITOMICS-USA. E então foram avaliados os plasmócitos marcados para IgG e IgG4 em 3 campos de grande aumento, contagem manual, com realização da média de cada um e proporção IgG4/IgG. Valores positivos são 10 plasmócitos positivos para IgG4 em média de 3 campos de grande aumento e proporção IgG/IgG4 maior do que 40%.

4.10 PACIENTES COM PANCREATITE AGUDA OU LESÕES PANCREÁTICAS ENCONTRADAS INCIDENTALMENTE

Pacientes com pancreatite (46)(elevação da amilase sérica maior do que 3 vezes o valor normal e ou dor abdominal refrataria com tomografia computadorizada de abdômen com alterações pancreáticas) durante o estudo foram submetidos a colangiressonancia magnética.

4.11 A ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram realizadas as aferições de média mediana, moda e desvio padrão estabelecendo a frequência de cada item da ficha estruturada.

A análise estatística foi realizada após a medida das frequências das variáveis de interesse, com respectivas prevalências e intervalos de confiança relacionadas à elastase <200mcg/G de fezes e depois para IgG4 >140mg/dl, separadamente, e por fim foi aplicada a regressão de Poisson múltipla com variância robusta.

4.12 APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado nos comitês de ética e pesquisa da fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), projeto 520/2009 e da faculdade de Medicina da Universidade de Brasília FM UnB, projeto 73/2009. Todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. (TCLE). (Anexos G, H, Apêndices B e C). As emendas também foram aprovadas.

RESULTADOS:

Da nossa proposta inicial de 104 sujeitos por questões logísticas alcançamos 80 pacientes em um primeiro recrutamento, mas apenas 56 completaram o estudo (Figura 10). Dos 24 pacientes excluídos 03 foram a óbito durante a coleta dos dados (tromboembolismo pulmonar (1) e sepse abdominal (02)).

Cabe relatar que um dos casos que evoluíram para o óbito realizou a coleta para IgG4, apresentando a mesma elevada, 141mg/dl, o paciente apresentava doença refratária, era portador de anemia falciforme, com antecedentes de internação por suspeita de colangite esclerosante primária. A sua causa de óbito foi uma sepse abdominal de foco não esclarecido refratária às medidas clínicas e quando ele retornou ao nosso serviço já não havia condições cirúrgicas para o tratamento, com evolução em horas para a morte. Não foi autorizada a necropsia do caso. O paciente em questão não havia realizado ainda a coleta da elastase pancreática.

Em 17 pacientes a coleta foi incompleta, houve a coleta da IgG4 sem a coleta de elastase em 2 pacientes e um participante coletou apenas elastase, restando 14 pacientes que não realizaram nenhum dos dois exames, tendo em vista o modelo estatístico escolhido para a análise dos dados. Estes 3 pacientes foram excluídos da amostra final. Ocorreram ainda 4 recusas a assinatura do TCLE, que aconteceram após consulta inicial em que eram checados os resultados de exames e antecedentes clínicos que qualificariam o sujeito para o estudo.

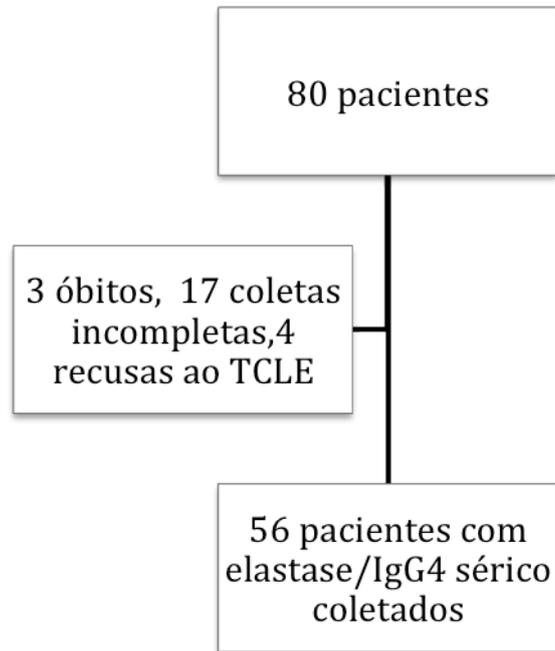


Figura 10 – Fluxograma de recrutamento dos casos

O grupo foi dividido inicialmente em retocolite ulcerativa(30 pacientes) e doença de Crohn(26 pacientes) e suas características conjuntas como mostrado na tabela 6 demonstram um predomínio de mulheres (63%) com idade média de 43 +/- 14 anos, a maioria dos pacientes não se apresentava em atividade de doença no momento das coletas - 36,7% de doença ativa para retocolite ulcerativa, pelo índice de Lichtiger, em que pontuação maior do que 3 definia atividade - e 30,8% para doença de Crohn pelo IADC, em que o valor maior do que 150 conferia a categoria de ativo.

Tabela 6- Perfil clínico epidemiológico dos 56 pacientes com avaliação laboratorial completa

Característica	RCU* (n=30)	DC**(n=26)	Total (n= 56)
Sexo feminino	19	16	35
Idade (em anos)	42 (+/- 14)***	44(+/-15)*	43(+/-14)*
Elastase <200 [#]	5	5	10
IgG4 >140 ^{##}	9	1	10
Doença ativa ^{###}	14	8	22
M. extra intest φ	3	0	3
Tempo de diagnóstico λ	67(+/-71)	69(+/-46)	68(+/-61)

*

retocolite ulcerativa

** Doença de Crohn

***Média e desvio padrão

número de pacientes com elastase reduzida

número de pacientes com IgG4 elevada

###Número de pacientes com doença ativa, foram usados o Índice de Lichtiger para RCU e o índice de atividade de doença de Crohn IADC para doença de Crohn

 φ manifestações extraintestinais λ média e desvio padrão em meses

Sobre a apresentação das lesões no intestino, em especial na doença de Crohn após a aplicação da classificação de Montreal, como demonstrado no anexo F, observou-se na amostra predomínio da apresentação em cólon (76%) e forma não penetrante e não estenosante. (Tabela 7). Na retocolite ulcerativa a apresentação mais prevalente foi a colite esquerda ou retossigmoidite em 18 pacientes seguida pela pancolite em 8 pacientes, como demonstrado na tabela 8.

Tabela 7 – Extensão e comportamento da doença de Crohn pela classificação de Montreal. N= 26 pacientes.

Característica		Frequência
Localização	Ileal	6
	Colônica	19
	Ileocolônica	1
	TGI superior	0
	Doença perianal	0
Comportamento	Não estenosante e não penetrante	14
	Estenosante	6
	Penetrante	6

Tabela 8 – Extensão da retocolite ulcerativa pela classificação de Montreal N =30

Extensão	Proctite	4
	Colite esquerda	18
	Pancolite	8

Todos os pacientes fizeram uso de algum medicamento (N): - mesalazina (54), prednisona (31), budesonida (1), azatioprina (33), biológicos (13). A distribuição das mesmas podem ser observadas nas figuras 11 para doença de Crohn e 12 para RCU.

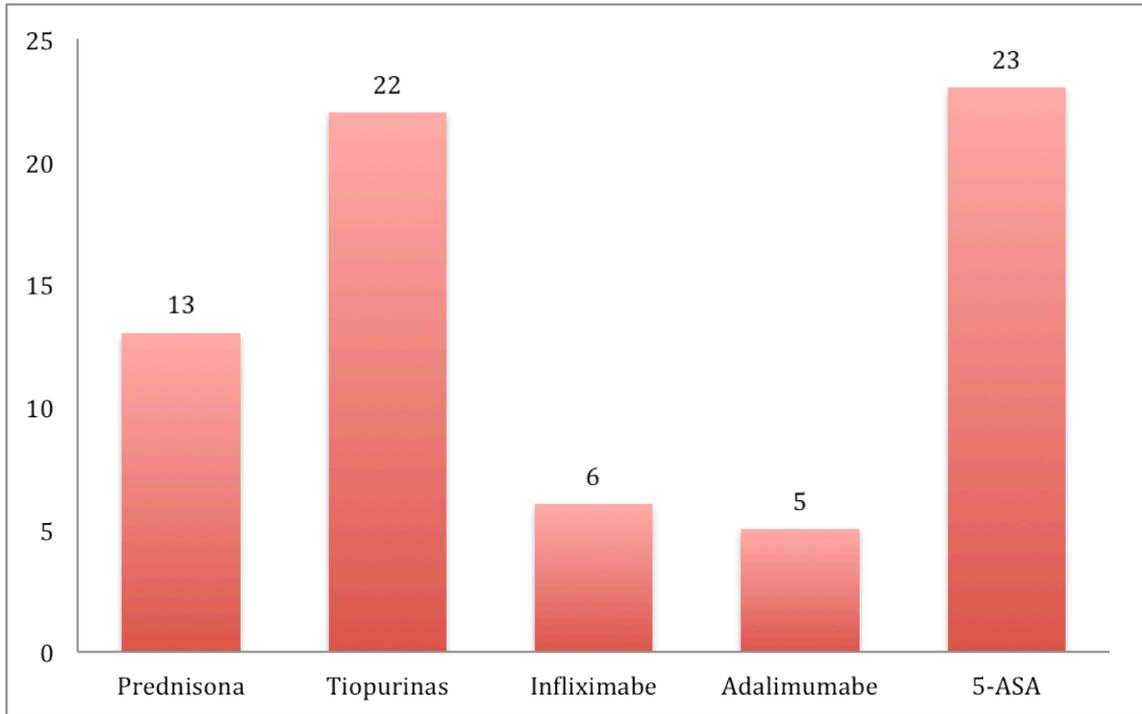


Figura 11 – Medicamentos em uso nos 26 pacientes com Doença de Crohn

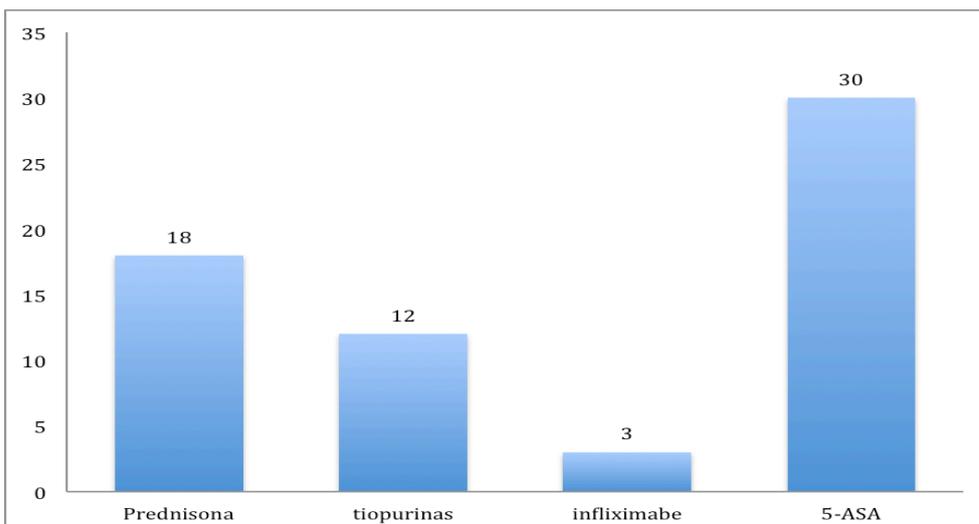


Figura 12 – Medicação em uso pelos 30 pacientes com RCU

As figuras 11 e 12 relacionam os diagnósticos (RCU e Doença de Crohn) com o uso das respectivas medicações.

As manifestações extra intestinais das DII estiveram presentes, mas em número reduzido. Um paciente era portador de colangite esclerosante primária, um paciente com síndrome de superposição (hepatite autoimune e ductopenia). Havia ainda uma paciente com lúpus eritematoso sistêmico. Apenas um paciente era diabético em uso de insulino terapia.

A elastase pancreática fecal foi colhida em 57 pacientes dos quais 56 foram elegíveis para nossa análise pelos motivos expostos anteriormente. A paciente com dosagem de elastase sem a respectiva coleta de IgG4 não apresentava alteração do valor da primeira, ela segue acompanhamento em nosso ambulatório e sua não conclusão do estudo foi entendido como abandono do protocolo. A distribuição dos valores da elastase na amostra por tipo de doença (RCU e DC) é demonstrado na figura 13 em gráfico de caixas em que se relatam as respectivas medianas.

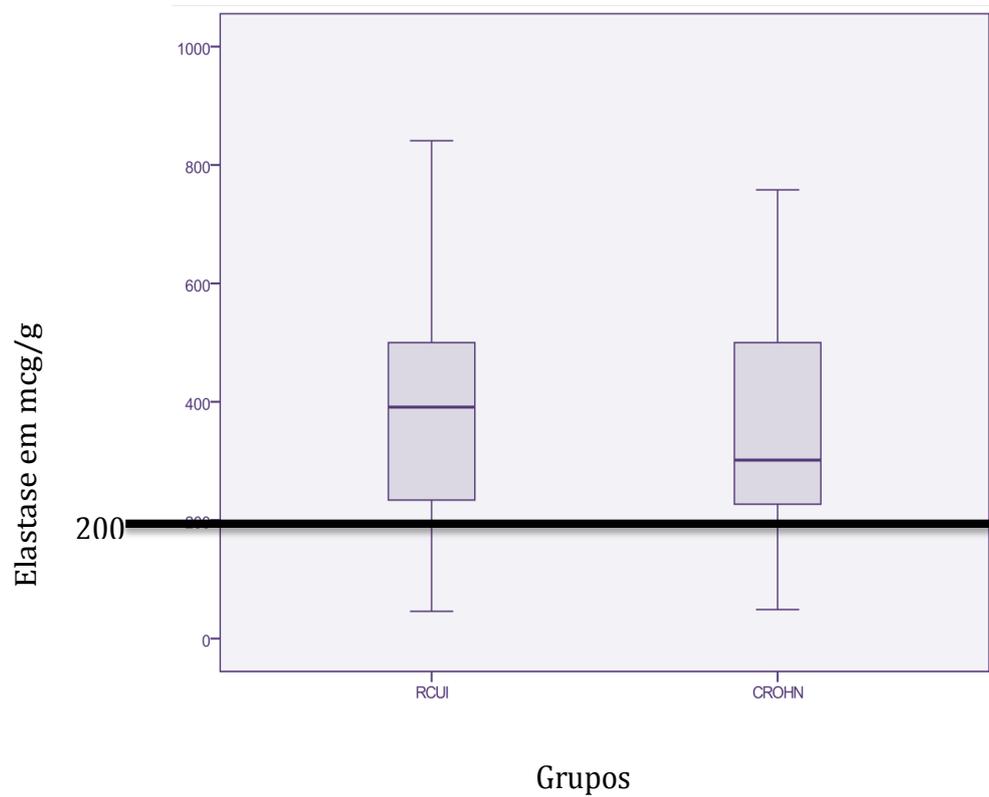


Figura 13 – Distribuição dos valores de elastase pancreática fecal nos pacientes com DII (n=56)

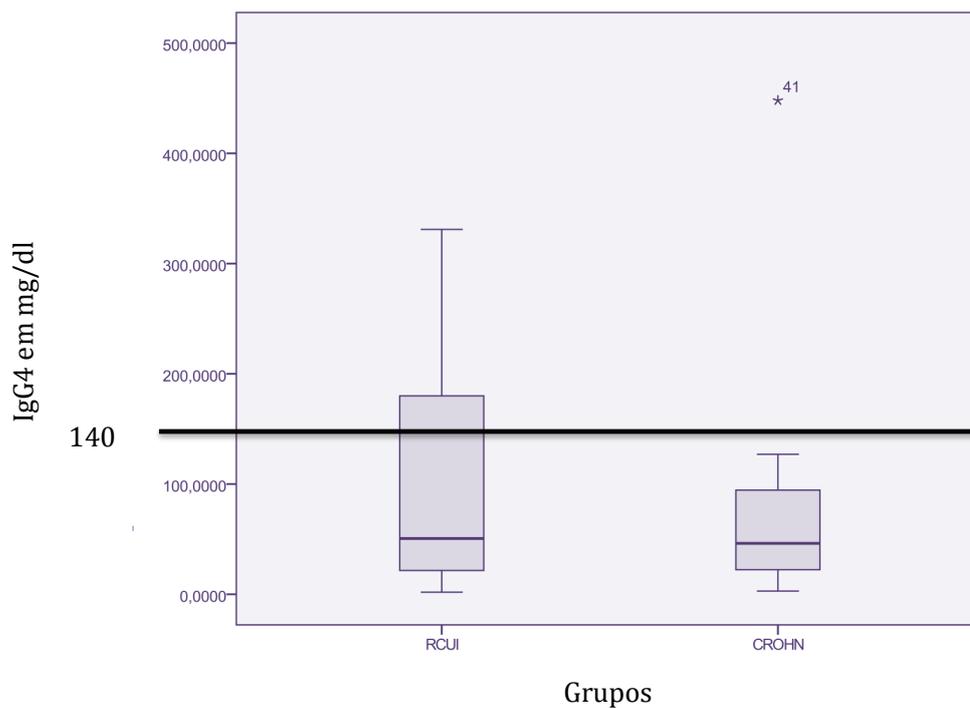


Figura 14. Distribuição dos valores de IgG4 nos pacientes com DII (n=56)

A IgG4 foi obtida em 59 pacientes dos quais 3 foram excluídos, dois por abandono de protocolo e um por ser um dos pacientes que evoluiu para o óbito como já relatado anteriormente. A distribuição dos valores (IgG4 e elastase) encontrados nos 56 pacientes da amostra por tipo de doença (RCU e DC) (Figura 14).

Dez pacientes dos 56 que concluíram as coletas laboratoriais apresentaram elevação a IgG4 maior do que 140mg/dl, destes 9 pacientes eram portadores de retocolite ulcerativa e sua apresentação foi de pancolite em 4 pacientes, retossigmoidite em 4 e um paciente com Proctite. O paciente com Doença de Crohn tem a forma ileocólica. (Tabela 9).

Tabela 9 - Característica dos pacientes com IgG4 >140mg/dl

Paciente	Doença*	IgG4**	Elastase***	Idade	Sexo	Atividade
1	RCU	220	211	22	M	Remissão
2	RCU	298	161	51	M	Remissão
3	RCU	190	250	53	M	Remissão
4	RCU	244	363	48	M	Ativo
5	RCU	181	377	48	F	Ativo
6	RCU	291	500	36	M	Remissão
7	RCU	180	450	30	F	Ativo
8	Crohn	448	530	23	F	Remissão
9	RCU	331	46	55	F	Ativo
10	RCU	178	420	65	M	Ativo

- *RCU ou doença de Crohn
- ** Dosagem de IgG4 sérica
- ***Elastase pancreática fecal

Também 10 pacientes, prevalência de 17,8% dos pacientes, apresentaram elastase pancreática fecal menor do que 200mcg/g de fezes. Cinco pacientes eram portadores de doença de Crohn e cinco pacientes portadores de retocolite ulcerativa, na classificação da doença por Montreal apenas um paciente não tinha lesões em cólon. (Tabela 10).

Tabela 10 – Características clínicas de pacientes com Elastase reduzida

Paciente	Doença*	IgG4**	Elastase***	Idade	Sexo	Atividade
1	Crohn	53	137	38	F	Remissão
2	RCU	298	161	51	M	Remissão
3	Crohn	41	82	39	M	Remissão
4	Crohn	127	49	50	F	Remissão
5	Crohn	117	188	48	F	Ativo
6	Crohn	87	154	86	F	Remissão
7	RCU	22	56	20	M	Ativo
8	RCU	110	149	58	F	Ativo
9	RCU	331	46	55	F	Ativo
10	RCU	13	112	45	M	Remissão

- *RCU ou doença de Crohn
- ** Dosagem de IgG4 sérica
- ***Elastase pancreática fecal

Após a apresentação dos dados descritivos passamos ao processamento dos resultados às análises inferenciais com cálculo das razões de prevalência corrigidas pelo modelo de regressão de Poisson múltipla. Houve aumento de IgG4 sérica em 10 indivíduos (9 com RCU e 1 com Doença de Crohn). Os pacientes com RCU apresentaram 16 vezes maior prevalência de elevação de IgG4 do que os pacientes com doença de Crohn. O uso de azatioprina apresentou-se com maior frequência nestes pacientes $p=0,017$ e houve significância $p=0,047$ naqueles que não utilizaram corticoides. A atividade da doença porém não comprovou significância estatística com relação a IgG4.

Tabela 11 – Associação das variáveis sócio demográficas e clínicas relacionadas à IgG4 >140mg/dl, e resultados da razão de prevalência após aplicação do modelo estatístico

	n/%	Prevalência N(%)	IC95%	RP*	IC95%*	p
Gênero						
Masculino	21(37%)	6(28,57%)	8,64-48,51	1,00		
Feminino	35(63%)	4(11,43%)	0,55-22,3	1,89	0,63-5,63	0,2523
Doença						
RCU	30(53,5%)	9(30%)	13,08-46,92	16,42	3,32-79,58	0,0006
D. Crohn	26(46,4%)	1(3,85%)	0,00-11,47	1,00		
Atividade						
Remissão	37(66%)	6(16,22%)	3,96-28,47	1,01	(0,31-3,35)	0,98
Ativa	19(33%)	4(21,05%)	2,14-39,97	1,00		
Elastase						
>200mcg/g	46(82,2%)	8(17,39%)	6,09-28,69	1,00		
<200mcg/g	10(17,8%)	2(20,0%)	0,00-45,58	0,74	(0,18-3,02)	0,67
Azatioprina						
Não usa	23(41%)	3(13,04%)	0,00-27,74	1		
Usa	33(59%)	7(21,21%)	6,82-35,6	4,8	1,32-17,39	0,0017
CE★						
Não usa	25(40%)	5(20%)	3,82-36,18	3,86	1,01-14,65	0,047
Usa	31(60%)	5(16%)	2,77-29,49	1		

* RP-Razão de prevalência calculada após a regressão de Poisson múltipla

**IC95%- Intervalo de confiança corrigida após o modelo de regressão de Poisson múltipla

RCU♦ Retocolite ulcerativa

CE★ Corticosteroide

A IPE foi diagnosticada em 10 pacientes, destes 8 pacientes não apresentaram correlação com os parâmetros avaliados (uso de medicações, IgG4>140mg/dl, atividade de doença, sexo ou se era portador de RCU ou doença de Crohn) (tabela 12). Durante o acompanhamento dois indivíduos desenvolveram complicações: pancreatite aguda (um) e pancreatite crônica obstrutiva (um). Neste último o diagnóstico final foi de neoplasia intraductal mucinosa, tendo sido submetido a pancreatoduodenectomia cefálica e está em acompanhamento ambulatorial há 8 meses. Uma das pacientes com elastase pancreática fecal com 80 anos.

Tabela 12 – Associação das variáveis sócio demográficas e clínicas relacionadas à elastase <200mcg/g, e resultados da razão de prevalência após aplicação do modelo estatístico

	n/%	Prevalência n(%)	IC95%	RP*	IC95%**	p
Gênero						
Masculino	21(37%)	4(19%)	1,72-36,38	1,26	0,39-4,06	0,7
Feminino	35(63%)	6(17%)	4,26-30,02	1,00		
Doença						
RCU♦	30(53,5%)	5(16,67%)	2,91-30,43	1,00		
D. Crohn	26(46,4%)	5(19,23%)	3,60-34,86	1,25	0,22-7,19	0,8
Atividade						
Remissão	37(66%)	7(18,92%)	5,9-31,94	1,16	0,33-4,16	0,8
Ativa	19(33%)	3(15,79%)	0,00-32,71	1,00		
IgG4						
>140mg/dl	10(17,8%)	2(20%)	0,00-45,58	1,23	0,21-7,15	0,8
<140mg/dl	46(82,2%)	8(17,39%)	6,09-28,69	1,00		
Azatioprina						
Não usa	23(41%)	4(17,39%)	1,41-33,37	1		
Usa	33(59%)	6(21,21%)	4,60-31,76	1,18	0,24-5,93	0,8
CE★						
Não usa	25(40%)	5(20%)	3,82-36,18	1,00		
Usa	31(60%)	5(16,13%)	2,77-29,49	1,04	0,23-4,73	0,9

* RP-Razão de prevalência calculada após a regressão de Poisson múltipla

**IC95%- Intervalo de confiança corrigida após o modelo de regressão de Poisson múltipla.

RCU♦ Retocolite ulcerativa

CE★ Corticosteroide

Na etapa do estudo que contemplava a observação da análise histológica das biópsias de cólon por endoscopia ou peças cirúrgicas, em apenas 26 pacientes as amostras estavam adequadamente conservadas ou foram localizadas nos laboratórios de origem, permitindo desta forma a realização da imunohistoquímica. Destes 24 pertenciam ao grupo de pacientes com coleta completa laboratorial (56 pacientes) e 2 pacientes do grupo de 17 que não completaram esta etapa, ambos os pacientes apresentavam doença de Crohn. Três pacientes com RCU apresentaram infiltrado inflamatório de moderado a intenso com mais do que 10 plasmócitos positivos para IgG4. Contudo, nenhum deles teve aumento de IgG4 sérica, e apenas um paciente com insuficiência pancreática exócrina. Nenhum dos pacientes com elevação sérica de IgG4 apresentou critério histopatológico para DAIgG4. (Tabela 13. Figura 15,16,17)

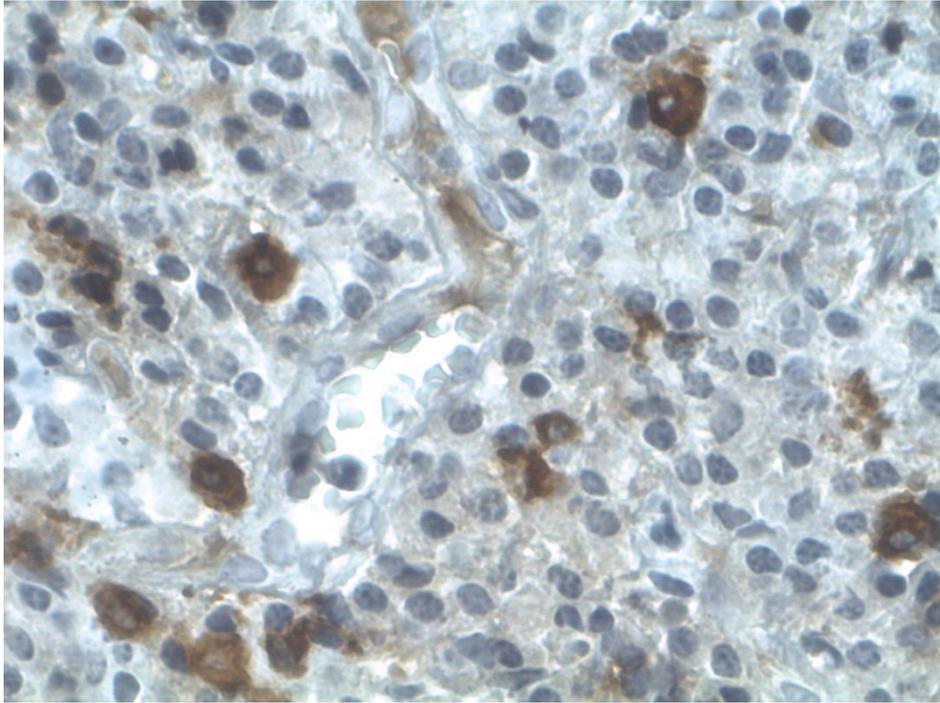


Figura 15 - Imunohistoquímica para IgG4 Células positivas para igG4 (coradas em marrom) no infiltrado inflamatório da mucosa do cólon. Imuno-histoquímica, 400x

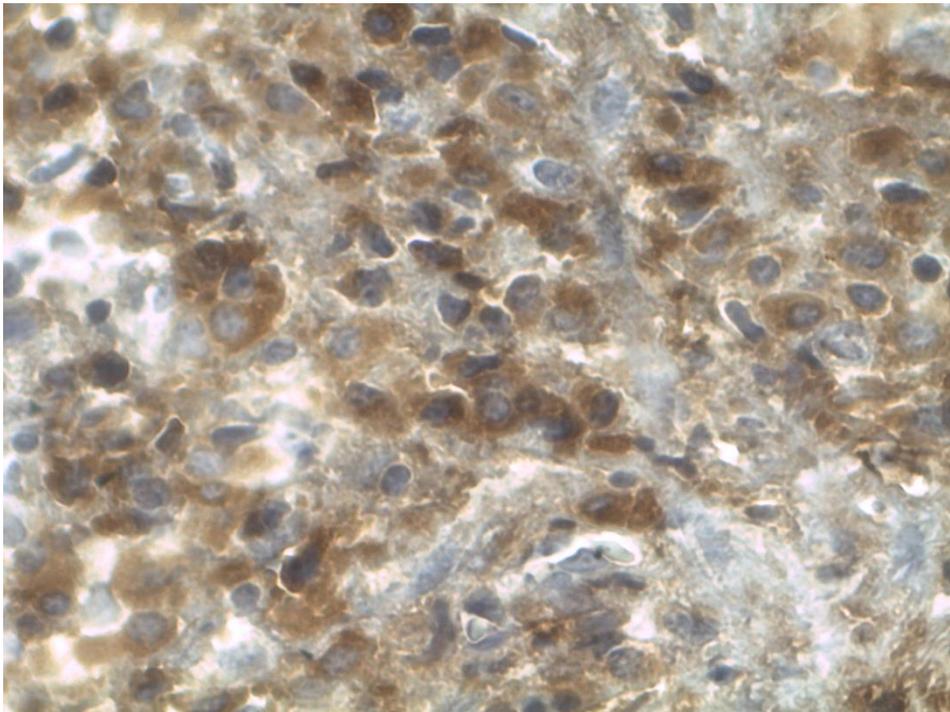


Figura 16- Imunohistoquímica para IgG Células positivas para igG (coradas em marrom) no infiltrado inflamatório da mucosa do cólon. Imuno-histoquímica, 400x

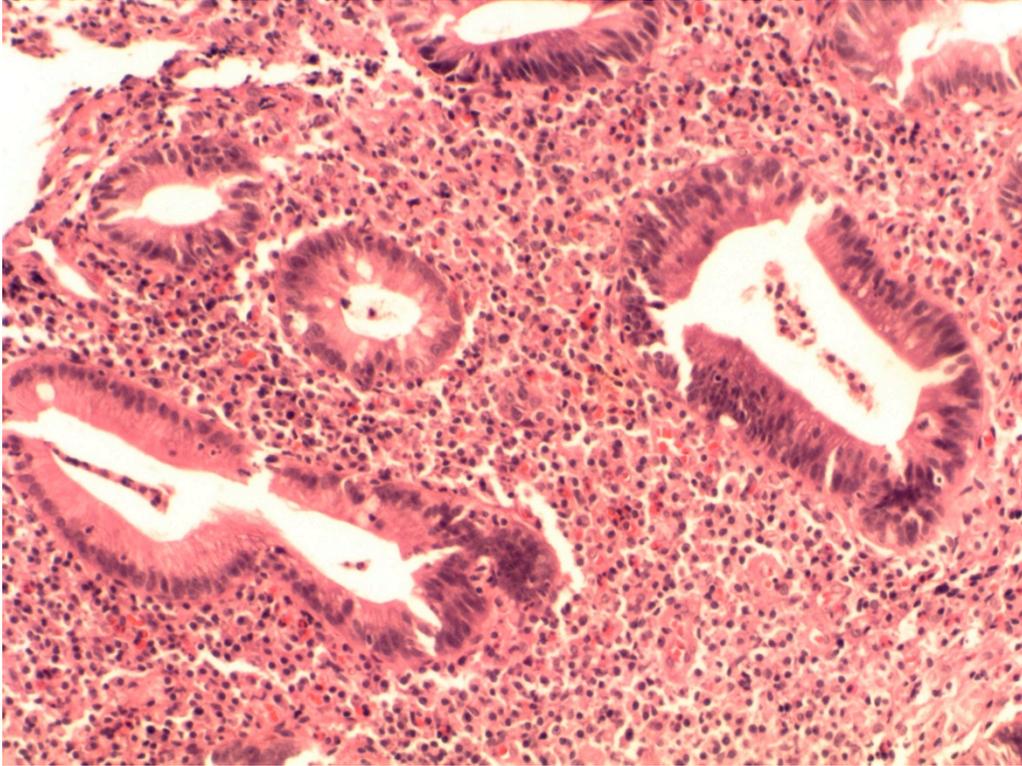


Figura 17 - Amostra de tecido de paciente com DII
Infiltrado inflamatório crônico na mucosa colônica. HE, 100X

Tabela 13 – Aspectos clínico- epidemiológicos e laboratoriais da amostra de 26 pacientes que disponibilizaram amostras teciduais (biópsias de colón) para avaliação de IgG4

Paciente	Doença	IgG4	Elastase	Idade	Sexo	Infiltrado *	Plasmócitos cga**	Atividade da doença
1	Crohn	53,5	137	38	F	Moderado/ intenso	4	Remissão
2	Crohn	88,6	500	23	M	Discreto	0	Remissão
3	Crohn	50,5	305	67	M	Moderado/ intenso	5	Remissão
4	Crohn	38,1	500	43	M	Discreto	1	Remissão
5	Crohn	66,3	Nd***	54	F	Moderado/ intenso	0	Remissão
6	Crohn	37,5	404	23	M	Discreto	0	Ativo
7	Crohn	41,9	82	39	M	Moderado/ intenso	6	Remissão
8	Crohn	12	500	45	M	Discreto	3	Ativo
9	Crohn	2,9	251	62	F	Discreto	0	Remissão
10	Crohn	32,5	280	44	F	Discreto	0	Remissão
11	Crohn	7,97	758	38	M	Discreto	0	Remissão
12	Crohn	27	255	44	M	Discreto	2	Ativo
13	Crohn	100	Nd***	28	F	Discreto	0	Remissão
14	Crohn	6,92	593	49	F	Discreto	0	Remissão
15	Crohn	117	298	50	F	Moderado/ intenso	10	Remissão
16	RCU	54,2	500	42	F	Discreto	3	Ativo
17	RCU	4,58	234	41	F	Discreto	0	Remissão
18	RCU	220	211	22	M	Discreto	2	Remissão
19	RCU	1,9	403	67	F	Discreto	0	Ativo
20	RCU	298	161	51	M	Moderado/ intenso	2	Remissão
21	RCU	16,9	500	36	F	Moderado/ intenso	12	Remissão
22	RCU	32,6	500	28	M	Moderado/ intenso	2	Ativo
23	RCU	7,6	413	58	M	Moderado/ intenso	3	Remissão
24	RCU	12,3	241	21	F	Moderado/ intenso	0	Ativo
25	RCU	34	379	55	M	Moderado/ intenso	8	Ativo
26	RCU	110	149	58	F	Moderado/ intenso	18	Ativo

*infiltrado inflamatório linfoplasmocitário /intensidade.

**cga- Campo de grande aumento

***Nd – não disponível

Em relação à proporção de IgG4 /IgG, nas amostras, nenhum paciente alcançou a proporção de 40% como definido na seção: Material e métodos.

Nos 4 pacientes com insuficiência pancreática exócrina (2 com RCU e 2 com Doença de Crohn), o exame histopatológico foi normal em 3. Um único paciente foi identificado com DAIGG4, pela presença de infiltrado tissular de plasmócitos IgG4+ (Tabela 13) (figura 18). Este paciente é portador de RCU, colite esquerda, estava em uso de azatioprina e mesalazina, com remissão clínica da doença.

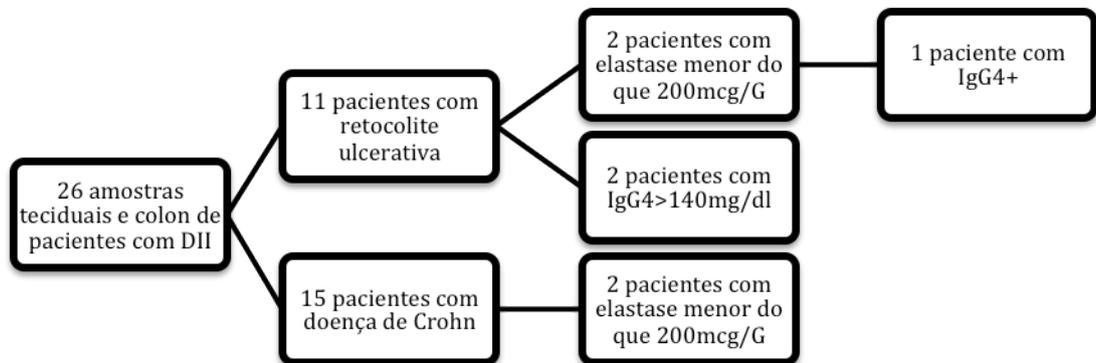


Figura 18 - Esquema descritivo dos pacientes com resultados laboratoriais (IgG4 ou elastase) anormais. Correlação com aumento de plasmócitos IgG4+ nas biópsias de cólon.

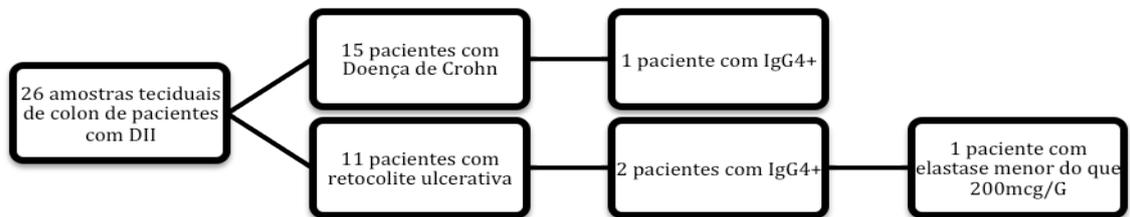
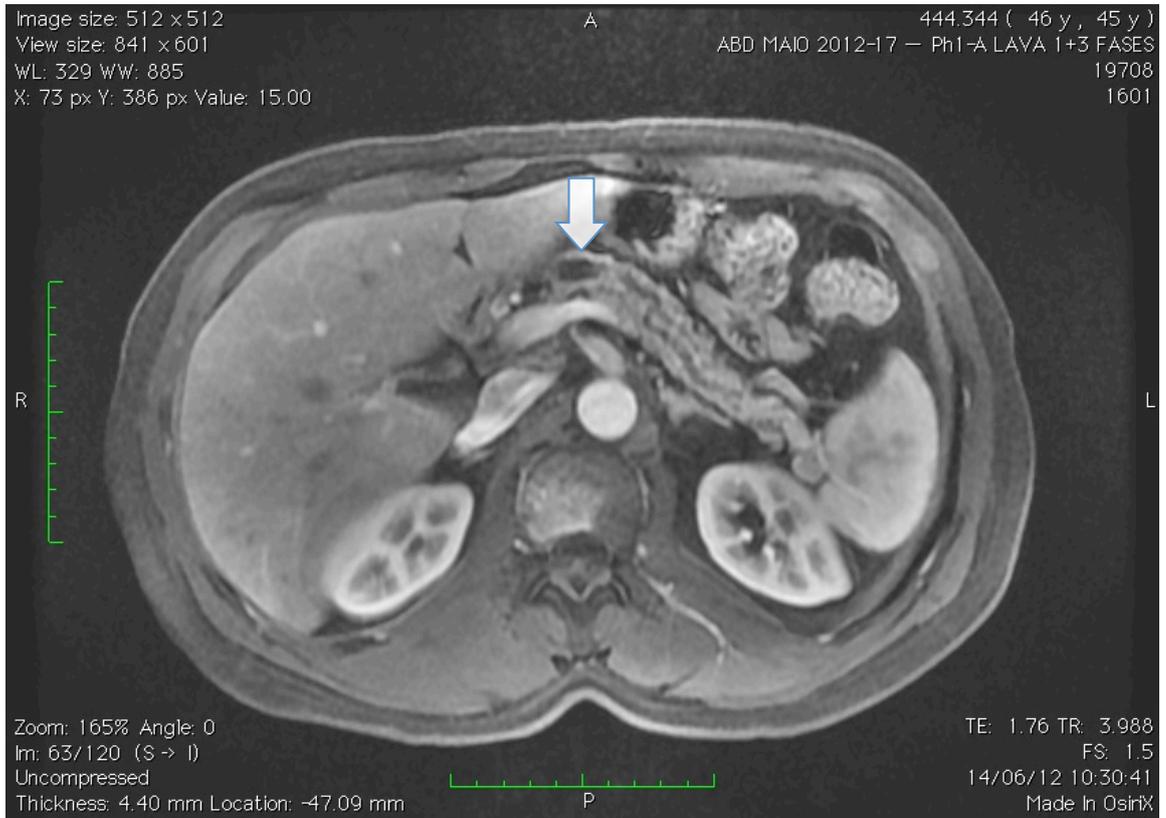


Figura 19 - Esquema descritivo dos pacientes com resultados anormais de plasmócitos IgG4+ em biópsias . Correlação com alterações laboratoriais (IgG4 / elastase)

Durante o estudo, quatro pacientes evoluíram à pancreatite ou lesões pancreáticas de achado incidental, cuja (tabela 14) etiopatogenia foi variada: efeito adverso de fármaco em um, que estava em uso de mesalazina e azatioprina. Neoplasia intraductal mucinosa pancreática no segundo, paciente submetido à duodenopancreatectomia cefálica com boa evolução. Pancreatite autoimune associada à IgG4. E um paciente permaneceu com o diagnóstico de pancreatite idiopática. A amilase estava aumentada em três destes pacientes. No paciente com PAI a amilase se apresentou normal com o diagnóstico sendo firmado pela clínica e tomografia e ressonância.



20 - Ressonância magnética com lesão cística com dilatação do Wirsung em paciente com IPMN da série

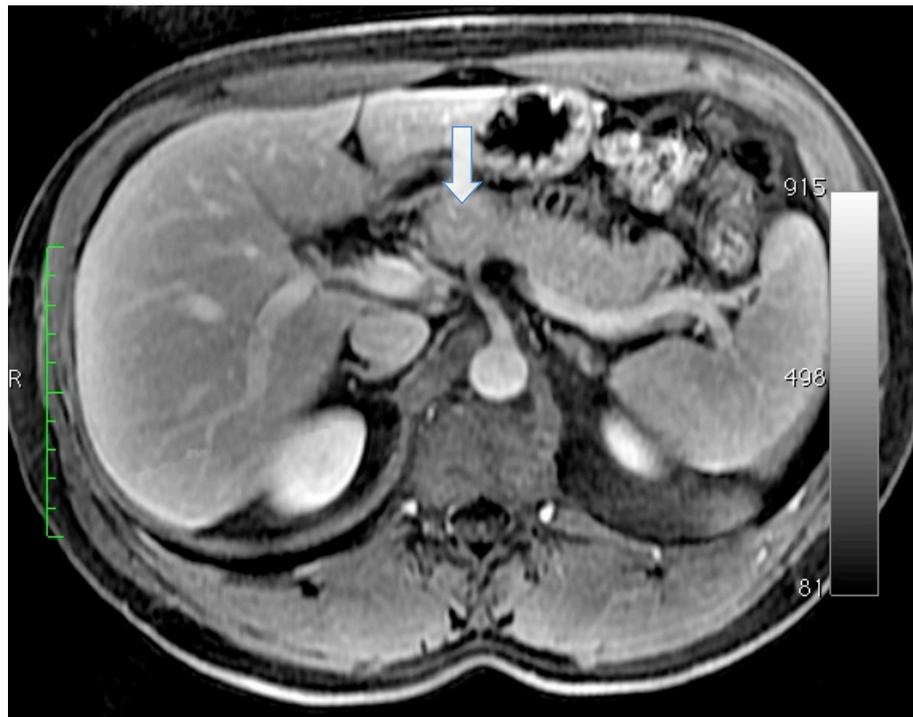


Figura 21 e 22- Paciente com aumento focal do pâncreas, associado à elevação da IgG4, abaixo controle após 2 meses de corticosteroide e azatioprina com redução da lesão

Tabela 14 –Série de casos com pancreatite aguda

Paciente	Doença	Tipo*	Laboratório	Diagnóstico	Colangiorressonância
1	RCU#	Pancreatite Aguda	IgG4** = 331 Elastase*** = 46	Idiopática	Pâncreas divisum.
2	RCU	Achado incidental	IgG4 =291 Elastase = 500	Pancreatite autoimune	Pancreatite autoimune
3	RCU	Achado incidental	IgG4 = 13 Elastase = 112	Neoplasia intraductal mucínosa	Nódulo pancreático em cabeça/corpo
4	RCU	Pancreatite Aguda	IgG4 = 32 Elastase = 500	Pancreatite por azatioprina	Ausência de alterações ductais

*IgG4 sérica em mg/dL

*Elastase pancreática fecal em mcg/ g de fezes

RCU# – retocolite ulcerativa

Cerca de 12 pacientes, se submeteram a avaliação radiológica (CRNM) destes 11 eram portadores de IgG4 ou elastase alteradas, foram submetidos ao estudo dos ductos e parênquima pancreáticos pela colangiorressonância ou tomografia computadorizada de abdômen. Um paciente se submeteu à ecoendoscopia e ao PET CT. As indicações para a realização do exame foram resultados anormais de IgG4 ou elastase pancreática fecal, investigação da descompensação da doença de Crohn ou retocolite ulcerativa como abscessos, fístulas ou reftariedade clínica, bem como já citado anteriormente, eventos de pancreatite suspeita ou confirmada na evolução do estudo.

Nem todos os pacientes puderam ser submetidos à avaliação radiológica dado fatores logísticos, mas serão realizados posteriormente em especial nos pacientes com elastase reduzida, uma vez que há necessidade precisa de investigação do parênquima e ductos pancreáticos.

DISCUSSÃO

A história e observação das características dos dois serviços que forneceram pacientes para a amostra o ambulatório de doença inflamatória intestinal conferem a ambos homogeneidade em condutas diagnósticas e terapêuticas, ambos existem há cerca de 20 anos no Hospital Universitário de Brasília (HUB) e há 15 anos no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Os pacientes são atendidos por dois gastroenterologistas clínicos com ampla experiência em doença inflamatória intestinal. Nestes centros, os pacientes de maior complexidade atendidos pelo SUS, no Distrito Federal, são acompanhados. Existe estrutura de internação para atendimento de suas emergências e cooperação com o setor de coloproctologia de ambos os hospitais. Há reuniões periódicas multidisciplinares com participação de médicos especialistas, psicólogos e nutricionistas. O número de pacientes atendidos no total nos dois centros alcança o número de 500, geralmente referenciados por outros serviços com menor complexidade na estrutura hierarquizada do SUS.

As manifestações pancreáticas na DII podem ser variáveis e pleomórficas. Estima-se que 1 a 2% apresentem episódios de pancreatite aguda durante a evolução da DII, e que a insuficiência pancreática exócrina possa ocorrer em 8 a 50% dos casos (36, 47). Pacientes com DII têm um maior risco de pancreatite autoimune, particularmente nos casos de RCU. Contudo, essa associação foi avaliada predominantemente em estudos retrospectivos (9, 43, 48-50) com avaliação limitada da IgG4 sérica (51, 52).

Ravi et al, Raina et al e Park et al relataram o achado histológico de plasmócitos IgG4 positivos em amostras endoscópicas e cirúrgicas de colon de pacientes com diagnóstico já definido de DAIGG4, na sua maioria pancreatite autoimune, considerando o ponto de corte de 10 plasmócitos positivos para IgG4 em 3 a 5 campos de grande aumento. O principal viés destes relatos é que se tratavam de pacientes em sua maioria sem o diagnóstico prévio de DII e que foram submetidos a cirurgias por complicações destas, em especial os pacientes com RCU acusando desta feita refratariedade clínica e maior atividade da DII nestas amostras.

A dosagem sérica da IgG4 realizada por nefelometria tem especificidade de 95% na identificação de DAIGG4 quando considerado o ponto de corte de 140mg/dl. Em populações de hospitais gerais em especial com doenças autoimunes esta prevalência pode alcançar até 10% como a encontrada por Ebbo et al (53), porém

neste estudo não há relato de pacientes portadores de RCU ou doença de Crohn. A técnica de coleta e realização do exame é simples como qualquer dosagem de elemento no sangue e poderia ter utilidade na triagem de pacientes com IPE e DII no sentido de indicar quais pacientes se beneficiariam de propedêutica pancreática mais avançada na busca da associação com a pancreatite autoimune.

Os primeiros estudos de manifestações extraintestinais das DII foram de colangite esclerosante primária, em especial quando a prevalência de neoplasias colorretais são mais expressivas em pacientes com RCU que a apresentam tal associação (54). Porém desde a descrição da PAI por Yoshida et al(19), a literatura vem se concentrando em diferenciar pacientes portadores de CEP de pacientes portadores de colangite esclerosante secundária a IgG4 (55), pois neste caso o uso de corticosteroides é mais efetivo com potencial efeito na história natural da doença(56). Assim como tem sido útil na diferenciação da CEP da colangite esclerosante secundária a IgG4 o estudo da DAIgG4 em pacientes com DII poderia explicar as pancreatites idiopáticas encontradas em pacientes com DII.

A avaliação sérica sistemática de IgG4 em pacientes com DII tem sido raramente abordada na literatura apesar das evidências da associação destas com a PAI. Em nosso estudo identificamos 17,8% , 10 de 56 dos pacientes com elevação sérica de IgG4 > 140mg/dl o que é 4 vezes maior do que foi descrito por Takeuchi et cols (39). Neste estudo que incluiu 137 pacientes com DII, apenas 5 pacientes, 3,8% da amostra, apresentou valor de IgG4 aumentado, porém os autores consideraram um ponto de corte de menor (105 mg/dL) do que a adotada no nosso estudo. A correlação que os autores fizeram foi com a elevação da amilase e lipase, relatando maior prevalência de valores aumentados em pacientes com DII, tal fato já é conhecido dada a maior absorção destas moléculas em pacientes com lesões mucosas do trato digestório, desde simples úlceras pépticas até colites extensas. Os autores não objetivaram correlacionar um aumento expressivo da IgG4 com nenhum critério para pancreatite autoimune ou IPE. Por outro lado, apesar de contarmos com uma amostra menor de pacientes e um ponto de corte mais restritivo de IgG4, conseguimos identificar um paciente com PAI pelo critério HISORT(9).

Elevação da IgG4 sérica tem sido associada à atividade da doença, refratariedade ao tratamento e à presença de manifestações extraintestinais, tais como a colangite esclerosante primária(40, 57). Não conseguimos justificar nossa prevalência aumentada de IgG4 sérica com nenhum destes eventos. Nos estudos

anteriores, a atividade era definida preferencialmente por meio histológico e pelo comportamento agressivo da doença com conseguinte abordagem cirúrgica, ou então as populações estudadas apresentavam alta frequência de CEP. A nossa amostra, selecionada em meio ao atendimento usual de ambulatórios de tratamento das DII, não apresentou nenhum destes enviesamentos.

A respeito da atividade da doença em nosso estudo, os critérios para esta avaliação foram a aferição do IADC para pacientes com doença de Crohn e o escore de Lichtiger para RCU. A preferência por estes escores estiveram relacionadas à dinâmica de nosso ambulatório em que por restrições logísticas modelos que já estivessem em uso a longo prazo, como o IADC (remissão menor do que 150 pontos), e que contassem apenas com dados clínicos, fossem preferencialmente utilizados. Sobre o índice de Lichtiger, este foi validado pelo próprio autor em 1994 para avaliação da resposta a uma dada intervenção terapêutica como a ciclosporina (referencia), sendo originalmente aferida em dias consecutivos com a positividade para atividade, se ele apresentasse 10 pontos; e resposta a terapêutica se houvesse queda de 2 pontos após a instituição da medicação. Mais recentemente este índice vem sendo utilizado em aferição única com o ponto de corte de 3 pontos(43) para definir atividade de doença, com resultados melhores do que o clássico Truelove Witts.

Se a avaliação de critérios laboratoriais tais como proteína C reativa e a calprotectina fecal, associadas a dados endoscópicos como os estabelecidos pela clínica Mayo, ajudariam na definição mais precisa de atividade ou remissão da doença melhor do que os escores clínicos isoladamente, que ainda são assunto de debates entre especialistas. Provavelmente o conjunto de todos estes fatores contribuiriam para a melhor definição de atividade com menor interferência de fatores confundidores.

Sobre os nossos pacientes com manifestações extraintestinais, quatro eram portadores de retocolite ulcerativa, nenhum de doença de Crohn, dado discordante da literatura em que a maior prevalência dessas associações é superior nos pacientes com doença de Crohn. Nosso paciente com colangite esclerosante primária não apresentou histologia das vias biliares ou hepáticas em que pudéssemos testar o diagnóstico de colangite esclerosante secundária a IgG4. Um segundo paciente era portador de pancreatite autoimune, diagnosticado durante o estudo e a terceira paciente era conhecida portadora de lúpus. Ela não utilizava

micofenolato mofetil ou qualquer outra droga que pudesse simular colite. Houve ainda um paciente com síndrome de sobreposição (hepatite e colangite autoimune) que se apresentou com IPE. Nos dois primeiros pacientes a IgG4 esteve aumentada, porém dado a escassez e heterogeneidade das apresentações extraintestinais em nossa amostra, tais dados não foram incluídos na análise multivariada (modelo de regressão de Poisson múltiplo).

O dado mais significativo de nosso estudo foi a identificação de 9 pacientes com RCU e elevação de IgG4 sérica, mas apenas 1 com Doença de Crohn. Essa diferença entre os dois grupos foi significativa RP 16,42, IC95% 3,32-79.58, (P= 0,0006). Virk et cols(40, 58) em avaliação de pacientes refratários a terapia clínica também havia descrito uma maior prevalência da IgG4 em pacientes com RCU, porém seu critério foi o histológico e o ponto de corte foi abaixo dos 10 plasmócitos por campo de grande aumento, não há descrição de dosagem sérica de IgG4 na amostra. Raina et cols (59) avaliaram 54 biópsias retais de pacientes com DII, com o achado de mais do 10 plasmócitos IgG4 positivos por campo de grande aumento mais significativo em pacientes com RCU ativa ou pacientes com CEP, os autores utilizam tais dados para especular sobre a ativação de plasmócitos na fisiopatogenia da RCU, em nenhum dos dois estudos foi avaliado sistematicamente os níveis séricos de IgG4. No estudo de Raina et cols, dos 54 pacientes, apenas 5 realizaram dosagem sérica de IgG4 e todos foram menores do que 140mg/dl.

A diagnóstico da IgG4 utiliza critérios clínicos, tais como a presença de edema de órgãos afetados, elevação da IgG4 sérica e achados histopatológicos compatíveis como fibrose, infiltrado linfoplasmocitário e ≥ 10 plasmócitos IgG4+ no tecido (23, 60). Na ausência destes critérios, o que ocorreu em 9 de 10 pacientes de nossa amostra, uma explicação alternativa para o achado mais significativo de IgG4 nos pacientes com RCU significaria que a elevação sérica desta poderia ter utilidade como biomarcador diagnóstico da retocolite, diferenciando-a da doença de Crohn.(18)

Quando o termo colite por IgG4 tem sido utilizado em pacientes com colites endoscópicas nas amostras histológicas de biópsias de cólon ou mesmo de peças cirúrgicas submetidas à imunohistoquímica, há o achado igual ou maior do que 10 plasmócitos positivos para IgG4 por campo de grande aumento. Os autores que defendem esta manifestação da DA IgG4 ressaltam sua capacidade de mimetizar a doença inflamatória intestinal(61). A associação desta com doenças pancreáticas

vem sendo relatado em especial nas populações pediátricas (62). Porém autores como Rebourts et cols(24) e o consenso de avaliação patológica de DAIGG4 por Deshpande et cols(23) consideram que a IgG4 aumentada se relaciona ao processo inflamatório em si e não se relaciona com o diagnóstico de um novo espectro da DAIGG4, para tanto a proporção de plasmócitos IgG4 / IgG positivos deveria alcançar proporção maior do que 40% no tecido analisado. De qualquer modo, os estudos avaliados são unânimes em afirmar uma maior concentração de plasmócitos IgG4 positivos em pacientes com DII se comparados à população normal ou outras subpopulações de colites inflamatórias tais como as colites microscópicas(59). Se a colite por IgG4 é um fenótipo das DII, ou uma nova colite inflamatória não infecciosa com história natural e condução terapêutica distinta, ainda não há definição na literatura, muito menos do valor sérico para IgG4 no seu diagnóstico. No momento preferimos considerá-la como um fenótipo da DII, mais especificamente relacionada à RCU.

A respeito da análise histológica com realização de imunohistoquímica, apenas 2 amostras foram obtidas dos 10 pacientes com IgG4 sérica aumentada e ambas apresentavam a contagem de plasmócitos IgG4+ menores do que 10 plasmócitos por campo. Das 26 amostras obtidas 3 apresentaram elevação dos plasmócitos IgG4+ no tecido, prováveis colites por IgG4, contudo a IgG4 sérica destes foi normal, sugerindo uma dissociação do achado IgG4 sérico/tecidual, porém a explicação para tais achados ainda não encontra subsídios suficientes na literatura que suportem especulações mais elaboradas. Park e cols (63) identificaram 2 pacientes com plasmócitos IgG4+ no colon, ambos tinham PAI concomitante e em apenas um paciente houve relato da IgG4 sérica acima de 135mg/dl. Ravi et cols(9) mostraram 4 casos de DII associado a PAI, sendo identificado apenas 1 caso de aumento de IgG4 sérico e tissular. Identificamos 3 pacientes que apresentavam, pelos critérios destes dois autores, colite por IgG4, mas com os níveis séricos de IgG4 normais e apenas um estava com doença ativa. Embora exista escassez destes dados na literatura, o achado de IgG4 aumentada no tecido sem evidências de atividade da doença é até o momento incomum. (30, 40, 59)

A respeito dos critérios de atividade de doença encontra-se considerável heterogeneidade nos estudos sobre colites por IgG4, próprio das pesquisas que envolvem pacientes com DII. As definições são desde histológicas(9), até clínicas e endoscópicas(64). Em nosso estudo com escores clínicos com alta sensibilidade,

não conseguimos demonstrar que a atividade estivesse relacionada ao aumento sérico ou histológico da IgG4, ainda que nossa amostra de tecidos tenha sido reduzida com apenas 26 espécimes.

Plasmócitos IgG4+ podem ser identificados em tecidos do trato gastrointestinal, estando relacionado a uma resposta do tipo Th2 (65). Essa resposta celular é mais evidente no cólon onde existe uma microflora bacteriana e parasitária residente diversa. A interação do microbioma intestinal com as moléculas "toll like receptors" das células dendríticas na mucosa intestinal com sua consequente ativação são etapas importantes na fisiopatogenia da RCU (6, 22) e poderiam explicar aumento de IgG4 sérica encontrado em pacientes do nosso estudo, uma vez que a ativação desta via eleva a IgE sérica e a contagem periférica de eosinófilos.

O controle do microbioma intestinal é considerado mais recentemente como uma promissora medida terapêutica no controle das recaídas de pacientes com RCU (66, 67), prova desta afirmação é a proliferação do uso de probióticos e pré-bióticos, tal a importância desta microflora intestinal no equilíbrio imunológico da mucosa. Em nosso estudo não haviam pacientes em uso de pro-bióticos ou pré-bióticos. Desta feita também a elevação da IgG4 não poderia estar relacionada à intervenção neste microbioma.

O uso de azatioprina esteve significativamente relacionado à elevação da IgG4 ($p= 0,0017$), porém não à atividade da doença ($p=0,8$), o que parece contraditório, mas poderia ser explicada pela tendência em nosso meio de associar o uso de azatioprina na RCU a pacientes com dependência a corticosteroides ou associado ao uso de imunobiológicos, o infliximabe, fato que não foi capaz de ser percebida na aferição da atividade da doença uma vez que utilizamos apenas escores clínicos como IADC e o Lichtiger.(43, 56). Ou seja, os mesmos poderiam estar reduzidos dada a eficácia dos esquemas terapêuticos a que eram submetidos os pacientes, talvez se utilizássemos apenas a complexidade dos esquemas terapêuticos no modelo de regressão com exclusão da atividade, esta nova variável (uso de drogas de primeira linha) poderia apontar que os pacientes com maior IgG4 foram efetivamente aqueles de controle mais difícil da doença, no caso RCU.

A insuficiência pancreática exócrina foi definida como a dosagem de elastase pancreática fecal menor do que 200mcg/g de fezes, com base neste critério identificamos que 10 (17,58%) dos 56 casos apresentavam este diagnóstico. Esse

resultado foi semelhante ao observado por outros estudos(1) (2). No estudo de Maconi et cols, que serve para a validação da elastase como método de aferição da IPE em pacientes com DII, a prevalência encontrada foi de 20% e no estudo de Barthet a prevalência alcançou 50% na amostra.

A IPE na doença de Crohn pode ter mecanismos diversos que estão relacionados à atividade da DII como no estudo de Maconi et cols(47), extensão (68) ou ainda por pancreatites agudas, recorrentes ou crônicas como sugerido por Barthet et cols.

Mostramos que a IPE não esteve relacionada à atividade da DII com o uso do modelo de regressão de Poisson múltipla que ajusta as variáveis confundidoras. Portanto, a IPE não estava associada à descompensação da RCU ou doença de Crohn. A IPE oligossintomática não é incomum dado que ela pode se apresentar sem as suas manifestações clínicas tradicionais, quais sejam, diarreia, síndrome consumptiva e dor abdominal mesmo em populações com pancreatite crônica calcificante ou diabéticos (32, 47) (34). Em estudo que correlacionava o achado de esteatorreia definido como a presença de 15g de lipídeos na coleta de fezes de 72 horas em pacientes diabéticos, a diarreia não esteve presente na totalidade daquela população. Uma das primeiras medidas no controle da IPE, embora sujeito a críticas é a restrição da ingesta de alimentos hipergraxos. A mesma orientação é comumente sugerida aos pacientes portadores de diarreia crônica, entre eles os portadores de DII. Talvez este tenha sido um dos motivos pelo qual estes pacientes não apresentassem uma clínica mais exuberante de sua IPE(69, 70).

A análise do perfil clínico dos pacientes com IPE e DII demonstra que 4 dos 10 pacientes apresentavam atividade de doença, destes três eram portadores de RCU, dois deles com elastase menor do que 100mcg/g de fezes, um deles convalescença de uma pancreatite aguda e o outro portador de síndrome de sobreposição.

Ainda sobre a elastase como um método de avaliação da IPE, a mesma possui sensibilidade de 65%, sendo pouco útil em casos de IPE leve mas de alta especificidade, 95%, com alto valor preditivo positivo nas IPE severas, porém, outra de suas limitações está relacionada à metodologia de sua dosagem uma vez que se as fezes se apresentarem aquosas, a enzima se dilui com tendência a falsos positivos. Uma vez que nenhum de nossos pacientes forneceu amostras com esta

características, acreditamos que todos os casos identificados realmente se tratavam de IPE.(33)

Os mecanismos envolvidos na associação entre DII e PAI ainda não foram estabelecidos(41). Pode constituir uma das manifestações extraintestinais da DII, fazer parte de um espectro da DAIGG4 (PAI tipo 1) ou ser uma manifestação extra pancreática da PAI do tipo 2 (doença pancreática específica). No nosso estudo não houve associação entre insuficiência pancreática exócrina e aumento de IgG4 sérica ($P=0,8$). Apesar do número pequeno de casos, o paciente com PAI apresentou a função pancreática normal. Contudo, em dois casos, foi determinado a etiopatogenia: convalescença de uma pancreatite aguda e pancreatite obstrutiva por IPMN("intraductal pancreatic mucinous neoplasia). (71) Há dois relatos de caso implicando a IPMN com a DAIGG4 fato que não conseguimos comprovar neste paciente(72).

Nos pacientes onde a avaliação imagenológica foi possível, as alterações no parênquima e ductos pancreáticos foram relevantes em apenas três casos, a do paciente com pancreatite autoimune, forma focal, cisto pancreático com diagnóstico final de IPMN, o paciente com pâncreas divisum e o achado de lesão cística em cauda de pâncreas de paciente idosa. Achados de alterações ductulares em pacientes com RCU podem estar presentes em cerca de 50% dos pacientes em estudo de necropsias. Em estudos radiológicos (73) com ressonância magnética há relatos de alterações ductulares pancreáticas em 16% de pacientes com RCU, variando de estreitamentos do ducto de Wirsung até dilatação de ductos pancreáticos secundários, tais alterações não se correlacionam a episódios de pancreatite anteriores. Em nossos pacientes pelo menos 3 apresentaram episódios de pancreatite aguda bem definidos.

Neste aspecto evidencia-se uma das nossas limitações, a não realização de estudo imagenológico por ressonância, tomografia ou mesmo ecoendoscopia em todos os casos de IPE. Devemos também lembrar que se trata de um estudo de prevalência sem um grupo controle de pacientes saudáveis e com um número pequeno de casos.

Apesar de controverso, é possível que a presença da IgG4 possa identificar um novo fenótipo de doença inflamatória intestinal ou da própria retocolite ulcerativa,

a colite ligada a IgG4, e que esse exame possa servir como um biomarcador para o diagnóstico desse subtipo de colite.

CONCLUSÕES:

1- Foi identificado aumento de IgG4 sérica em 10/56 (17,8%) dos pacientes com doença inflamatória intestinal. Desses pacientes, nove apresentavam Retocolite Ulcerativa e um doença de Crohn.

2- Com relação à infiltração de plasmócitos IgG4+ (10 células/por grande aumento de campo) identificamos 3/26 (11,53 %) dos pacientes com DII. Desse grupo dois apresentavam RCU e um com doença de Crohn

3- Só foi identificado um caso de pancreatite autoimune, em um paciente com RCU.

4- Nessa série de casos foi identificado IPE em 10/56 (17,8%) pacientes com doença inflamatória intestinal, 5 pacientes com RCU e 5 pacientes com doença de Crohn. Este foi o primeiro estudo brasileiro que investigou esta condição em pacientes com RCU.

5- Houve dois casos de pancreatite aguda na amostra, e um paciente com lesão pré-maligna-neoplasia intraductal pancreática mucinosa.

6- Não houve associação entre a elastase pancreática fecal e elevação da IgG4 maior do que 140mg/dl. A atividade da doença não parece estar relacionada com elastase pancreática fecal reduzida ou elevação da IgG4 sérica, porém a elevação desta última foi mais prevalente em pacientes com retocolite ulcerativa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World Journal of Gastroenterology*. 2001;7(2):175-84.
2. De Dombal F. Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, naturel history and local complications. *Postgraduate medical journal*. 1968;44(515):684.
3. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HRdC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2009;46(1):20-5.
4. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2010;6(5):339.
5. Zaltman C. Inflammatory bowel disease: how relevant for Brazil? *Cadernos de Saúde Pública*. 2007;23(5):992-3.
6. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet*. 2012;380(9853):1606-19.
7. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-53.
8. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Do they influence treatment and outcome? *World journal of gastroenterology: WJG*. 2011;17(22):2702.
9. Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV, Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2009 Sep;15(9):1326-30.
10. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(23):2462-76.
11. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
12. Taylor E. Crohn's disease: A review. *Postgraduate medical journal*. 1949;25(284):245.

13. Tabata T, Kuwata G, Koizumi K. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Autoimmune Pancreatitis and Other IgG4-Related Conditions. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*: Springer; 2012. p. 601-9.
14. Caprilli R, Gassull M, Escher J, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut*. 2006;55(suppl 1):i36-i58.
15. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(6):1415-22.
16. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-26. e2.
17. Bruining DH, Loftus Jr EV. Evolving diagnostic strategies for inflammatory bowel disease. *Current gastroenterology reports*. 2006;8(6):478-85.
18. Dotan I. New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis. *Digestive Diseases*. 2010;28(3):418-23.
19. Yoshida K, Toki, F., Takeuchi, T., Watanabe, S. I., Shiratori, K., & Hayashi, N. . Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. *Digestive diseases and sciences*. (1995);40(7):1561-8.
20. . Sarles H SJ, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas: an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis*. 1961;6: 688-98.
21. Lévy P, Hammel P, Ruzsniwski P. Pancréatite auto-immune. *La Presse Médicale*. 2007;36(12):1925-34.
22. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(6):539-51.
23. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology*. 2012 Sep;25(9):1181-92.
24. Rebours V, Le Baleur Y, Cazals-Hatem D, Stefanescu C, Hentic O, Maire F, et al. Immunoglobulin G4 immunostaining of gastric, duodenal, or colonic biopsies is not helpful for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012 Jan;10(1):91-4.

25. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(6):1755-62.
26. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(10):732-8.
27. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8.
28. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern rheumatology*. 2012;22(1):1-14.
29. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *Journal of gastroenterology*. 2008;43(6):409-18.
30. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function—clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23(3):425-39.
31. Axon A, Classen M, Cotton P, Cremer M, Freeny P, Lees W. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut*. 1984;25(10):1107-12.
32. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, et al. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes care*. 2006;29(3):719.
33. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, Yoshikawa T, Yamamoto T, Yamamoto A, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *Journal of gastroenterology*. 2006 Sep;41(9):901-8.
34. Keller J, Aghdassi AA, Lerch MM, Mayerle JV, Layer P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2009;23(3):425-39.
35. Nikolaus S, Schreiber S. Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2007;133(5):1670.

36. Kamisawa T, Tabata T, Kuwata G, Koizumi K. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Autoimmune Pancreatitis and Other IgG4-Related Conditions. 2012:601-9.
37. Barthet M, Lesavre N, Desplats S, Panuel M, Gasmi M, Bernard J-P, et al. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology*. 2006;6(5):464-71.
38. Hartman DJ, Binion DG. Tu1268 Distribution of IgG4 Cells in Medically Refractory Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S-789.
39. Takeuchi Y, Arai K, Ohishi C, Imawari M. Seroprevalence of IgG4 in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Its Relation to the Pancreatic Abnormalities. *Gastroenterology*. 2011;140(5):S-435.
40. Virk R, Lauwers G, Deshpande V. The significance of IgG4 in inflammatory bowel disease. *United States and Canadian Academy of Pathology (Abstract)*. 2011.
41. Barthet M, Hastier P, Bernard J-P, Bordes G, Frederick J, Allio S, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(8):2141-8.
42. Bradley KA, Kivlahan DR, Williams EC. Brief approaches to alcohol screening: practical alternatives for primary care. *Journal of general internal medicine*. 2009;24(7):881-3.
43. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Safroneeva E, Romero Y, Armstrong D, et al. Fecal Calprotectin More Accurately Reflects Endoscopic Activity of Ulcerative Colitis than the Lichtiger Index, C-reactive Protein, Platelets, Hemoglobin, and Blood Leukocytes. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(2):332-41.
44. Morselli-Labate AM, Pezzilli R. Usefulness of serum IgG4 in the diagnosis and follow up of autoimmune pancreatitis: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009 Jan;24(1):15-36.
45. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, Takahashi H, Saeki T, Azumi A, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *International journal of rheumatology*. 2012;2012:580814.

46. Jha RK, Ma Q, Sha H, Palikhe M. Acute pancreatitis: a literature review. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2009;15(7):RA147 - 56.
47. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Digestive diseases and sciences*. 2008 Jan;53(1):262-70.
48. Navaneethan U, Liu X, Bennett AE, Walsh RM, Venkatesh PG, Shen B. IgG4-associated ampullitis and cholangiopathy in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2011 Oct;5(5):451-6.
49. Broide E, Dotan I, Weiss B, Wilschanski M, Yerushalmi B, Klar A, et al. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(6):714.
50. Pitchumoni CS, Chari S. Ulcerative Colitis and Autoimmune Pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(6):469.
51. Huelsen A, Bailey W, Whitehead M, Chalmers-Watson T. Autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis in a 16-year-old boy with inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2012;5(2):131-5.
52. Shen B, Bennett AE, Navaneethan U. IgG4-associated Pouchitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(5):1247-8.
53. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Seve P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine*. 2012 Jan;91(1):49-56.
54. Navaneethan U, Venkatesh P, Lashner B, Shen B, Kiran R. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;35(9):1045-53.
55. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Anjiki H, Egawa N, Kurata M, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. *Clinica Chimica Acta*. 2009;408(1):25-8.
56. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58(11):1504-7.

57. Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, et al. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International journal of rheumatology*. 2012;2012.
58. Virk R, Shinagare S, Lauwers GY, Yajnik V, Stone JH, Deshpande V. Tissue IgG4-positive plasma cells in inflammatory bowel disease: a study of 88 treatment-naive biopsies of inflammatory bowel disease. *Modern Pathology*. 2013. Epub ahead of print.
59. Raina A, Yadav D, Regueiro M, Krasinskas AM, Saul MI, Sapienza DAM, et al. Mucosal IgG4 Cell Infiltration in Ulcerative Colitis Is Linked to Disease Activity and Primary Sclerosing Cholangitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(6):1232-7.
60. Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Current opinion in rheumatology*. 2012 Jan;24(1):60-9.
61. Narula N, Vasudev M, Marshall JK. IgG4-related sclerosing disease: a novel mimic of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(11):3047-51.
62. Broide E, Dotan I, Weiss B, Wilschanski M, Yerushalmi B, Klar A, et al. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;52(6):714-7.
63. Park SH, Kim D, Ye BD, Yang S-K, Kim J-H, Yang D-H, et al. The Characteristics of Ulcerative Colitis Associated With Autoimmune Pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013.
64. Park SH, Kim D, Ye BD, Yang S-K, Kim J-H, Yang D-H, et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(6):520-5.
65. Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, et al. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut*. 2010;59(4):542-5.
66. Sang L-X, Chang B, Zhang W-L, Wu X-M, Li X-H, Jiang M. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(15):1908.
67. Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12.

68. Hegnhøj J, Hansen C, Rannem T, Søbirk H, Andersen L, Andersen J. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut*. 1990;31(9):1076-9.
69. Domínguez-Muñoz J. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? *Advances in medical sciences*. 2011;56(1):1.
70. Cavalot F, Bonomo K, Fiora E, Bacillo E, Salacone P, Chirio M, et al. Does pancreatic elastase-1 in stools predict steatorrhea in type 1 diabetes? *Diabetes care*. 2006;29(3):719-21.
71. Proctor RD, Rofe CJ, Bryant TJ, Hacking CN, Stedman B. Autoimmune pancreatitis: an illustrated guide to diagnosis. *Clinical radiology*. 2013 Apr;68(4):422-32.
72. Naitoh I, Nakazawa T, Notohara K, Miyabe K, Hayashi K, Shimizu S, et al. Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm Associated With Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2013;42(3):552-4.
73. Toda N, Akahane M, Kiryu S, Matsubara Y, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis. A Magnetic Resonance Pancreatography Study. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(10):903-8.

ANEXOS

ANEXO A - CAGE

CAGE		
Alguma vez o senhor (a) já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?	S	N
As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?	S	N
A Sr. (a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	S	N
O Sr. (a) se sente culpado(a) pela maneira que costuma beber?	S	N
GRAMAS ALCOOL DIA		
UNIDADES DE ÁLCOOL POR SEMANA		

ANEXO B - IADC

Média de Evacuações X2**líquidas ou pastosas por
dia nos últimos 7 dias****Dor Abdominal em média X5**

nos últimos sete dias

- 0- Sem dor
- 1- Dor leve
- 2- Dor moderada
- 3- Dor acentuada

Sensação de bem estar X7

nos últimos sete dias

- 0- Bom
- 1- Abaixo da média
- 3- Ruim
- 4- Muito ruim
- 5- - Terrível

Número de X20

complicações

- 1- artrite
- 2- Irite ou uveíte
- 3- Eritema nodoso,
pioderma
gangrenoso
estomatite aftóide
- 4- Fissura anal ou
abscesso
perirretal
- 5- Febre acima de
37,8

Massa Abdominal X10

- 0- Não

2- Questionável

5- Definida

**Hematócrito Homens -47 X 6
e mulheres menos 46**

**Percentual acima ou X1
abaixo do peso corporal
1- (peso atual -peso
habitual) dividido por 100**

Total do IADC

ANEXO C ÍNDICE DE LICHTIGER

Diarreia	0-4 pontos
Diarreia noturna	0-1
Sangue nas fezes	0-3
Incontinência fecal	0-1
Dor abdominal ou cólicas	0-3
Bem estar geral	0-5
Sensibilidade peritoneal	0-3
Uso de antidiarreicos	0-1

ANEXO D – CLASSIFICAÇÃO DE VIENA

Critério				
Idade	A1 <40	A2>40		
Localização	L1 ILEO	L2 COLON	L3 ILEOCOLICO	L4 TGI SUPERI OR
Comportamento	B1 NÃO ESTENOSANTE OU PENETRANTE	B2 ESTENOSAN TE	B3 PENETRANTE	

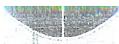
ANEXO E - HISORT

H	Histologia com infiltrado linfoplasmocitário e fibrose.
I	Imagem com aumento difuso do pâncreas e crnm com estreitamento do wirsung
S	Sorológico IgG4 positivo, combinação IgG, FAN, Fator reumatóide positivos.
O	Associação com sialoadenite, fibrose retroperitoneal e outras doenças autoimunes.
RT	Resposta a terapêutica com corticosteroides.

ANEXO F CLASSIFICAÇÃO DE MONTREAL

Critério				
Idade	A1 <16	A2= 17-40	A3>40	
Localização	L1 ILEO	L2 COLON	L3 ILEOCOLICO	L4 TGI SUPERIOR
Comportamento	B1 NÃO ESTENOSANTE OU PENETRANTE	B2 ESTENOSANTE	B3 PENETRANTE	P - Perianal

ANEXO G – APROVAÇÃO CEP FM/UnB


 Universidade de Brasília
 Faculdade de Medicina
 Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DE PROJETO DE PESQUISA

1 - **TÍTULO DO PROJETO:** "Prevalência de marcador sorológico de pancreatite autoimune ,IgG4, em uma população de pacientes com doença inflamatória intestinal"

2 - **PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** RICARDO JACARANDÁ DE FARIA

3 - **PROJETO CEP-FM N.º** 073/2009

4 - **DATA DO PARECER:** 14/10/2009

5 - **GRUPO E ÁREA TEMÁTICA:**

6 - **OBJETIVOS DO PROJETO:** Determinar níveis plasmáticos de IgG4 em pacientes com doença inflamatória intestinal atendidos no HBDF e HUB. Investigar correlação com pancreatite autoimune, elastase fecal, esteatócrito e quimi tripsina e alterações ductulares do pâncreas nos mesmos pacientes

7 - **SUMÁRIO DO PROJETO:** Associação de manifestações extraintestinais de doenças inflamatórias particularmente nas vias biliares e colangite esclerosante primária justifica a investigação, pois alterações nos ductos inflamatórios em pacientes com retocolite ulcerativa fazem pensar em doença de origem autoimune sistêmica. O trabalho tem como alvo principal investigar os níveis de IgG4 nesses pacientes sua correlação com insuficiência exócrina pancreática.

3 - **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

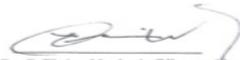
Não informado Adequadas Ausentes

Comentários:

14 - **COMENTÁRIOS FINAIS SOBRE O PROJETO:** O PROJETO está compreensível e de relevância social.

15 - **RECOMENDAÇÃO:**

Aprovar Recaminhar aos autores Não aprovar


 Prof. Elaine Maria de Oliveira Alves
 Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
 Faculdade de Medicina-UnB

ANEXO H – APROVAÇÃO CEP - FEPECS



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 53 /2010

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 520 /09 – Prevalência de marcador sorológico de pancreatite autoimune, IGG4, em uma população de pacientes com doenças inflamatórias intestinal.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.

Validade do Parecer: 08/03/2012

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 09 de março de 2010.

Atenciosamente.

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904
BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

APÊNDICES

APÊNDICE A – FICHA CLÍNICA

NOME:		NÚMERO:		GÊNERO: M	IDADE:
IMC:	FONTE: HUB HBDF	DGTO: RCUI CI	DC	TEMPO DIAGNÓSTICO: MESES	
CROHN – CRITÉRIO DE VIENA - A ___ L ___ B ___ NÃO SE APLICA ___					
IDADE	A1<40	A2>40			
LOCAL	L1 – íleo	L2 – colón	L3 – ileocólico	L4 – TGI superior	
COMPORTAMENTO	B1 – não estenosante ou penetrante		B2 – estenosante		B3 – penetrante
CROHN - IADC - total _____					
Média de evacuações líquidas ou pastosas na última semana				X 2	
Dor abdominal média da última semana				X5 6- sem dor 7- leve 8- moderada 9- acentuada	
Sensação de bem estar na última semana				X 7 6- bom 7- abaixo da média 8- ruim 9- muito ruim 10- terrível	
Número de complicações				X 20 1- artrite 8 – irite ou uveíte 9- esp. Anq, pioderma gangrenoso, estomatite aftóide 10- fissura anal ou abscesso perirretal Febre acima de 37,8	
Hematócrito homem-47 mulheres-46				X6	
Percentual do peso 1- (peso atual – peso habitual) /100				X1	

RETOCOLITE ULCERATIVA – TRUELOVE E WITTS MODIFICADO

DIARRÉIA	0-4	BEM ESTAR GERAL	0-3
DIARRÉIA NOTURNA	0-1	SENS PERITONEAL	0-3
SANGUE NAS FEZES	0-3	ANTIDIARREICOS	0-1
INCONTINENCIA FECAL	0-1	TOTAL	

DOR ABDOMINAL OU CÓLICAS	0-3		
--------------------------	-----	--	--

MANIFESTAÇÕES EXTRAINTESTINAIS

Pio derma gangrenoso s n	Eritema nodoso s n	e. aftosa s n
Esp. Anq s n	Artropatia s n	Sacroileite s n
CEP s n	Manif. Oculares s n	

Tabagismo S N	Maços / ano:
---------------	--------------

CAGE	
Alguma vez o senhor (a) já sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?	S N
As pessoas o (a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?	S N
O Sr. (a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?	S N
O Sr. (a) se sente culpado(a) pela maneira com que costuma beber?	S N
GRAMAS ALCOOL DIA	
UNIDADES DE ÁLCOOL POR SEMANA	

MEDICAÇÕES JÁ UTILIZADAS OU EM USO

DROGA	DOSE	TEMPO DE USO MESES	ABSTINENTE MESES	USO SIMULTANEO
PREDNISONA				
BUDESONIDA				
HIDROCORTISONA				
6 MP				
AZATIOPRINA				
CICLOSPORINA				
INFLIXIMABE				
ADALIMUMABE				
MESALAZINA				
SULFASSALAZINA				
FITOTERAPICO				

HISTOPATOLÓGICO

CRIPITITE	S N
ABCESSO	S N
INFILTRADO INFLAMATORIO	N linfocitico neutrofilico misto
GRANULOMA	S N

COLONOSCOPIA MAIS RECENTE

EXTENSÃO	Retite RS colite direita pancolite ileite
ESTENOSE	S N
FÍSTULA	S N
TUMOR	S N

EXAMES RADIOLÓGICOS - RX SIMPLES

NORMAL	S N
MEGACOLON TOXICO	S N
DISTENSÃO DE DELGADO	S N

PNEUMOPERITONIO	S	N
ESPESSAMENTO DE ALÇAS	S	N

EXAMES RADIOLÓGICOS TRANSITO DE DELGADO

NORMAL	S	N
MEGACOLON TOXICO	S	N
DISTENSÃO DE DELGADO	S	N
PNEUMOPERITONIO	S	N
ESPESSAMENTO DE ALÇAS	S	N

CT MAIS RECENTE

NORMAL	S	N
MEGACOLON TOXICO	S	N
DISTENSÃO DE DELGADO	S	N
PNEUMOPERITONIO	S	N
ESPESSAMENTO DE ALÇAS	S	N

CRNM: WIRSUNG___ Colédoco___ VB intra-hepaticas ___ Pancreas___

CPRE: WIRSUNG___ Colédoco___ VB intra-hepaticas ___ Pancreas___

Cirurgias:

COLECTOMIA	S	N
ESTENOPLASTIA	S	N
DRENAGEM DE ABSCESSO	S	N
COLECISTECTOMIA	S	N
APENDICECTOMIA	S	N
BILIODIGESTIVA	S	N
RESSECÇÃO PANCREÁTICA	S	N
DERIVAÇÃO CISTICA	S	N

MEDICAÇÕES INSUFICIÊNCIA PANCREÁTICA

MEDICAÇÃO	DOSE	TEMPO
ENZIMAS		
METFORMINA		
SULFONILURÉIA		
THIAZOLIDINEDIONAS		
INSULINA		

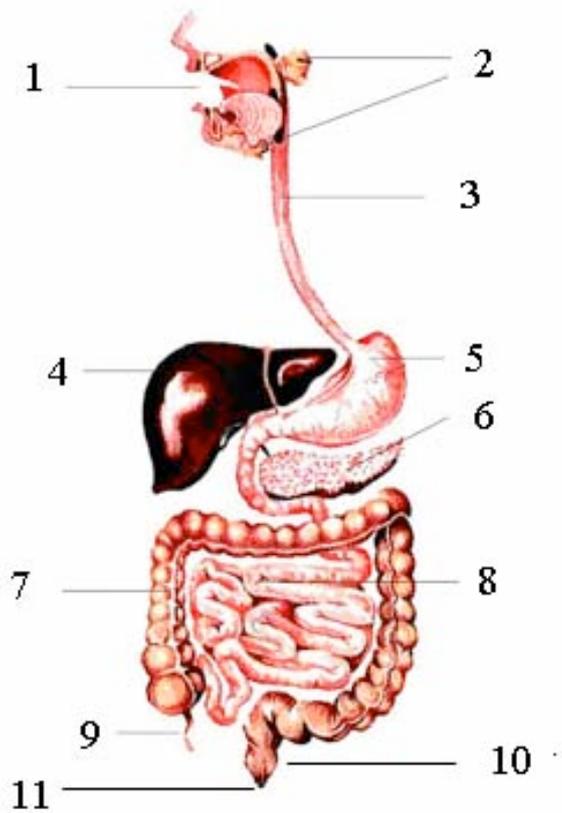
CRITÉRIOS HISORT

CRITÉRIO	
HISTOLOGIA (ILPS)/ FIBROSE	
AUMENTO DIFUSO DO PANCREAS ESTREITAMENTO DO WIRSUNG	
IGG4 IGG FAN FR	

SIALOADENITE	
FIBROSE RETROPERITONEAL	
OUTRAS DOENÇAS AUTOIMUNES	
RESPOSTA AO CORTICOESTERÓIDE	

EXAMES:

ELASTASE			
GORDURA FECAL			
ESTEATÓCRITO			
HB/HTO			
VCM/HCM/CHCM/RDW			
VHS			
ALFA 1			
TGO			
TGP			
FAL			
GGT			
BILIRRUBINAS			
IGG			
FAN			
FR			
IGG4			
GLICOSE			
PANCA			
ASCA			
IGA			
TAP			
ALBUMINA/ GLOBULIN			
CREATININA			
COLESTEROL T			
HDL			
LDL			
VLDL			
TRIGLICERÍDEOS			
HBSAG			
ANTI HBC			
ANTI HBS			
ANTI HCV			
ANTI HIV			



FOLHA DE EXPLICAÇÃO

Fonte:

http://srec.azores.gov.pt/dre/sd/115132020201/ESA/downloads/O%20SISTEMA%20DIGESTIVO_arquivos/nutricao.jpg acessado em 17/08/2009

APÊNDICE B – TCLE

PREVALÊNCIA DE MARCADOR SOROLÓGICO DE PANCREATITE AUTOIMUNE, IGG4, EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar do projeto: **PREVALÊNCIA DE MARCADOR SOROLÓGICO DE PANCREATITE AUTOIMUNE, IGG4, EM UMA POPULAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL**

O nosso objetivo é estudar um aspecto da doença inflamatória intestinal da qual você é portador, doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, no seu caso(_____) a qual sabidamente é uma doença autoimune e às vezes se associa a outras doenças autoimunes, entre elas, há a pancreatite autoimune. A insuficiência do pâncreas nem sempre é fácil de ser diagnosticada mas sabe-se que está presente em até 8% de pacientes com sua doença. Se pudermos identificar a insuficiência pancreática mais precocemente em você e se a pancreatite autoimune for responsável por ela, poderemos iniciar um tratamento antes que você desenvolva complicações tais como a desnutrição, reações a medicamentos que fazem mal ao pâncreas e ineficácia dos medicamentos que você utiliza para tratamento da diarreia ou dor.

Para tanto precisamos fazer alguns exames de sangue entre eles a dosagem da IgG4, uma proteína que tem como função proteger você, mas que se muito aumentada pode estar lhe prejudicando. Faremos ainda exames de fezes especiais e se necessário tomografia do abdômen ou ressonância para melhor observarmos o seu pâncreas. Os exames de tomografia utilizam iodo como contraste e a ressonância o gadolínio. O senhor (a) não será submetido a estes exames se não desejar ou se tiver alergia a estes contrastes ou ainda partes metálicas no corpo ou medo de lugares fechados no caso da ressonância. Em caso de reação ao contraste inesperada esclareço que o setor de radiologia e seu médico têm condições de revertê-las com antialérgicos e aplicação de soros.

O(A) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não será divulgado, sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a).

A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no setor de Gastroenterologia do HBDF, na data combinada, com um tempo estimado para seu preenchimento de cerca de 25 minutos. Não existe, obrigatoriamente, um tempo pré-determinado para responder o questionário. Sendo respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para o senhor(a) no seu atendimento.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em revista médica e congressos e para todo o Hospital de Base e HUB podendo inclusive ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do Setor de Gastroenterologia.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor, telefone para: Ricardo Jacarandá de Faria, na instituição HBDF telefone: 3315 1381, no horário: das 8hs às 18 horas. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. Qualquer dúvida com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa pode ser obtido por meio do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura: (paciente)

Responsável legal

Pesquisador Responsável
Nome e assinatura:

Brasília, __ de _____ de _____

APÊNDICE C TCLE

Termo de consentimento livre e esclarecido

Participação no Projeto “prevalência sorológica de IgG4 e insuficiência pancreática em pacientes com doença inflamatória intestinal”

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

1.Nome do paciente:.....
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE N°: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO N° APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

As informações abaixo descreverão o protocolo de estudo para o qual você está sendo convidado a participar. O médico pesquisador poderá esclarecer todas as dúvidas que você tiver a respeito do estudo e desta carta.

Por favor, leia cuidadosamente e não deixe de perguntar qualquer coisa que você considerar necessária sobre as informações fornecidas a seguir.

A doença inflamatória intestinal da qual você é portador, Doença de Crohn ou retocolite ulcerativa, no seu caso(.....) é uma doença autoimune, às vezes se associa a outras doenças autoimunes entre elas há a pancreatite autoimune. A insuficiência do pâncreas nem sempre é fácil de ser diagnosticada, mas sabe-se que está presente em até 8% de pacientes com sua doença. Se pudermos identificar a insuficiência pancreática mais precocemente em você e se a pancreatite autoimune for responsável por ela, poderemos iniciar um tratamento antes que você desenvolva complicações tais como a desnutrição, reações a medicamentos que fazem mal ao pâncreas e ineficácia dos medicamentos que você utiliza para tratamento da diarreia ou dor.

Para tanto precisamos fazer alguns exames de sangue entre eles a dosagem da IgG4, uma proteína que tem como função proteger você, mas que se muito aumentada pode estar lhe prejudicando. Faremos ainda exames de fezes especiais e se necessário tomografia do abdômen ou ressonância para melhor observarmos o seu pâncreas.

A respeito deste projeto declaro:

Fui informado que fornecerei amostras de sangue, fezes e radiológicos para avaliar se tenho um pâncreas que funciona normalmente e se tenho algum exame positivo para uma doença chamada pancreatite autoimune.

Caso apresente estes diagnósticos serei imediatamente informado e terei acesso a tratamento especializado.

Estou ciente de que não correrei qualquer risco e que serei adequadamente avaliado para saber se realmente é necessário fazer tomografia ou ressonância tendo direito a todos os cuidados para me proteger de algum efeito do contraste ou da radiação.

Atenção:

Se em qualquer momento você decidir não participar do protocolo, isto poderá ser feito sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento no ambulatório de gastroenterologia.

Apenas os pesquisadores terão acesso aos dados confidenciais que identifiquem você pelo nome. Você não será identificado em nenhum relatório ou publicação resultante deste estudo.

Você será informado do resultado dos seus exames e de qualquer descoberta que surja no período do estudo e que seja importante para você.

Você não pagará nenhuma quantia para realizar esta pesquisa.

Lembre-se que a participação neste protocolo é voluntária, portanto, você poderá recusar-se a participar ou descontinuar a sua participação a qualquer momento, sem penalidades ou perda de benefícios que você tenha direito.

Declaro que li e entendi esta carta e que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas.

Eu concordo voluntariamente em participar deste protocolo.

(a) DATA: _____

Assinatura da paciente

Assinatura do médico

Assinatura do Responsável se paciente menor de idade

**PESQUISADORES: Prof. Dr. LEOPOLDO LUIZ DOS SANTOS NETO (Orientador)
RICARDO JACARANDÁ DE FARIA (executor do projeto)**

TELEFONES: (061) 99776709

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA: (061) 3307-2520 e 3273-4069

((Journal of Gastroenterology))



Assessment of IgG4 in patients with inflammatory bowel disease and exocrine pancreatic insufficiency

Journal:	<i>Journal of Gastroenterology</i>
Manuscript ID:	JG-2013-09-OA-924
Manuscript Type:	Original Article
Date Submitted by the Author:	17-Sep-2013
Complete List of Authors:	de Faria, Ricardo; Universidade de Brasília, ; Hospital de Base do Distrito Federal, Clemente, Cintia; Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Gastroenterologia; Carneiro, Fabiana; Universidade de Brasília, Santos-Neto, Leopoldo; Universidade de Brasília,
Category:	Clinical - Pancreas
Specialty:	inflammatory bowel disease < Bowel, autoimmune pancreatitis < Pancreas, pancreatitis < Pancreas

SCHOLARONE™
Manuscripts

((The Japanese Society of Gastroenterology))