

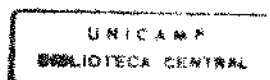
CIRO GARCIA MONTES

**ASPECTOS CLÍNICOS E MORFOLÓGICOS
DA PANCREATITE CRÔNICA EM UMA
SÉRIE DE 320 PACIENTES**

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Medicina, área de concentração: Medicina
Interna

Orientadora: **Prof.^a Dr.^a ADRIANA SEVÁ PEREIRA**

UNICAMP
1995



520.942.001
C63
M68
1995

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	Unicamp
	M. T. S. A.
V.	Ex.
TOMBO BO.	26683
PROD.	06/96
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	06/96
Q.º OPD	

C4-00083010-9

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Montes, Ciro Garcia

M764a Aspectos clínicos e morfológicos da pancreatite crônica em uma série de 320 pacientes / Ciro Garcia Montes. Campinas, SP : [s.n.], 1995.

Orientadora : Adriana Sevá Pereira

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Pancreatite. 2. Doenças crônicas. 3. Alcoolismo. I. Pereira, Adriana Sevá. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Aluno: Ciro Garcia Montes

Orientadora: Adriana Sevá Pereira

Membros:

1.

2.

3.

4.

Curso de Pós-graduação em Medicina Interna da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 15/12/95

Dedicatória

**À minha esposa
Rita**

**Aos meus pais, Salvadora e Manoel,
pelo exemplo de vida e dedicação**

Aos meus irmãos, Cecilia e Danilo

AGRADECIMENTOS

Muitos foram os que contribuíram e me incentivaram para a realização deste trabalho. A todos agradeço muito, e em especial a:

- Prof^ª. Dr^ª. Adriana Sevá Pereira,
- Prof^º. Dr^º. Francisco Callejas Neto,
- Prof^º. Dr^º. José Murilo Robilotta Zeitune,
- Prof^º. Dr^º. Ademar Yamanaka,
- Prof^º. Dr^º. Antonio Frederico Novaes Magalhães,
- Prof^ª. Dr^ª. Elza Cotrim Soares,
- Dr^º. Fabio Guerrazzi,
- Dr^º. Jazon Romilson de Souza Almeida,
- Prof^º. Dr^º. Luis Jacintho da Silva,
- Prof^ª. Dr^ª. Maria Aparecida Mesquita,
- Prof^ª. Dr^ª. Rita de Cássia Martins Alves da Silva,
- Prof^º. Dr^º. Rogério Antunes Pereira Filho,
- Dr^ª. Sônia Letícia Silva Lorena,
- Corpo Docente do Centro de Diagnóstico de Doenças do Aparelho Digestivo-GASTROCENTRO, pelo estímulo constante,
- Projeto JICA, pela possibilidade de aprimorar os conhecimentos,
- Residentes da Disciplina de Gastroenterologia, pela amizade e colaboração,
- Funcionários do Serviço de Arquivo Médico do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas, sem os quais este trabalho não seria possível.

SUMÁRIO

RESUMO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1. ÁLCOOL E PANCREATITE CRÔNICA.....	6
2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DA PANCREATITE CRÔNICA ...	9
2.3. EXAMES DE IMAGEM	19
3. OBJETIVOS.....	23
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
4.2. ANAMNESE	25
4.3. EXAMES DE LABORATÓRIO.....	25
4.4. EXAMES DE IMAGEM	26
4.5. ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	33
4.6. ETIOLOGIA DA PANCREATITE CRÔNICA	33
4.7. COMPLICAÇÕES	34
4.8. EXAME HISTOLÓGICO DO FÍGADO	36
4.9. ASSOCIAÇÕES ENTRE OS DADOS CLÍNICOS.....	36
4.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
5. RESULTADOS.....	38
5.1. IDENTIFICAÇÃO.....	38
5.2. ETIOLOGIA.....	39
5.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	40
5.4. COMPLICAÇÕES	41
5.5. EXAMES DE IMAGEM	43
5.6. DOENÇAS ASSOCIADAS	43
5.7. CIRURGIA PANCREÁTICA.....	44
5.8. ASSOCIAÇÕES ENTRE DADOS	45

6. DISCUSSÃO.....	49
6.1. IDENTIFICAÇÃO.....	49
6.2. ETIOLOGIA.....	49
6.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	53
6.4. COMPLICAÇÕES DA PANCREATITE CRÔNICA.....	56
6.5. ASSOCIAÇÃO ENTRE PANCREATITE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS.....	59
6.6. CIRURGIA NA PANCREATITE CRÔNICA.....	61
7. CONCLUSÕES.....	63
8. SUMMARY	65
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67

RESUMO

Com o objetivo de descrever as características clínicas, complicações, alterações morfológicas e associações com outras doenças, foi analisada uma série de 320 pacientes com diagnóstico de pancreatite crônica.

Os critérios para inclusão dos pacientes neste estudo foram: a) calcificações pancreáticas; b) alterações radiológicas compatíveis com pancreatite crônica na pancreatografia endoscópica retrógrada e/ou c) alterações histológicas compatíveis com pancreatite crônica.

Quanto à identificação, 294 (91,9%) eram do sexo masculino e 26 (8,1%) do sexo feminino, com idade média no diagnóstico de 40,9 (desvio padrão = 9,7) anos.

A etiologia mais freqüente foi alcoolismo crônico, ocorrendo em 295 (92,2%). Além desta, foi idiopática em 19 (6,0%), por hiperlipidemia em 2 (0,6%), por mucoviscidose em 2 (0,6%) e por trauma abdominal em 2 (0,6%) pacientes.

Dos 295 (92,2%) com alcoolismo crônico, as características do consumo de álcool foram: a) idade média do início da ingestão alcoólica foi 18,0 (desvio padrão = 4,4) anos; b) idade média do início dos sintomas foi 37,7 (desvio padrão = 8,5) anos; c) ingestão média diária de etanol foi 208,7 (desvio padrão = 82,3) gramas; d) tempo médio de consumo alcoólico foi 19,6 (desvio padrão = 7,5) anos e e) a bebida alcoólica mais consumida foi a aguardente de cana.

As características clínicas mais observadas foram dor abdominal em 280 (87,5%), perda de peso em 279 (87,2%), esteatorréia como queixa clínica em 106 (33,1%) e diabetes melito em 122 (38,1%) pacientes. A dor abdominal foi o motivo principal da consulta médica em 225 (70,3%) pacientes.

As complicações pancreáticas ocorreram em 175 (54,6) pacientes. As mais observadas foram: cistos pancreáticos em 129 (40,3%), icterícia em 66 (20,6%), derrames

cavitários em 19 (5,9%), hemorragia digestiva de origem pancreática em 16 (5,0%), trombose da veia esplênica em 14 (4,4%) e obstrução duodenal em 6 (1,8%).

Em relação aos exames de imagem, as calcificações pancreáticas na ultra-sonografia de abdome foram observadas em 200 dos 320 pacientes (62,5%). Houve associação significativa entre calcificações pancreáticas e insuficiência pancreática.

Entre os 167 pacientes que realizaram pancreatografia endoscópica retrógrada, o *pancreas divisum* foi diagnosticado em 10 (5,9%) e alterações pancreatográficas acentuadas (classificação de Cambridge) foram encontradas em 130 (78,0%) pacientes. A colangiografia endoscópica retrógrada foi realizada em 142 pacientes, sendo observada estenose de colédoco distal em 65 (45,7%).

A pancreatite crônica foi associada a úlcera péptica em 44 de 260 (16,7%) pacientes que fizeram endoscopia, a colelitíase em 41 (12,8%), a cirrose hepática em 3 de 54 (5,0%) que realizaram biópsia hepática, a litíase renal em 10 (3,1%), a tuberculose em 24 (7,5%), a neoplasia de pâncreas em 1 (0,3%) e as neoplasias extrapancreáticas em 9 (2,8%).

Em 153 pacientes foram realizados procedimentos cirúrgicos pancreáticos, sendo a dor abdominal refratária a indicação mais frequente.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O estudo das pancreatites crônicas nos últimos anos vem ganhando interesse, devido a um aumento na frequência, ao melhor conhecimento de sua história natural e, principalmente, pelo desenvolvimento dos métodos de imagem, que permitem fazer diagnósticos mais precoces e, conseqüentemente, terapêuticas mais eficazes.

Uma das primeiras descrições sobre pancreatite crônica foi feita por *CAWLEY em 1778, que descreveu um jovem alcoólatra que morreu de diabetes e desnutrição protéico-calórica e cuja necropsia mostrava o pâncreas totalmente calcificado. Em 1946, COMFORT, GAMBILE & BAGGENSTOSS reportaram o primeiro estudo clínico de pancreatite crônica, quando descreveram as características clínicas de 29 casos. Desde então, vários estudos sobre a incidência, etiologia, quadro clínico, complicações, alterações morfológicas e tratamento têm sido descritos (SARLES, 1974; GULLO, COSTA, LABÒ, 1977; PEDERSEN et al., 1982; AMMANN et al., 1984; SAHEL et al., 1986; SARLES, 1986; BANK, 1987; MIYAKE et al., 1987; GUARITA et al., 1989a; DANI et al., 1990; ROBLES-DÍAZ et al., 1990).

Quanto à incidência da pancreatite crônica, poucos estudos epidemiológicos com metodologia adequada têm sido publicados, destacando-se os

* CAWLEY, T. apud MARKS, I.N.; BANK, S.; CAREY, L.C.; COOPERMAN, M. - Chronic pancreatitis. In: BERK, J.F.: ed. *Bockus' Gastroenterology*, 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1985. p.4020-4040.

realizados em países como Suíça, Dinamarca, Finlândia e Japão (WORNING, 1990; GO, 1994).

Em estudo multicêntrico realizado em Copenhague a incidência de pancreatite crônica foi de quatro casos novos por 100.000 habitantes por ano e uma prevalência de treze casos por 100.000 habitantes entre os anos de 1978 e 1979 (COPENHAGEN PANCREATITIS STUDY, 1981). ANDERSEN et al. (1982), também em Copenhague, em estudo retrospectivo com 126 pacientes, no período de 1970 a 1979, observaram um aumento da incidência anual da doença de 6,9 para dez casos por 100.000 habitantes, devido, exclusivamente, ao aumento da etiologia alcoólica da pancreatite crônica.

Na Finlândia, onde os dados estatísticos de saúde da população são centralizados e atualizados anualmente, a incidência de pancreatite crônica no período de 1979 a 1989 variou entre dez e quinze pacientes por 100.000 habitantes, e apresentou um aumento progressivo, especialmente no sexo masculino, coincidindo com o crescimento do consumo de álcool no país (JAAKKOLA & NORDBACK, 1993).

No Brasil, apesar de os dados epidemiológicos estarem limitados aos estudos regionais com populações bem definidas, a ocorrência da pancreatite crônica parece ser elevada, especialmente na Região Sudeste (DANI, PENNA & NOGUEIRA, 1986; MOTT et al., 1989; DANI et al., 1990). Em Minas Gerais, na cidade de Belo Horizonte, DANI et al. (1974) estudando necropsias, mostraram incidência de 0,21%. Em São Paulo, na capital, entre os pacientes internados na clínica médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período entre 1972 e 1976, a incidência foi de 1,07% (MOTT, COELHO, GUARITA, 1992).

Em relação à etiologia, a pancreatite crônica parece ser a expressão final de múltiplos fatores causais. Entre os mais citados, destacam-se o alcoolismo crônico (AMMANN et al., 1984; BANK, 1986; DANI et al., 1986; MOTT et al.,

1989; LIGUORY & SAHEL, 1992), a carência protéica (LAYER & SINGER, 1990; RIBET, MOREAU & VALENZUELA, 1991; CHARI et al., 1992), as causas metabólicas (SARLES, 1974; LAYER & SINGER, 1990; ADELSON, 1991; TOSKES, 1995), a hereditariedade (COMFORT & STEIMBERG, 1952; LAYER & SINGER, 1990; RIBET et al., 1991), os obstáculos ao nível da papila ou do ducto principal, como as papilites ou fibrose cicatricial, devido à pancreatite aguda ou trauma (LAYER & SINGER, 1990; RIBET et al., 1991), além de outros mais raros (BANK, 1986). A frequência de cada um destes fatores etiológicos difere conforme a região geográfica onde são feitas as investigações.

As manifestações clínicas e as complicações observadas durante a evolução da pancreatite crônica também apresentam características particulares em regiões geográficas diferentes, mostrando não só incidências variáveis (SARLES, 1974; AMMANN et al., 1984; MIYAKE et al., 1987; IHSE & LANKISH, 1988; MABOGUNJE & LAWRIE, 1990; BERNADES et al., 1992), como também interpretações etiopatogênicas distintas (SARLES et al., 1979; WORKING, 1990). No Brasil, alguns trabalhos têm demonstrado maior frequência de certas complicações, em especial cistos (GUARITA et al., 1989a; CUNHA, 1995) e derrames cavitários (GUARITA et al., 1989a; CHEHTER et al., 1993), quando comparadas às de outros locais (SARLES et al., 1979).

Em relação aos aspectos morfológicos, SAHEL et al. (1986), em estudo multicêntrico sobre anatomia patológica das pancreatites crônicas, realizado no Brasil, França, Itália e África do Sul, demonstraram que as lesões pancreáticas no Brasil, eram mais intensas e frequentes quando comparadas às de outros centros.

Tendo em vista tais particularidades regionais, o propósito deste trabalho foi analisar os aspectos clínicos e morfológicos em uma série de pacientes com o diagnóstico de pancreatite crônica, acompanhados na UNICAMP, entre 1978 e 1994.

REVISÃO DA LITERATURA

2. REVISÃO DA LITERATURA

A pancreatite crônica é uma doença inflamatória crônica progressiva, caracterizada por fibrose e destruição do parênquima, tanto exócrino quanto endócrino. Nas primeiras fases de sua evolução, costuma expressar-se clinicamente por episódios recorrentes de dor abdominal, que pode ser o único sintoma clínico. Em geral, após alguns anos, surge a insuficiência pancreática exócrina e/ou endócrina, podendo, às vezes, desaparecer a dor. Na maioria dos casos, o diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, história clínica e exames de imagem típicos. Raramente é necessária a confirmação histológica.

Sob a denominação de pancreatite crônica são englobadas entidades distintas do ponto de vista etiopatogênico, mas que apresentam lesões anatômicas de caráter irreversível e muitas vezes progressivas, mesmo quando a sua causa aparente é afastada.

De acordo com definição proposta durante o Simpósio Marselha-Roma, em 1988 (SARLES et al., 1989), as pancreatites crônicas podem ser classificadas em dois grupos principais:

- a) Pancreatite crônica obstrutiva;
- b) Pancreatite crônica calcificante.

Pancreatite crônica obstrutiva: caracteriza-se pela dilatação do ducto pancreático e fibrose periductal desenvolvida por uma oclusão preexistente do ducto

pancreático. Do ponto de vista histológico, distingue-se basicamente por não apresentar distribuição lobular das lesões, afetar somente um segmento da glândula e as lesões distribuírem-se de modo uniforme e num mesmo estágio. Os exames de imagem mostram irregularidades mínimas dos ductos pancreáticos e é rara a ocorrência de estenoses ou calcificações. As principais causas são papilite, tumores obstrutivos do ducto pancreático que crescem lentamente e, raramente, fibrose do ducto pancreático devido à cicatrização de pancreatite aguda ou trauma.

Em relação ao *pancreas divisum*, existem controvérsias se seria causa de pancreatite crônica obstrutiva. Ele é uma variante anatômica que ocorre quando os segmentos pancreáticos dorsal e ventral não se fundem durante o desenvolvimento embrionário. Em alguns trabalhos, como o de COTTON (1980), RICHTER (1981) e SAHEL et al. (1982), foi relatada uma incidência maior de pancreatite crônica nos indivíduos com *pancreas divisum*. Mais recentemente, DELHAYE et al. (1985) estudando 6.324 pacientes submetidos a pancreatografia endoscópica retrógrada, e SUGAWA et al. (1987) estudando 1.529, não observaram aumento da incidência de pancreatite crônica entre os com *pancreas divisum*, quando comparados com outros sem esta anomalia. Com os dados epidemiológicos disponíveis na literatura atual, parece que a maioria dos autores acredita que o *pancreas divisum*, por si só, não tem significado clínico importante (STEER, 1990). A sua presença pode alterar a forma de apresentação das doenças inflamatórias pancreáticas, por exemplo, nos casos de obstrução da papila menor, pode levar ao desenvolvimento de pancreatite crônica obstrutiva confinada ao pâncreas dorsal ou minimizar o grau de gravidade de uma pancreatite aguda biliar.

Pancreatite crônica calcificante: é a forma de apresentação mais freqüente da pancreatite crônica, assim chamada porque na maioria dos pacientes há calcificações intraductais. Acomete a glândula de maneira difusa ou segmentar, sendo caracterizada por vários fatores etiológicos, alterações bioquímicas na secreção pancreática, modificações típicas nos exames de imagem, que avaliam a

morfologia do pâncreas e por achados histológicos que se distinguem principalmente pela distribuição lobular das lesões, esclerose intra e perilobular, atrofia acinar, dilatação canalicular, rolhas protéicas e/ou calcificações intraductais e infiltrado inflamatório crônico.

A etiologia mais freqüente da pancreatite crônica calcificante no hemisfério ocidental é o uso crônico de álcool (AMMANN et al., 1984; BANK, 1986; DANI et al., 1986; MOTT et al., 1989; LIGUORY & SAHEL, 1992). Por outro lado, em algumas regiões tropicais da África e da Ásia ela ocorre devido à carência protéica, recebendo o nome de pancreatite crônica nutricional (LAYER & SINGER, 1990; CHARI et al., 1992). Esta acomete principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens. Sua patogenia não está bem estabelecida. A desnutrição parece ser o principal fator, embora esta forma não seja detectada em outras regiões de consumo protéico similar àquele observado onde a enfermidade tem prevalência alta (LAYER & SINGER, 1990; CHARI et al., 1992; BALAJI et al., 1994).

Outras etiologias associadas à pancreatite crônica calcificante, mais raras, incluem o hiperparatireoidismo, a hiperlipidemia, a forma hereditária ou familiar, a mucoviscidose. Em alguns pacientes, nenhum fator etiológico é identificado e a pancreatite crônica é considerada idiopática (GRENDALL & CELLO, 1992). A freqüência desta forma varia entre 5 e 50% (ANDERSEN et al., 1982; AMMANN et al., 1984; DANI et al., 1986).

2.1. Álcool e pancreatite crônica

O consumo excessivo de álcool constitui o fator etiológico mais comum da pancreatite crônica calcificante no mundo ocidental (BANK, 1986; MIYAKE et al., 1987; DANI et al., 1990). A pancreatite crônica de etiologia alcoólica predomina no sexo masculino, refletindo o modelo de consumo de álcool nestes países. Estudos

epidemiológicos indicam que a duração do consumo e a quantidade total de álcool consumida são importantes, independentemente da maneira de ingestão, se de forma regular ou irregular e do tipo de bebida alcoólica consumida, seja destilada ou fermentada (SARLES, 1985; DANI et al., 1986; MOTT et al., 1992; MARKS, 1990).

Não se conhece qual o mínimo em quantidade e tempo de uso de bebida alcoólica necessário para o desenvolvimento da pancreatite crônica. Acredita-se que seja ao menos 50 gramas de etanol por dia durante pelo menos cinco anos. Existem evidências sugerindo que a dose e o tempo de consumo alcoólico podem ser ainda menores (SARLES, 1985; MARKS, 1990), entretanto, a grande maioria dos pacientes consomem mais do que 150 gramas de etanol por dia (SARLES, 1973; MARKS et al., 1985; BANK, 1986; MOTT et al., 1989).

O mecanismo pelo qual o álcool causa pancreatite permanece obscuro. Não está claro porque alguns pacientes desenvolvem pancreatite após uso crônico de álcool e outros não. Em grande parte, isso se deve à ausência de bons modelos experimentais de pancreatite crônica alcoólica em animais. Então, o conhecimento restringe-se àquele fornecido por estudos da secreção pancreática em pacientes com pancreatite crônica e em voluntários após ingestão de álcool (NEVES, 1989; SARLES, BERNARD & GULLO, 1990a; TYTGAT, TYTGAT, LYGIDAKIS, 1990; DE LAS HERAS & PONS ROMERO, 1993).

Na fisiopatogenia da pancreatite crônica alcoólica sabe-se que o consumo prolongado de álcool determina, através de mecanismos neuro-hormonais, modificações importantes na composição do suco pancreático. No início, ocorre aumento na concentração de proteínas e na viscosidade do suco pancreático. Numa fase posterior há diminuição da concentração de proteínas, da viscosidade, do pH, da concentração de bicarbonato, do citrato e do inibidor da tripsina.

No processo fisiopatológico que conduz à pancreatite crônica, o fenômeno mais característico é a formação de rolhas protéicas, sobre as quais o

cálcio se deposita, dando lugar às calcificações pancreáticas. Estes tampões são compostos em 95% por carbonato de cálcio e, pela proteína do cálculo pancreático, atualmente denominada litostatina (SARLES et al., 1990b).

A litostatina é uma proteína de baixo peso molecular, sintetizada junto com as enzimas pancreáticas no sistema reticuloendotelial e transportada pelos grânulos de zimogênio para a luz dos ácinos. Sua função principal é a estabilização do suco pancreático, impedindo a precipitação dos cristais de carbonato de cálcio (GRENDALL & CELLO, 1992). A concentração de litostatina pode ser determinada por método de imunodifusão ou Elisa e está diminuída significativamente no suco pancreático de pacientes com pancreatite crônica, mesmo em estágios iniciais da doença (SARLES, 1989a).

Assim sendo, por esta teoria, o mecanismo patogênico do álcool na pancreatite crônica depende, inicialmente, de modificações bioquímicas do suco pancreático com subsequente formação dos tampões protéicos. A seguir, a formação de cálculos pancreáticos resultaria da precipitação dos cristais de carbonato de cálcio devido à diminuição ou à ausência da litostatina.

Fatores hereditários também devem ser considerados na etiologia da pancreatite crônica (SARLES, 1986). A sensibilidade do pâncreas ao álcool, deficiências dietéticas, e outros fatores tóxicos seriam herdados. Se esta predisposição é herdada por uma modificação genética, ainda não está estabelecido (BANK, 1986; SARLES, 1986). Estudos com antígenos HLA, em diferentes países, não têm levado a conclusões consistentes (SARLES, 1986).

Outro possível mecanismo na patogênese da pancreatite crônica alcoólica seria a estenose da papila (OKASAKI, YAMAMOTO & KAGIYAMA, 1988; TANAKA et al., 1993). Esta teoria sugere que a estenose da papila inicialmente causaria estagnação do suco pancreático elevando, portanto, a concentração de etanol, ocasionando por conseguinte lesão dos epitélios e/ou parênquima dos ductos

pancreáticos menores, uma vez que o etanol não é metabolizado no pâncreas (TANAKA, 1990).

Uma outra teoria, tendo por base, estudos histopatológicos do pâncreas, propõe que a pancreatite crônica fosse desenvolvida, como uma seqüela tardia da pancreatite necrotizante (KLÖPPEL & MAILLET, 1991a).

Recentemente, tem-se discutido o papel do citocromo P-450 e dos radicais livres na patogenia da pancreatite crônica. A alteração primária seria por lesão direta do álcool sobre as células acinares. Os mecanismos pelos quais ocorre a lesão das células acinares ainda não estão esclarecidos (DE LAS HERAS & PONS ROMERO, 1993; NIEDERAU, 1994; SCHULZ & NIEDERAU, 1994).

O papel da dieta rica em proteínas e lipídios na patogênese da pancreatite crônica alcoólica é ainda um tema em discussão. Alguns autores observaram que as alterações morfológicas pancreáticas secundárias à administração prolongada de etanol dependem da dieta, sendo mais significativas e mais precoces quando é rica em proteína (MOTT et al., 1989; DANI et al., 1990; SARLES et al., 1990a). Outros, porém, como MEZEY et al. (1988) e GRENDALL & CELLO (1992), acharam que não existem evidências da participação da dieta rica em proteína no desenvolvimento da pancreatite crônica.

2.2. Características clínicas e principais complicações da pancreatite crônica

2.2.1. Dor abdominal

A dor abdominal é o sintoma clínico mais habitual na pancreatite crônica (AMMANN et al., 1984; BANK, 1986; GUARITA et al., 1989a; KARANJIA & REBER, 1990) e pode variar desde um desconforto leve até dor de forte intensidade e intratável, dependente de narcóticos. Manifesta-se sob a forma de crises de dor recorrente, localizada preferencialmente no andar superior do abdome. Os intervalos

livres de dor são imprevisíveis e, através de meses ou anos, acabam por se tornar menores, levando à dor quase constante. Estas crises são, com frequência, precedidas por uma refeição volumosa ou pela ingestão de álcool e melhoram com a adoção da posição genupeitoral ou com o uso de analgésicos injetáveis.

Embora a dor seja o sintoma mais freqüente e revelador da doença, principalmente na etiologia alcoólica, ela pode estar ausente ou ser um sintoma pouco importante em cerca de 10 a 15% dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica e em 23% das pancreatites crônicas não alcoólicas (KALTHOFF et al., 1984; GRENDALL & CELLO, 1992). A forma indolor da pancreatite crônica ocorre preferencialmente nos pacientes mais velhos. As primeiras manifestações clínicas, nestes casos, são secundárias à insuficiência exócrina e/ou endócrina do pâncreas ou ao aparecimento de complicações (DOMINGUES-MUNOZ & MALFERTHEINER, 1993).

As primeiras crises de dor duram, em geral de um a sete dias e surgem em média dez a doze anos após o início da ingestão alcoólica. A persistência da dor por um período maior de tempo sugere a presença de complicações, como: hipertensão ductal, cistos, necrose pancreática e estenose do colédoco (AMMANN, 1990a; KARANJIA & REBER, 1990).

A freqüência e a intensidade da dor na pancreatite crônica tendem a reduzir com o decorrer dos anos e a progressão da doença. Parece certo que uma porcentagem de pacientes com pancreatite crônica, talvez de até 30 a 50%, terão diminuição da dor, se acompanhados por cinco anos ou mais (AMMANN et al., 1984; BRADLEY III, 1989). Estes pacientes têm pancreatite crônica sem outras complicações específicas e normalmente não têm dor persistente e intensa. Entretanto, em alguns casos, o aparecimento de calcificações, insuficiência pancreática e alívio da dor podem levar até 18 anos. O conceito de alívio da dor com a progressão da pancreatite, isto é, quando há destruição do parênquima glandular

não é uniformemente aceito, e ao menos na pancreatite crônica idiopática, o alívio da dor pode ocorrer em pacientes com função pancreática normal.

O mecanismo pelo qual a pancreatite crônica causa dor é pouco compreendido. Estudos recentes oferecem a hipótese de que a dor tem etiologia multifatorial e as possíveis causas incluem a inflamação aguda do pâncreas, pressões ductais e parenquimatosas ou intersticiais elevadas, alterações do fluxo sanguíneo pancreático e processo inflamatório envolvendo os nervos pancreáticos. Possivelmente, também contribuem causas extrapancreáticas, como estenose do colédoco e a obstrução duodenal (BANKS, 1990; MALFERTHEINER, DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, BÜCHLER, 1994).

As pressões ductais estão elevadas nos pacientes com pancreatite crônica, independentemente de os ductos pancreáticos estarem dilatados (MADSEN & WINKLER, 1982; BRADLEY III, 1989) ou normais (OKAZAKI et al., 1988). A pressão intersticial pancreática também está igualmente elevada e retorna ao normal com cirurgia de drenagem do ducto principal (EBBEHOJ et al., 1990; FREY, 1990). Os procedimentos cirúrgicos de drenagem do ducto pancreático têm sido relatados de forma a produzir um alívio da dor em 70 a 80% dos casos (FREY, 1990; BANKS, 1991; CALLEJAS NETO et al., 1994), evidenciando-se assim uma relação de causa e efeito entre a pressão ductal elevada e a dor. No entanto, em estudos com pancreatografia endoscópica retrógrada, não se observou nenhuma associação entre a dor e as alterações pancreatográficas moderadas a acentuadas, classificadas segundo Cambridge (MALFERTHEINER et al., 1987; GIRWOOD, BORNMAN, MARKS, 1990).

O aumento da pressão intersticial na pancreatite crônica provoca aumento da resistência vascular e reduz o fluxo sanguíneo (KARANJIA & REBER, 1990). Apesar de estes achados ainda não terem sido demonstrados em pacientes, eles sugerem que o fluxo sanguíneo pancreático deteriorado, provocando isquemia, poderia explicar a dor em alguns pacientes. O alívio da dor provocado por

procedimentos de drenagem dos ductos poderia estar relacionado à melhora no fluxo sanguíneo pancreático (MALFERTHEINER et al., 1994).

Em um estudo anatomopatológico dos nervos na pancreatite crônica, BOCKMAN et al. (1988) mostraram que as maiores alterações incluíam edema nos feixes nervosos e uma certa perda da bainha perineural que os protege normalmente do meio circundante. Eles sugeriram que uma série de agentes nocivos presentes no tecido, por exemplo histamina, enzimas pancreáticas e prostaglandinas, podem irritar os nervos, resultando no aparecimento da dor.

2.2.2. Perda de peso

A perda de peso é outro sintoma freqüente nos pacientes com pancreatite crônica (AMMANN et al., 1984; GUARITA et al., 1989a). Os principais fatores que determinam a perda de peso são o aparecimento de dor, diabetes e esteatorréia. Outras causas são a continuidade do consumo de álcool, o vício em analgésicos do tipo narcótico, múltiplas cirurgias, infecções recidivantes, tais como a tuberculose, aparecimento de câncer pancreático ou extrapancreático e, possivelmente, influências hormonais sobre o apetite, em especial a insulina, colecistocinina e o polipeptídeo pancreático (TWERSKY & BANK, 1989).

A seqüência típica da perda de peso é a redução de 10 a 20% do peso, causada pela dor recorrente, seguida de perda de 10 a 20% com o início do diabetes e/ou esteatorréia, em virtude das condições de acentuado catabolismo (BANK, 1986). O tratamento da dor, o controle do diabetes e a reposição de enzimas pancreáticas geralmente levam ao aumento do peso, mas este raramente volta ao ideal. Parece que o peso corporal do paciente fica estabilizado em nível menor.

Na pancreatite crônica existe um período de acalmia clínica em que os pacientes mantêm estado nutricional adequado, com peso e perfil nutricional constantes, apesar de apresentarem alterações morfológicas importantes no pâncreas

e sintomas por muitos anos (TWERSKY & BANK, 1989; GRENDELL & CELLO, 1992). A desnutrição e a perda de peso ocorrerão quando surgirem complicações que exijam reserva digestiva e metabólica. No início, a perda de peso parece refletir uma depleção das reservas de gordura, com relativa preservação da massa muscular; com a evolução da doença e, particularmente, com o aparecimento da esteatorréia, tornam-se evidentes os sinais de perda de proteína muscular, com a escavação da região temporal e diminuição na massa e na força de grandes grupos musculares, como os músculos bíceps e gastrocnêmio.

2.2.3. Esteatorréia

A esteatorréia é uma manifestação clínica tardia da pancreatite crônica (MARKS et al., 1985; OTTE & HEUFELDER, 1990) e ocorre somente quando mais de 90% da capacidade secretória do pâncreas encontra-se comprometida (DIMAGNO, GO & SUMMERSKILL, 1973). A esteatorréia é detectada em 25 a 30% dos pacientes, quando investigada em qualquer momento da doença (BANK, 1986). Por sua manifestação exuberante (fezes gordurosas, volumosas e de odor fétido), ela é o quadro clínico da insuficiência pancreática exócrina. Estas fezes são volumosas devido à intensidade da perda de gordura fecal, que pode ultrapassar 100g por dia. A visualização de gordura nas fezes é quase que patognomônica da insuficiência pancreática. A presença e o grau de esteatorréia dependem da gravidade da disfunção exócrina e da quantidade de gordura da dieta.

2.2.4. Diabetes mellitus

O diabetes mellitus, semelhante ao que ocorre na esteatorréia, também é uma manifestação clínica de aparecimento tardio na pancreatite crônica, quando o parênquima pancreático já se encontra bastante comprometido, sendo praticamente ausente nas fases iniciais da doença. O tempo médio entre o diagnóstico de

pancreatite crônica e o início do diabetes varia entre sete e quinze anos (GLASBRENNER, MALFERTHEINER & DISTSCHUNEIT, 1990). O diabetes pancreático pode surgir de maneira insidiosa ou com sintomas típicos de poliúria ou polidipsia, sendo, do ponto de vista clínico, mais semelhante ao diabetes do tipo I do que ao diabetes do tipo II.

A prevalência do diabetes na pancreatite crônica varia nas diferentes partes do mundo (BANK, MARKS & VINK, 1975; MARKS et al., 1985; PITCHUMONI & MONHAN, 1990). A prevalência do diabetes, ocorre em 14 a 65% dos casos na pancreatite crônica não calcificada e em 34 a 90% na pancreatite crônica calcificada (STASIEWICZ, ADLER & DELCOURT, 1980; MARKS et al., 1985; FOLSCH et al., 1990).

No diabetes pancreático, as complicações tardias como a retinopatia e a nefropatia são menos freqüentes, e a cetoacidose e o coma ocorrem raramente (CAVALLINI et al., 1993), o que pode estar relacionado com a duração e a gravidade da doença. Por outro lado, a instabilidade metabólica e a hipoglicemia são mais comuns que no diabetes do tipo I. A explicação seria pela combinação da deficiência de glucagon, irregularidade da alimentação e efeitos do álcool (GRENDALL & CELLO, 1992).

2.2.5. Cistos pancreáticos

A tendência atual é de chamar as formações cavitárias do pâncreas de cistos pancreáticos, já que é difícil o estudo histológico da parede da formação cística. Os cistos pancreáticos verdadeiros apresentariam revestimento epitelial e os pseudocistos não (MOTT et al., 1993).

Os cistos pancreáticos são cavidades originárias do pâncreas, podendo ser intra ou extraparenquimatosos. Eles apresentam em seu interior suco pancreático puro ou associado a restos de material digerido, necrótico ou sangue. Podem surgir

em qualquer doença pancreática, mas são mais freqüentemente observados nos casos de pancreatite crônica (D'EGIDIO & SCHEIN, 1991; MOTT, GUARITA MACHADO, 1993).

Os cistos na pancreatite crônica podem ser classificados em dois tipos:

- a) **cistos de retenção:** pequenos, medem em geral de 1 a 5 cm de diâmetro, intraglandulares, localizam-se junto ao ducto principal ou aos seus ramos secundários. Resultam da dificuldade de drenagem do suco pancreático, secundária à fibrose, rolha protéica e cálculo.
- b) **cistos necróticos:** grandes, localizados próximos ou mesmo distantes da glândula. Resultam do extravasamento do suco pancreático para fora da mesma, após ruptura de cisto de retenção ou, mais freqüentemente, da necrose pancreática, após surto de agudização da pancreatite crônica ou pancreatite aguda.

Os cistos pancreáticos são a complicação mais freqüente na pancreatite crônica, com a incidência variando de 11 a 50% dos pacientes (GUARITA et al., 1989a; BRADLEY III, 1990; PRINZ, 1990; KLÖPPEL & MAILLET, 1991b; ECKHAUSER et al., 1991). Localizam-se com maior freqüência na cabeça do pâncreas (BOURLIERE & SARLES, 1989) e na maioria das vezes são únicos, podendo ser múltiplos em torno de 10 a 20% dos casos (GUARITA et al., 1989b; ECKHAUSER et al., 1991).

2.2.6. Estenose do colédoco e icterícia

A estenose do colédoco distal é também uma complicação freqüente na pancreatite crônica (SCOTT et al., 1977; MARKS et al., 1985; DEVIERE et al., 1990). A incidência varia entre 3,2% e 45,6%, dependendo do tipo de paciente estudado, casos cirúrgicos ou não (FREY, MAMURO, ISAJI, 1990). É na maioria das vezes incompleta, causando somente aumento da fosfatase alcalina (SARLES & SAHEL, 1978; LESUR et al., 1993). A hiperbilirrubinemia está presente em cerca de

metade dos casos (WISLOFF, JAKOBSEN, OSNES, 1982; LESUR et al., 1993). A estenose do colédoco na pancreatite crônica pode ser secundária à compressão causada por um cisto, edema e tumefação da cabeça do pâncreas ou, mais comumente, decorrente de estenose progressiva da porção intrapancreática do colédoco terminal pela fibrose parenquimatosa adjacente.

Observa-se a icterícia clínica ou laboratorial em cerca de 12 a 30% dos casos de pancreatite crônica (MARKS et al., 1985; GUARITA et al., 1989a; NOGUEIRA et al., 1993). A intensidade e a frequência da icterícia não guardam relação com a gravidade da pancreatite crônica, parecendo depender somente da relação anatômica entre colédoco terminal e a porção cefálica do pâncreas. Os níveis de bilirrubinas séricas raramente são maiores do que 10mg% (ARANHA et al., 1984; FREY et al., 1990). A colangite nestes pacientes também não é comum, pois a obstrução do colédoco distal raramente é completa (MARKS et al., 1985).

2.2.7. Derrames cavitários

Os derrames cavitários (ascite e/ou derrame pleural pancreático) são decorrentes de extravasamento de suco pancreático diretamente para a cavidade peritoneal ou para uma ou ambas as cavidades pleurais, ocorrendo como resultado da descompressão espontânea de um cisto ou de um vazamento direto a partir de ruptura do ducto pancreático (WEAVER et al., 1982; BRADLEY III, 1989; CHEHTER et al., 1993; FERNANDEZ-CRUZ et al., 1993). Podem surgir em qualquer fase evolutiva das pancreatites crônicas (WEAVER et al., 1982; BRADLEY III, 1989; MOTT et al., 1993). No entanto, são mais frequentes nas fases iniciais da doença, quando o parênquima pancreático não se encontra muito comprometido e os cistos necróticos são mais frequentes (ECKHAUSER et al., 1991; MOTT et al., 1992).

Clinicamente, o paciente com ascite pancreática apresenta-se com aumento da circunferência abdominal, perda de peso e graus variáveis de dor abdominal (WEAVER et al., 1982; BRADLEY III, 1989; NEOPTOLEMOS & WINSLET, 1990). O diagnóstico é estabelecido quando os valores da amilase nos líquidos aspirados do abdome ou tórax ultrapassam os valores séricos.

2.2.8. Hemorragia digestiva

A hemorragia digestiva de origem pancreática é uma complicação pouco freqüente e ocorre mais comumente por ruptura de pseudo-aneurismas de vasos peripancreáticos. As artérias esplênica, gastroduodenal e pancreatoduodenal são atingidas em ordem decrescente de freqüência (MARKS et al., 1985; BRADLEY III, 1989; REBER, 1990). Em geral, estes pseudo-aneurismas são encontrados em associação com cistos. Segundo FREY (1978), pode haver pseudo-aneurismas em até 10% dos pacientes com cistos pancreáticos e podem romper-se para o cisto ou para o ducto pancreático (BRADLEY III, 1989; KAUFMAN, WALTMAN & FERNANDEZ-DEL-CASTILLO, 1995). Outras causas específicas de hemorragia na pancreatite crônica são: 1) ruptura de varizes de esôfago e/ou gástricas ou gastrite hemorrágica conseqüentes à hipertensão porta segmentar, devido à compressão ou trombose da veia esplênica e/ou porta; e 2) formação de hematoma duodenal nos períodos de agudização da pancreatite crônica (BANK, 1986).

A gastropatia congestiva secundária à hipertensão porta segmentar ainda não é totalmente reconhecida como causa de hemorragia de origem pancreática. Considerando a semelhança da mucosa gástrica nos casos de hipertensão porta por cirrose hepática e segmentar, é válido inferir que haja participação do mesmo mecanismo, desde que, ao exame endoscópico, não se demonstre ruptura de varizes (SARFEH et al., 1982; CANÇADO et al., 1989).

2.2.9. Trombose da veia esplênica e/ou porta

A pancreatite crônica é a etiologia mais comum da trombose da veia esplênica e/ou porta (REBER, 1990). Esta complicação provoca hipertensão porta segmentar que pode levar à formação de varizes de esôfago e/ou gástricas com conseqüente hemorragia digestiva alta.

A prevalência da trombose da veia esplênica e/ou porta não é bem conhecida. Em dois estudos realizados em pacientes com pancreatite crônica com indicação cirúrgica, houve incidência de 2,2%, quando a trombose da veia esplênica e/ou porta não foi sistematicamente investigada e de 24%, quando investigada através de esplenoportografia (BRADLEY III, 1987). Em estudo prospectivo de uma série de 266 pacientes clínicos e cirúrgicos investigados de forma sistemática, BERNADES et al. (1992) observaram uma incidência de 13,2% de trombose de veia esplênica e/ou porta.

Nestes pacientes, à presença de varizes de esôfago e/ou gástricas e o risco de sangramento, tem sido controversa na literatura. A presença das varizes de esôfago e/ou gástricas apresenta uma variação de 36 a 55% e a ocorrência de sangramento nos casos com varizes de 18 a 80% (MCDERMOTT, 1960; LONGDSTRETH, 1971; BRADLEY III, 1987; WARSHAW, 1987). BERNADES et al. (1992) estudando 266 pacientes prospectivamente mostraram que 17,1% tinham varizes de esôfago e/ou gástricas e somente 5,7% apresentaram sangramento.

2.2.10. Obstrução duodenal

A obstrução duodenal também pode ocorrer na pancreatite crônica, devido ao processo inflamatório e fibrose que surge principalmente após surto de agudização da pancreatite crônica (MILLER et al., 1974; ANDERSON, 1979; RATTNER & WARSHAW, 1990; REBER, 1990). A obstrução duodenal sintomática, ocorre em aproximadamente 1% dos pacientes com pancreatite crônica, e invariavelmente são pacientes que apresentam ducto pancreático dilatado e estenose biliar (RATTNER & WARSHAW, 1990). Em geral, acomete a segunda ou terceira porção do duodeno (REBER, 1990).

2.3. Exames de imagem

Nas últimas décadas, os exames de imagens trouxeram grande avanço para a avaliação morfológica do pâncreas, sendo, atualmente, de fundamental importância na confirmação do diagnóstico e no planejamento terapêutico dos pacientes com pancreatite crônica. Entre as alterações morfológicas detectadas pelos exames de imagem, destacam-se: dilatação do ducto pancreático principal e seus ramos, atrofia do parênquima, calcificações pancreáticas, lesões focais do pâncreas, coleções líquidas e dilatação da árvore biliar.

Os exames mais importantes para o estudo do pâncreas são: radiografia simples, ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdome e a colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

2.3.1. Radiografia simples de abdome

A radiografia simples de abdome é um exame de fácil realização e de custo baixo. As calcificações pancreáticas são visualizadas em cerca de 50% dos pacientes (LEUTMER et al., 1989) e quando múltiplas estabelecem o diagnóstico, mesmo na ausência de sintomas.

2.3.2. Ultra-sonografia de abdome

A ultra-sonografia do abdome tem assumido, nos últimos anos, um papel importante no diagnóstico da pancreatite crônica, principalmente, por não ser invasiva e estar disponível na maioria dos centros diagnósticos. Além disso, o aparecimento de aparelhos mais modernos e mais sensíveis, permitiu a melhor visualização do parênquima e do ducto pancreático com melhor qualidade.

Este exame, pode mostrar aumento ou diminuição de tamanho do pâncreas, alterações na ecogenicidade e calcificações no parênquima, dilatação do ducto pancreático principal e a presença de complicações locais, tais como, coleções, dilatação da via biliar e obstrução da veia esplênica e/ou porta (DOMINGUES-MUNOZ & Malfertheiner, 1993). A alteração ultra-sonográfica mais freqüente na pancreatite crônica é a alteração na ecogenicidade do parênquima, a qual tem sensibilidade alta, mas pouca especificidade. (MARKS et al., 1980). A detecção do ducto pancreático dilatado é o sinal mais específico de pancreatite crônica (BOLONDI et al., 1989). Mas, em cerca de 20% a ultra-sonografia falha na visualização do pâncreas, devido principalmente à presença de gases (BOLONDI et al., 1989).

A eficácia global da ultra-sonografia no diagnóstico da pancreatite crônica varia entre 60 e 80%, dependendo basicamente dos critérios empregados para estabelecer o diagnóstico (DOMINGUES-MUNOZ & Malfertheiner,

1993) e o estágio evolutivo da pancreatite crônica (ALPERN et al., 1985; FREENY, 1990).

2.3.3. Tomografia computadorizada de abdome

As alterações pancreáticas que se evidenciam na tomografia são as mesmas descritas para a ultra-sonografia, porém apresentam um grau de resolução melhor e não apresentam a dificuldade de conseguir imagem através dos gases. A tomografia é o exame radiográfico mais sensível para detecção de calcificações pancreáticas (MAIER, 1990). Em comparação com a radiografia simples de abdome, a tomografia detectou calcificações pancreáticas em 18% dos casos em que a radiografia simples foi normal (FERRUCCI et al., 1979).

2.4.4. Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

É o exame mais sensível para detectar as alterações morfológicas secundárias à pancreatite crônica. O exame encontra-se alterado em 80 a 85% dos pacientes com pancreatite crônica (CALETTI, 1982).

Durante reunião de especialistas na área de pâncreas, em 1983, em Cambridge, foram estabelecidas as definições atuais dos achados pancreatográficos na pancreatite crônica (AXON et al., 1984). Pelos critérios de Cambridge, os achados pancreatográficos que devem ser analisados são: calibre e contorno do ducto pancreático principal e seus ramos, número e tamanho dos ramos laterais, potencial de opacificação do parênquima pancreático, presença de cavidades e características do colédoco na região da cabeça do pâncreas.

De acordo com os achados radiológicos, a pancreatite crônica é classificada em:

- a) **Alterações leves:** quando as alterações pancreatográficas se limitam aos ductos pancreáticos secundários;
- b) **Alterações moderadas:** quando as alterações pancreatográficas afetam também o ducto pancreático principal, além dos ductos secundários;
- c) **Alterações acentuadas:** quando além das alterações nos ductos secundários e no ducto principal, ocorrem uma ou mais das características adicionais: cavidade cística, estenose, dilatação ou irregularidade acentuada do ducto principal.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Descrever as características clínicas, complicações, alterações morfológicas e associações com outras doenças, em uma série de pacientes com pancreatite crônica.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados 320 pacientes com o diagnóstico de pancreatite crônica, acompanhados na Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica e na Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo do Departamento de Cirurgia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, entre 1978 e 1994.

4.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes que apresentavam um ou mais dos seguintes dados:

- a) calcificações pancreáticas demonstradas através da radiografia simples, da ultrasonografia ou da tomografia computadorizada do abdome, ou qualquer combinação destes exames;
- b) alterações radiológicas compatíveis com pancreatite crônica detectadas pela pancreatografia endoscópica retrógrada e/ou;
- c) alterações histológicas de pancreatite crônica.

4.2. Anamnese

Foi feita a anamnese, com atenção especial a: idade de início dos sintomas, motivo principal e local da consulta, presença de dor abdominal, perda de peso, esteatorréia, diabetes mellitus, icterícia e hemorragia digestiva.

A idade de início dos sintomas, foi definida pela data de aparecimento dos primeiros sintomas claramente relacionados com pancreatite crônica (DANI et al., 1986).

Foi avaliado o consumo de álcool com relação a: idade de início, tempo de ingestão, quantidade e tipo de bebida alcoólica.

Foi determinado o consumo de etanol em gramas por dia, a partir de cálculo baseado nas concentrações deste componente nas bebidas mais consumidas no Brasil (NEVES, BORGES, VILLELA, 1989).

4.3. Exames de laboratório

Foram realizados exames laboratoriais de rotina: hemograma, glicemia, calcemia, bilirrubinemia, fosfatase alcalina sérica, lipidograma, amilase sérica e, nos derrames cavitários e proteína total sérica e nos, derrames cavitários.

O diagnóstico de diabetes mellitus foi estabelecido, de acordo com os critérios propostos pela National Diabetes Data Group (1979), quando constatada glicemia de jejum igual ou superior a 140mg/dl em duas ocasiões, ou verificado teste de tolerância à glicose com os seguintes valores: glicemia de jejum inferior a 140mg/dl e em duas horas, igual ou superior a 200mg/dl, com valor intermediário igual ou superior a 200mg/dl.

A gordura fecal foi dosada em fezes de 72 horas, pelo método de KAMER et al. (1949). Os valores da gordura fecal inferiores a 6 gramas por dia foram considerados normais (CASTRO, 1975).

A esteatorréia foi classificada em: a) Leve: quando entre 6 a 15 gramas por dia e b) Acentuada: quando maior do que 15 gramas por dia (AMMANN et al., 1987).

Nos pacientes diabéticos e gastrectomizados, a esteatorréia foi considerada de origem pancreática, quando após teste terapêutico com antibiótico de largo espectro (SALMERON, DEBURE, RAMBAUD, 1982), a perda de gordura fecal permaneceu maior do que 6 gramas por dia.

4.4. Exames de imagem

Foram realizadas radiografia de tórax e radiografia simples de abdome. A figura 1 mostra as calcificações pancreáticas na radiografia simples de abdome.



Fig. 1 - Radiografia simples de abdome mostrando calcificações de diversos tamanhos e formas na área pancreática.

Na ultra-sonografia de abdome e nos casos que realizaram a tomografia computadorizada de abdome foram avaliados:

- a) Alterações compatíveis com pancreatite crônica: calcificações, dilatação do ducto pancreático principal e heterogeneidade do parênquima pancreático. As figuras 2 e 3 mostram calcificações pancreáticas e ducto pancreático principal dilatado vistos respectivamente, pela ultra-sonografia e pela tomografia computadorizada de abdome.
- b) Cistos de pâncreas, ascite, dilatação da árvore biliar e trombose da veia esplênica. A figura 4 mostra a imagem ultra-sonográfica de um cisto na cabeça do pâncreas, com compressão do colédoco distal. Na figura 5 observa-se a imagem tomográfica da trombose da veia porta.

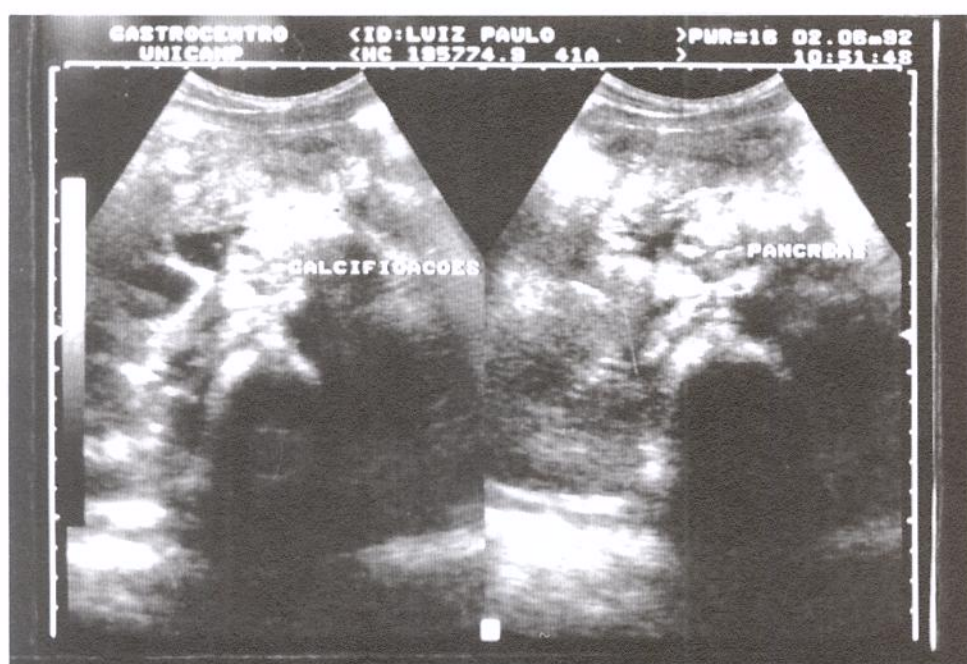


Fig. 2 - Ultra-sonografia pancreática mostrando, na secção transversal do pâncreas, dilatação irregular do pancreático principal e calcificações no parênquima.

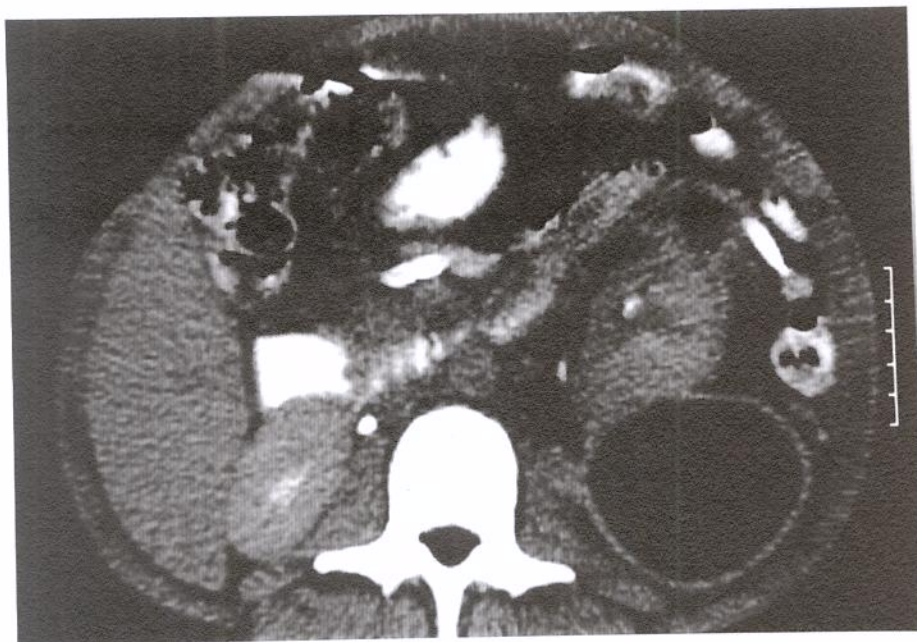


Fig. 3 - Tomografia axial computadorizada mostrando, no corte axial do pâncreas calcificações no parênquima e cisto na cauda pancreática.

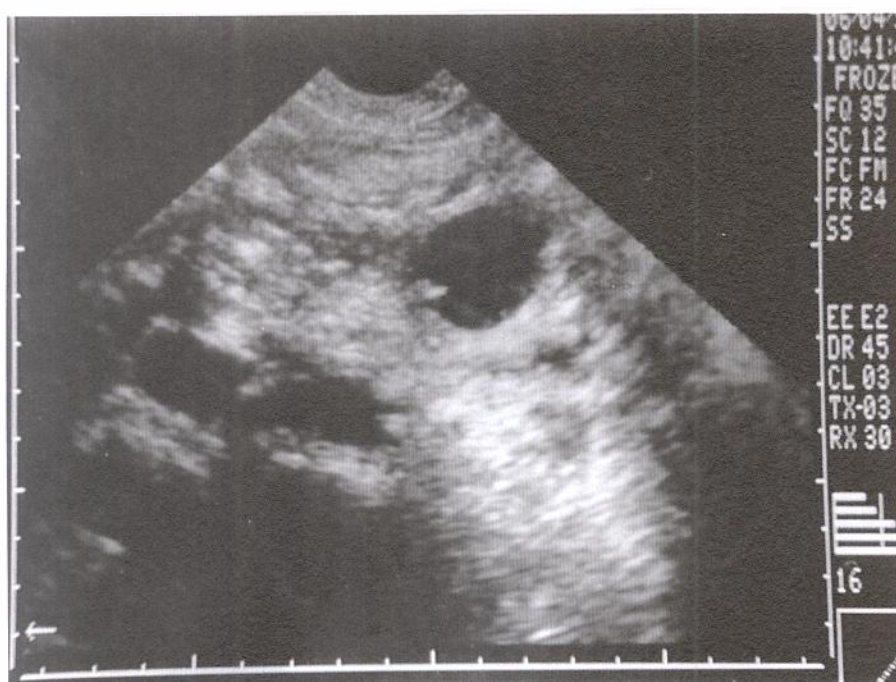


Fig. 4 - Ultra-sonografia pancreática mostrando, imagem de cisto e calcificações em cabeça do pâncreas, dilatação do ducto biliar comum.

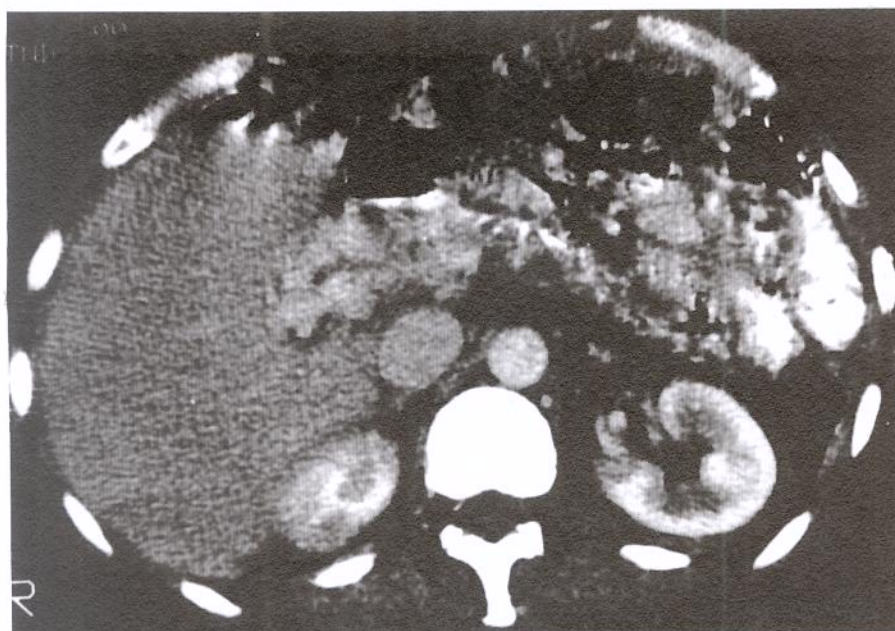


Fig. 5 - Tomografia axial computadorizada mostrando, em corte axial do pâncreas calcificações no parênquima e trombose da veia porta.

Foi realizada a pancreatografia endoscópica retrógrada, sendo avaliada as alterações radiológicas, que foram classificadas de acordo com os critérios de Cambridge (AXON et al., 1984) em:

- a) Alterações leves: restrita aos ductos pancreáticos secundários, como é mostrado na figura 6;
- b) Alterações moderadas: afetando também o ducto pancreático principal, como é mostrado na figura 7;
- c) Alterações acentuadas: além das alterações anteriores, ocorrem uma ou mais das seguintes: cavidade cística, estenose, dilatação ou irregularidade acentuada do ducto principal, como são mostrados nas figuras 8a e 8b.

O *pancreas divisum* foi diagnosticado pela pancreatografia endoscópica retrógrada e é mostrado na figura 9.

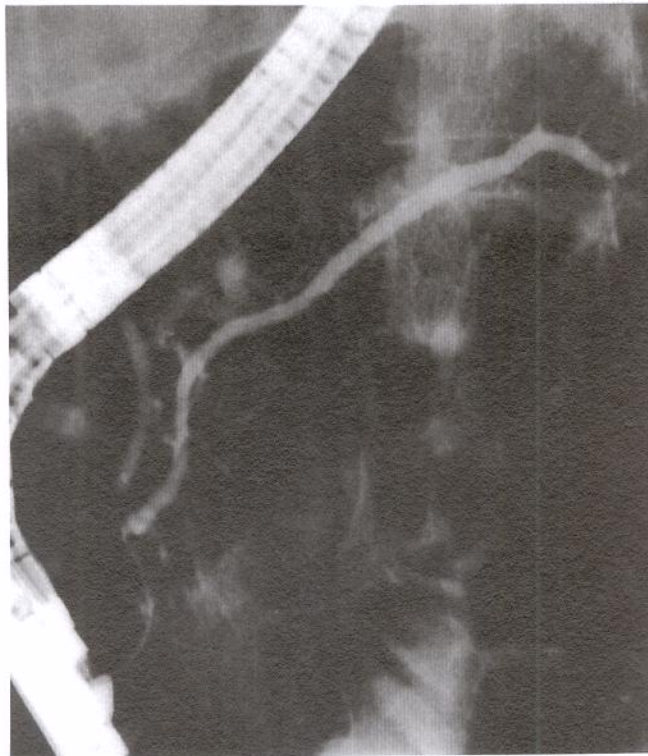


Fig. 6 - Pancreatografia endoscópica retrógrada mostrando alterações radiológicas restritas aos ductos pancreáticos secundários, caracterizando alterações leves da pancreatite crônica.



Fig. 7 - Pancreatografia endoscópica retrógrada mostrando alterações radiológicas nos ductos pancreáticos secundários e irregularidade no ducto principal, caracterizando alterações moderadas da pancreatite crônica.

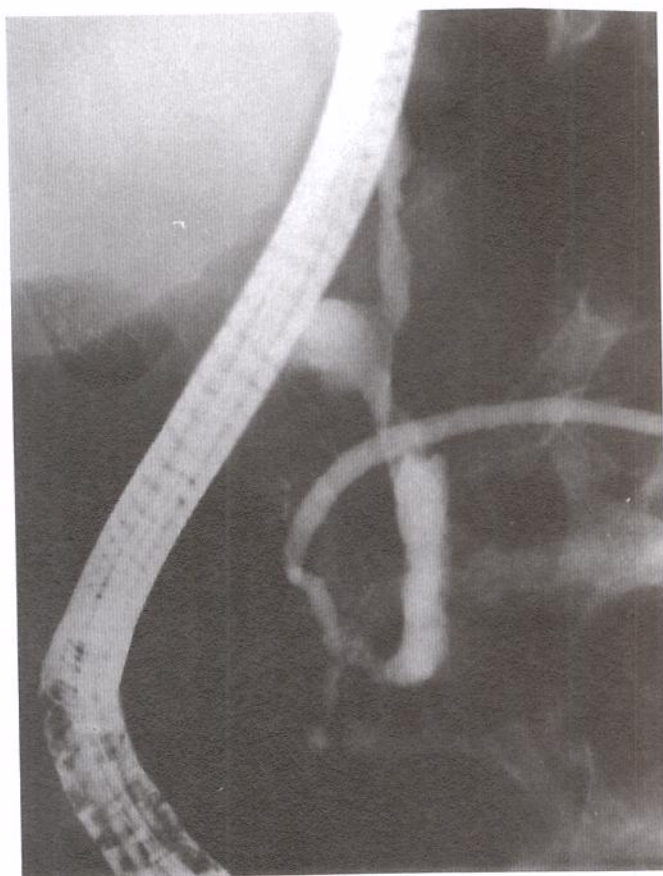
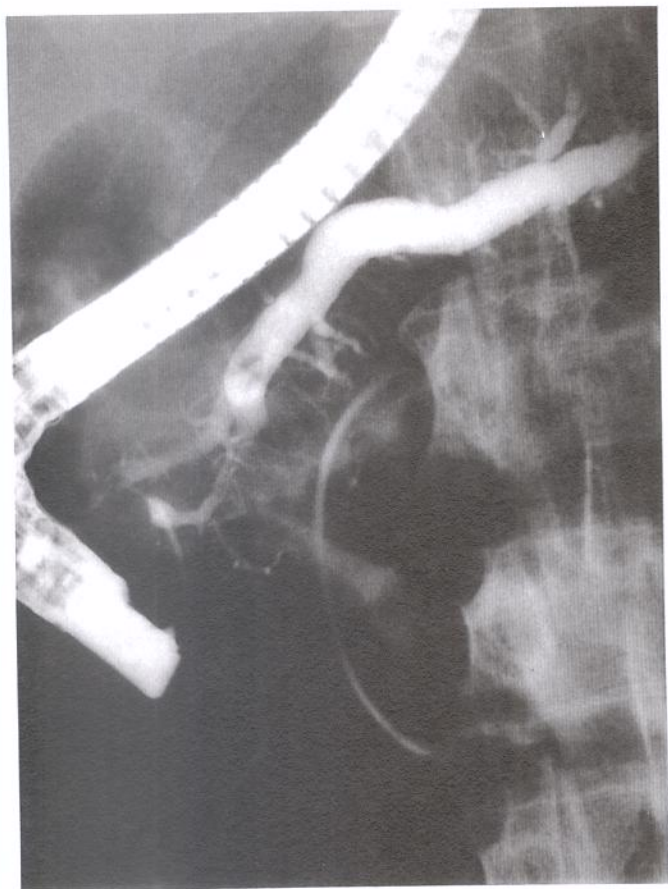


Fig. 8 - Pancreatografia endoscópica retrógrada mostrando alterações acentuadas na pancreatite crônica: A. ducto principal dilatado, irregular e cálculo intraductal em região da cabeça do pâncreas. B. ducto principal pouco dilatado e irregular, com fístula na topografia da cabeça do pâncreas.

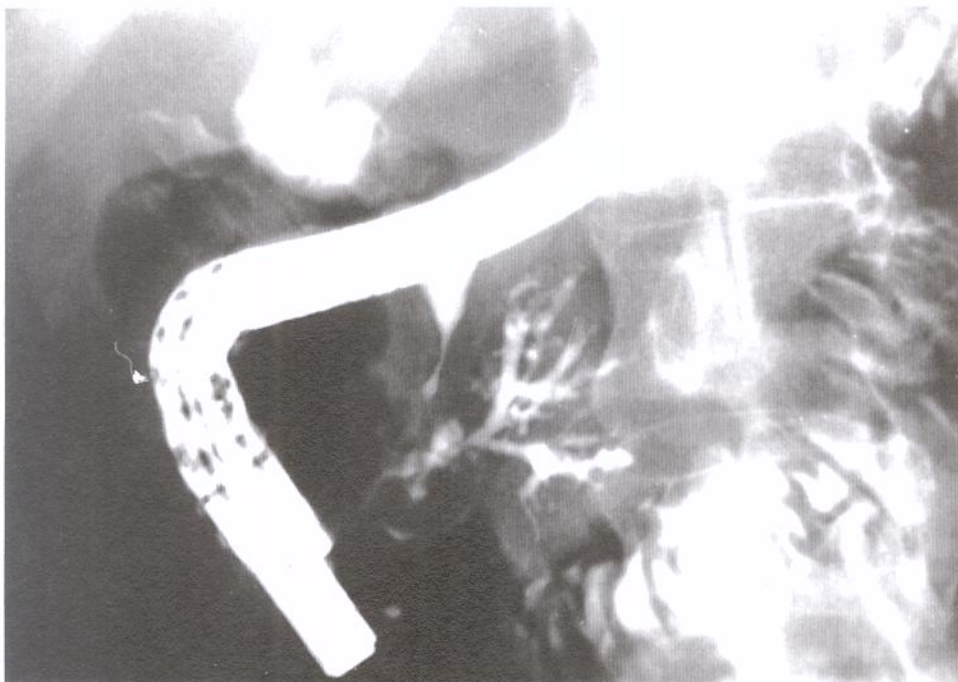


Fig. 9 - Pancreatografia endoscópica retrógrada mostrando o aspecto arboriforme do ducto de Wirsung, com irregularidades e dilatações ductais, característicos de pancreas divisum com pancreatite crônica.

Na colangiografia endoscópica retrógrada, foi avaliada a presença da estenose do colédoco, de acordo com SARLES & SAHEL (1978). A figura 10 mostra os aspectos radiológicos da estenose do colédoco.

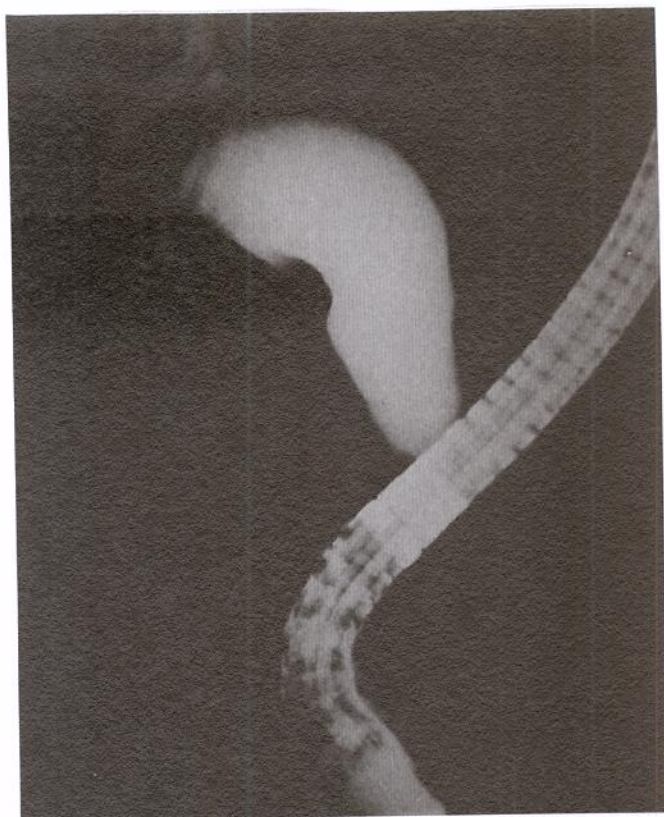
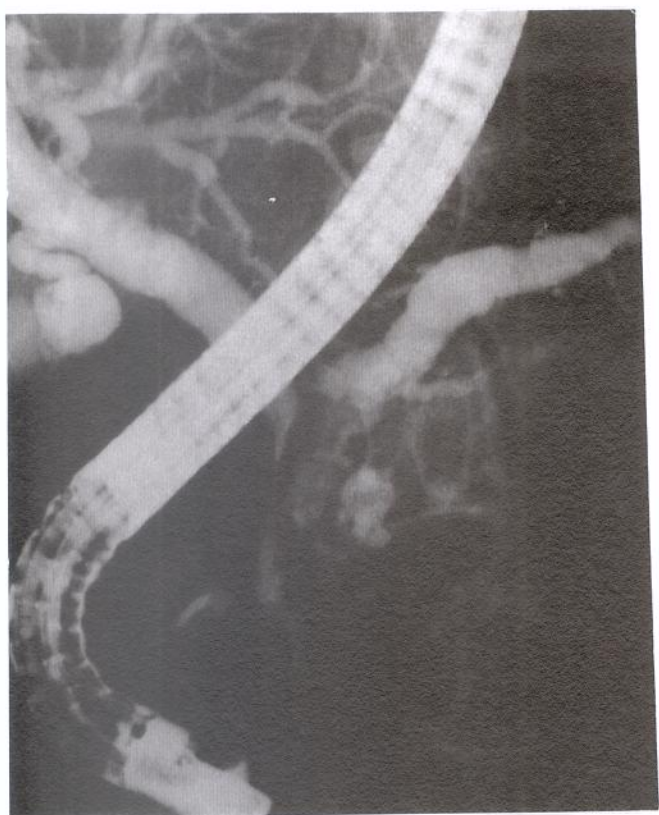


Fig. 10 - Colangiografia endoscópica retrógrada mostrando aspectos radiológicos da estenose do colédoco na pancreatite crônica.

4.5. Endoscopia digestiva alta

Foi realizada para o diagnóstico de varizes de esôfago, úlcera péptica, neoplasia e tipo de gastrectomia.

4.6. Etiologia da pancreatite crônica

Foi atribuída ao álcool, quando o consumo excedeu a 60 gramas de etanol por dia, durante, pelo menos, cinco anos (ANDERSEN et al., 1982).

A colelitíase somente foi considerada como fator etiológico quando havia história de crises recorrentes de dor “tipo biliar” e sem história de consumo de álcool (LAYER & SINGER, 1990).

O diagnóstico de pancreatite crônica familiar seria realizado quando: a) número elevado de pessoas com pancreatite crônica em uma mesma família; b) várias gerações comprometidas; c) início ainda quando jovem da sintomatologia, e d) ausência de qualquer fator etiológico evidente (LAYER & SINGER, 1990).

O diagnóstico de mucoviscidose fez-se quando havia aumento da concentração de sódio e cloro no suor e a existência de, pelo menos, um dos seguintes achados: doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência pancreática exócrina ou história familiar de mucoviscidose confirmada (ATLAS, ORENSTEIN & ORENSTEIN, 1992).

O diagnóstico de outras etiologias da pancreatite crônica, como a hiperlipidemia e hiperparatireoidismo, foi realizado quando os exames laboratoriais estavam alterados (TOSKES, 1995).

O diagnóstico de pancreatite crônica idiopática foi estabelecido, nos casos em que após a avaliação clínica e laboratorial, nenhuma etiologia pôde ser identificada (GRENDALL & CELLO, 1992).

4.7. Complicações

Os cistos pancreáticos foram classificados em cistos pequenos quando o maior diâmetro foi igual ou inferior a 5 cm e cistos grandes, quando maior do que 5 cm (WARSHAW, 1990). Foram também divididos em únicos ou múltiplos (dois ou mais).

O diagnóstico de derrames cavitários pancreáticos se estabeleceu quando, nos líquidos ascítico e/ou pleural, os níveis de amilase ultrapassaram os valores séricos (REBER, 1990).

A hemorragia digestiva foi considerada de origem pancreática quando ocorreu devido a uma seguintes causas (BANK, 1986):

- a) ruptura de pseudo-aneurismas dos vasos peripancreáticos para cisto ou ducto,
- b) ruptura de varizes de esôfago e/ou gástricas ou gastropatia congestiva pela hipertensão porta segmentar, devido à trombose da veia esplênica e/ou porta,
- c) formação de hematoma duodenal.

Estabeleceu-se o diagnóstico de hemorragia de origem pancreática através da endoscopia digestiva alta, colangiopancreatografia endoscópica retrógrada e/ou arteriografia e através da cirurgia.

O diagnóstico final de trombose da veia esplênica e/ou porta foi realizado pela tomografia computadorizada e/ou ultra-sonografia abdominal com doppler.

O diagnóstico de obstrução duodenal foi realizado nos pacientes com história clínica e confirmado pelo exame endoscópico e/ou radiografia contrastada de duodeno. Na figura 11 observa-se a imagem radiológica da obstrução duodenal.



Fig. 11 - Radiografia contrastada do duodeno. Observa-se imagem radiológica de estenose do duodeno ao nível da segunda porção duodenal.

4.8. Exame histológico do fígado

Este exame foi realizado nos pacientes submetidos a cirurgia pancreática e em casos de biópsia por agulha percutânea.

4.9. Associações entre os dados clínicos

Foram avaliadas associações entre os seguintes dados clínicos:

- a) sexo e etiologia da pancreatite crônica;
- b) etiologia da pancreatite crônica e *pancreas divisum*;
- c) início do alcoolismo e o início dos sintomas da pancreatite crônica;
- d) perda de peso com esteatorréia e diabetes;
- e) calcificações pancreáticas com esteatorréia e diabetes;
- f) esteatorréia com alterações na pancreatografia endoscópica retrógrada;
- g) estenose de colédoco distal com a fosfatase alcalina e as bilirrubinas;
- h) cistos pancreáticos com derrames cavitários, hemorragia de origem pancreática e esteatorréia.

4.10. Análise estatística

Os dados numéricos foram representados por média e desvio padrão. Os dados qualitativos foram representados em tabelas por frequência e porcentagem.

Para análise das tabelas de frequência foram utilizados o teste do qui-quadrado (χ^2) e o teste exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido em 5% ($\alpha = 0,05$). Valores de probabilidade inferiores a esse foram considerados estatisticamente significantes (BEIGUELMAN, 1991).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

Os resultados obtidos da análise dos aspectos clínicos e morfológicos dos 320 pacientes com pancreatite crônica, estão resumidos nas tabelas de número 1 a 11.

5.1. Identificação

Dos 320 pacientes, 294 (91,9%) eram do sexo masculino e 26 (8,1%) do sexo feminino. Em relação ao grupo racial, 222 (69,4%) eram caucasóides, 97 (30,3%) negróides e 1 (0,3%) mongolóide (tabela 1).

Tabela 1. Identificação de 320 pacientes com pancreatite crônica

Sexo	Grupo racial			Total
	Caucasóide	Negróide	Mongolóide	
Masculino	208	85	1	294
Feminino	14	12	-	26
Total	222	97	1	320

A média de idade dos pacientes no início dos sintomas, foi de 37,5 (desvio padrão = 9,3) anos e, no diagnóstico, de 40,9 (desvio padrão = 9,7) anos.

5.2. Etiologia

Os fatores etiológicos da pancreatite crônica em 320 pacientes estão mostrados na tabela 2. A etiologia da pancreatite crônica foi atribuída ao álcool em 295 (92,2%). Em 6 (1,8%), ela foi devido a outras causas (dois à hiperlipidemia, dois à mucoviscidose e dois ao traumatismo abdominal) e em 19 (6,0%) pacientes ela foi considerada idiopática.

Tabela 2. Etiologia da pancreatite crônica em 320 pacientes

Etiologia	N	%
Alcoólica	295	92,2
Outras causas	6	1,8
Idiopática	19	6,0
Total	320	100,0

Dos 295 (92,2%) pacientes com pancreatite crônica de etiologia alcoólica, as características do consumo alcoólico foram representadas por:

- a) idade média do início da ingestão alcoólica foi de 18,0 (desvio padrão = 4,4) anos;
- b) idade média do início dos sintomas clínicos foi de 37,7 (desvio padrão = 8,5) anos;
- c) consumo alcoólico médio diário em gramas de etanol puro foi de 208,7 (desvio padrão = 82,3) gramas e
- d) média de tempo de consumo alcoólico foi de 19,6 (desvio padrão = 7,5) anos.

O tipo de bebida alcoólica consumida foi: aguardente de cana com ou sem uso esporádico de outras bebidas em 209 (70,8%) pacientes; aguardente de cana com uso freqüente de outras bebidas em 75 (25,4%) pacientes e em 11 (3,7%) pacientes, somente uso de outras bebidas.

5.3. Características clínicas

A tabela 3 mostra o motivo principal que levou os pacientes a procurarem a UNICAMP. Destes, 163 iniciaram a investigação na Gastroenterologia Clínica (GCL) e 157 na Gastroenterologia Cirúrgica (GCC).

Tabela 3. Relação entre a especialidade do início da investigação e o motivo principal da consulta médica em 320 pacientes com pancreatite crônica

Motivo principal	Especialidade					
	GCL		GCC		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
Dor abdominal	85	52,1	140	89,2	225	70,3
Esteatorréia	57	35,0	0	0,0	57	17,8
Icterícia	3	1,8	8	5,1	11	3,4
Pancreatite aguda recorrente	6	3,7	5	3,2	11	3,4
Alcoolismo e diabetes	5	3,1	1	0,6	6	1,9
Achados de raio X ou US	5	3,1	1	0,6	6	1,9
Hemorragia digestiva	2	1,2	2	1,3	4	1,2
Total	163	100,0	157	100,0	320	100,0

GCL = Gastroenterologia clínica GCC = Gastroenterologia cirúrgica US = Ultra-sonografia

Na tabela 4 estão descritas as principais características clínicas avaliadas. A dor abdominal foi observada em 280 (87,5%) pacientes; a perda de peso em 279 (87,2%), tendo sido em média de 11,4 (desvio padrão = 6,3) quilogramas; a esteatorréia foi queixa em 106 (33,1%) e foi diagnosticada em 150 de 225 (66,6%) pacientes que realizaram dosagem da gordura fecal e o diabetes mellitus em 122 (38,1%) dos pacientes.

Tabela 4. Dados clínicos avaliados em 320 pacientes com pancreatite crônica

Dado clínico	N	%
Dor abdominal	280/320	87,5
Perda de peso	279/320	87,2
Esteatorréia	150/225	66,7
Diabetes	122/320	38,1

5.4. Complicações

A presença de algum tipo de complicação, isolada ou não, foi observada em 175 de 320 (54,6%) pacientes estudados.

A tabela 5 mostra as principais complicações relacionadas com o pâncreas.

Os cistos pancreáticos ocorreram em 129 (40,3%) pacientes, sendo pequenos em 63 (48,8%) e grandes em 66 (51,1%). Em relação ao número de cistos, 101 (78,3%) pacientes apresentavam apenas um cisto e 28 (21,7%) dos pacientes dois ou mais.

A icterícia de origem pancreática foi observada em 66 (20,6%) pacientes, sendo os fatores causais: estenose do colédoco distal devido a fibrose em 30 (45,4%) pacientes, compressão da via biliar por cisto pancreático em 21 (31,8%) e surto de pancreatite aguda em 15 (22,8%).

Os derrames cavitários foram observados em 19 (5,9%) pacientes: sendo somente ascite em dez, somente derrame pleural em quatro e associação de ascite e derrame pleural em cinco pacientes.

A hemorragia digestiva de origem pancreática ocorreu em 16 (5,0%) pacientes: sendo decorrente da ruptura de pseudo-aneurismas para cisto ou ducto pancreático em 14 e secundário à hipertensão porta segmentar em dois pacientes (um por ruptura de varizes de esôfago e o outro por gastrite hemorrágica).

A trombose da veia esplênica e/ou porta foi observada em 14 (4,4%) pacientes.

A obstrução duodenal foi encontrada em seis (1,8%) pacientes.

Tabela 5. *Complicações relacionadas ao pâncreas em 320 pacientes com pancreatite crônica.*

Tipo de complicação	N	%
Cistos pancreáticos	129	40,3
Icterícia	66	20,6
Derrames cavitários	19	5,9
Hemorragia de origem pancreática	16	5,0
Trombose esplênica/porta	14	4,4
Obstrução duodenal	6	1,8

5.5. Exames de imagem

As calcificações pancreáticas detectadas pela ultra-sonografia abdominal foram observadas em 200 dos 320 (62,5%) pacientes.

A pancreatografia endoscópica retrógrada realizada em 167 pacientes, mostrou os seguintes achados radiológicos: alterações leves em 17 (10,1%), alterações moderadas em 20 (11,9%) e alterações acentuadas em 130 (78,0%) pacientes. Foi diagnosticado *pancreas divisum* em dez pacientes (5,9%).

A colangiografia endoscópica retrógrada realizada em 142 pacientes mostrou estenose do colédoco distal em 65 (45,7%).

5.6. Doenças associadas

Na tabela 6 observa-se as outras doenças que acometeram os pacientes com pancreatite crônica.

A úlcera péptica foi observada em 44 de 262 (16,7%) pacientes que foram submetidos a endoscopia digestiva alta. A gastrectomia foi encontrada em 17 (5,3%) pacientes e, em todos, o motivo relatado da cirurgia foi úlcera péptica.

A colelitíase foi detectada em 41 (12,8%) casos.

A cirrose hepática foi diagnosticada em três (5,6%) de 54 pacientes submetidos à biópsia hepática.

A litíase renal foi observada em dez (3,1%) pacientes.

A tuberculose foi observada em 24 (7,5%) pacientes.

A associação com neoplasias extrapancreáticas foi observada em 9 (2,8%), sendo quatro de cavidade oral, dois de estômago um de esôfago, um de cólon e um de pulmão. A neoplasia de pâncreas foi observada em apenas um paciente.

Tabela 6. Principais doenças associadas em 320 pacientes com pancreatite crônica

Doença	N	%
Úlcera péptica	44/260	16,7
Colelitíase	41/320	12,8
Tuberculose	24/320	7,5
Cirroze hepática	3/54	5,6
Cálculo renal	10/320	3,1
Neoplasias de outros locais	9/320	2,8
Neoplasia do pâncreas	1/320	0,3

5.7. Cirurgia pancreática

Na tabela 7 constam as principais indicações e os procedimentos cirúrgicos realizados em 153 pacientes com pancreatite crônica.

Em 78 pacientes a cirurgia foi indicada pela dor refratária ao tratamento clínico (dor intratável). Em outros 75 pacientes a indicação foi pelas complicações, foram: cistos grandes (>5,0 cm) em 40 pacientes, obstrução do colédoco em 18, fistula pancreática em oito e hemorragia de origem pancreática em nove.

Tabela 7. Indicações e principais procedimentos cirúrgicos empregados em 153 pacientes com pancreatite crônica

INDICAÇÕES	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO							TOTAL
	DPJ	DC	ABD	PP	GDP	ESPL	TE	
Dor intratável	56	4	-	6	3	-	9	78
Cistos >5,0 cm	23	12	-	4	-	-	1	40
Obstrução do colédoco	9	-	6	-	1	-	2	18
Fistula pancreática	6	-	-	2	-	-	-	8
Hemorragia	4	-	-	3	-	2	-	9
Total	98	16	6	15	4	1	12	153

DPJ = Derivação pancreato-jejunal longitudinal
DC = Derivação interna ou drenagem externa de cisto
ABD = Anastomose biliodigestiva
PP = Pancreatectomia parcial
GDP = Gastroduodenopancreatectomia
ESPL = Esplenectomia
TE = Terapêutica endoscópica do ducto pancreático

5.8. Associações entre dados

Houve associação entre a etiologia alcoólica da pancreatite crônica e o sexo masculino (tabela 8).

Tabela 8. Relação entre a etiologia da pancreatite crônica e o sexo dos pacientes estudados

Sexo	PC alcoólica		PC não alcoólica		Total	
	N	%	N	%	N	%
Masculino	280	95,2	14	4,8	294	91,9
Feminino	15	57,7	11	42,3	26	8,1
Total	295	92,2	25	7,8	320	100

PC = pancreatite crônica

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

Entre os dez pacientes com *pancreas divisum*, a etiologia da pancreatite crônica foi atribuída ao álcool em nove casos e foi idiopática em um.

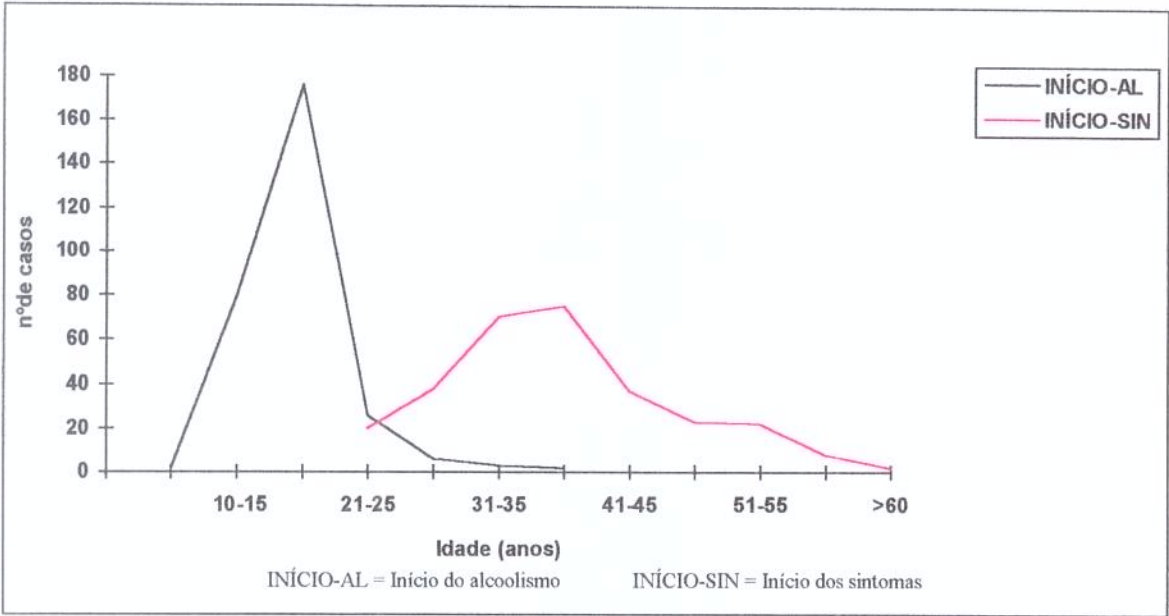
Em 54 pacientes com esteatorréia que realizaram pancreatografia endoscópica retrógrada houve alterações pancreatográficas acentuadas em 51 (94,4%) pacientes.

A tabela 9 e o gráfico 1 mostram a relação entre idade de início do alcoolismo e o início dos sintomas nos pacientes com alcoolismo.

Tabela 9. Idade de início do alcoolismo e dos sintomas em 295 pacientes com pancreatite crônica alcoólica

Idade (anos)	Início do alcoolismo		Início dos sintomas	
	N	%	N	%
< 10	2	0,6	-	-
10 - 15	80	27,1	-	-
16 - 20	176	59,7	-	-
21 - 25	26	8,9	20	6,8
26 - 30	6	2,0	38	12,8
31 - 35	3	1,1	70	23,8
36 - 40	2	0,6	75	25,5
41 - 45	-	-	37	12,6
46 - 50	-	-	23	7,7
51 - 55	-	-	22	7,4
56 - 60	-	-	8	2,7
> 60	-	-	2	0,7
Total	295		295	

Gráfico 1. Distribuição das idades de início do alcoolismo e dos sintomas em 295 pacientes com pancreatite crônica alcoólica.



Entre os 150 pacientes com esteatorréia, 93,3% apresentavam perda de peso e entre 122 diabéticos, 92,6% apresentaram perda de peso.

Houve associação entre calcificações pancreáticas e o grau de esteatorréia, como mostra a tabela 10.

Tabela 10. Associação entre esteatorréia e calcificações pancreáticas nos pacientes estudados

gordura fecal (g/dia)	Pacientes	Calcificações na ultra-sonografia	
	N	presentes	ausentes
< 6 g	75	35 (46,6%)	40 (53,4%)
6 e 15 g	63	44 (69,8%)	19 (30,2%)
> 15 g	87	74 (85,0%)	13 (15,0%)
Total	225	153 (68,0%)	72 (32,0%)

$\chi^2 = 27,42, \text{ GL} = 2$

$p < 0,001$

Houve a associação entre calcificações pancreáticas e diabetes, como mostra a tabela 11.

Tabela 11. Associação entre diabetes e calcificações pancreáticas nos pacientes estudados

Diabetes	Pacientes	Calcificações na ultra-sonografia	
	N	Presentes	Ausentes
Sim	122	94 (78,8%)	28 (21,2%)
Não	198	105 (53,5%)	92 (46,5%)
Total	320	120 (37,5%)	200 (62,5%)
$\chi^2 = 17,81$ GL = 2		p < 0,001	

Entre os 65 pacientes com estenose do colédoco distal, em 47 (72,3%) observou-se aumento da fosfatase alcalina e em 38 (58,3%) das bilirrubinas ($\chi^2 = 2,75$, GL = 1 0,05< p < 0,10).

Os cistos pancreáticos ocorreram em 81,2% dos pacientes com hemorragia digestiva de origem pancreática, em 73,6% dos com derrames cavitários e em 11,6% dos com esteatorréia clínica.

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

6.1. Identificação

Dos 320 pacientes estudados nesta série, 294 (91,9%) eram do sexo masculino, com idade média de início dos sintomas de 37,5 (desvio padrão = 9,3) anos e no diagnóstico de 40,9 (desvio padrão = 9,7) anos. Este estudo, como outros de uma forma geral, mostram que a pancreatite crônica é mais freqüente no sexo masculino, acometendo um grupo etário que varia dos 30 aos 40 anos, sendo mais comum nas populações de maior consumo alcoólico.

Na França, LEVY et al. (1989), estudando 240 pacientes com pancreatite crônica, observaram que 208 (86,6%) eram do sexo masculino, com idade média de início dos sintomas de 41,5 (desvio padrão = 6,1) e no diagnóstico de 43,5 (desvio padrão = 5,7) anos. Em São Paulo, MOTT et al. (1989) estudando 400 casos, observaram 366 (91,5%) do sexo masculino, com idade média de início dos sintomas de 33,7 e no diagnóstico de 38,2 anos.

6.2. Etiologia

O alcoolismo foi a etiologia da pancreatite crônica mais freqüente, tendo ocorrido em 295 dos 320 (92,0%) pacientes.

No mundo ocidental, o alcoolismo crônico é a causa mais freqüente de pancreatite crônica calcificante, sendo o fator etiológico responsável em 38 a mais de 80% dos casos (BANK, 1986; MIYAKE et al., 1987; STEER, 1989; DANI et al., 1990). Aqui no Brasil, esta freqüência elevada também foi observada por DANI et al. (1986), que encontraram em 86% dos pacientes e MOTT et al. (1989), que encontraram em 93,6% dos pacientes com pancreatite crônica.

Nesta série, entre os 295 pacientes em que a etiologia foi atribuída ao alcoolismo, a idade de início da ingestão alcoólica foi, em média, 18,0 (desvio padrão = 4,4) anos.

No Brasil, na casuística de DANI et al. (1986), a idade média do início da ingestão alcoólica foi de 19,1 (desvio padrão = 6,8) anos e na de MOTT et al. (1989), de 19,4 (desvio padrão = 6,0) anos. Nos países europeus e no Japão, a idade de início da ingestão alcoólica é mais tardia. SARLES et al. (1979), em estudo multicêntrico sobre a etiologia das pancreatites crônicas, observaram que a idade média de início da ingestão alcoólica no sul da Europa (França, Itália, Portugal e Suíça) foi de 23,0 (desvio padrão = 6,8) anos e, no Japão, de 22,0 (desvio padrão = 6,8) anos.

A idade de início dos sintomas, nesta série, foi em média, 37,7 (desvio padrão = 8,5) anos.

DANI et al., em 1990, estudando epidemiologia e etiologia da pancreatite crônica, em duas grandes cidades, referiram média de idade no início dos sintomas de 36,5 (desvio padrão = 10,6) anos em Belo Horizonte e 34,7 (desvio padrão = 8,0) anos em São Paulo, pouco inferior à observada neste trabalho. SARLES (1973), em estudo internacional, encontrou idades maiores que as do Brasil: 38,2 (desvio padrão = 14,2) anos na França, 44,0 (desvio padrão = 6,9) anos na África e 41,3 (desvio padrão = 4,3) anos no Japão.

Em relação ao consumo alcoólico na pancreatite crônica, no Brasil é mais alto que em outros países. Nesta casuística, a ingestão média diária de etanol foi de

208,7 (desvio padrão = 82,3) gramas, pouco abaixo do apresentado nos trabalhos de DANI et al. (1986) e MOTT et al. (1989), que foram, respectivamente, 396,6 (desvio padrão = 6,8) e 295,3 (desvio padrão = 171,3) gramas. A quantidade de etanol consumida no Brasil foi superior à observada em outros centros. No estudo multicêntrico de SARLES et al. em 1979, evidenciou-se que as médias no sul e norte da Europa foram, respectivamente, 154 (desvio padrão = 154) e 156 (desvio padrão = 101) gramas de etanol por dia. No Japão este consumo foi de 107 (desvio padrão = 65) gramas de etanol por dia.

O tempo médio de consumo das bebidas alcoólicas, nos nossos pacientes foi de 19,6 (desvio padrão = 7,5) anos. Período de tempo mais ou menos semelhante foi encontrado por DANI et al. (1986), tendo sido de 19,2 anos e por MOTT et al. (1989), 20,8 anos. A média de tempo de consumo alcoólico no Brasil parece ser maior do que em outros locais. GULLO et al. (1977) observaram um tempo médio de 15,0 anos, USCANGA, ROBLES-DÍAZ, SARLES (1985), 13,3 anos e ROBLES-DÍAZ et al. (1990), 18,1 anos.

Em relação ao tipo de bebida alcoólica consumida, nossos valores foram bastante semelhantes ao encontrado por MOTT et al. (1989), tendo sido a aguardente de cana, a bebida mais consumida.

O início precoce das manifestações clínicas da pancreatite crônica alcoólica no Brasil deve ser devido ao início mais cedo da ingestão de bebida alcoólica e ao consumo alcoólico excessivo. A aguardente de cana é a bebida mais consumida no Brasil e apresenta um custo baixo e grande concentração alcoólica.

Nesta série, entre os alcoólatras, houve predominância do sexo masculino, com 95,2% dos casos.

A pancreatite crônica alcoólica ainda ocorre predominantemente no sexo masculino, semelhante ao que ocorre no alcoolismo (BANK, 1986, GRENDALL & CELLO, 1992), apesar de o alcoolismo no homem em relação ao na mulher estar

caindo de maneira progressiva nos últimos anos (MALBERGIER, BRASILIANO, BETARELLO, 1992; JAAKKOLA & NORDBACK, 1994).

Em termos de manifestações clínicas, a pancreatite crônica alcoólica só raramente se manifesta após os 60 anos. Nesta série, somente 2 (0,7%) pacientes tiveram início dos sintomas após os 60 anos. Na série de AMMANN (1990), foi menos de 3% dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica.

Em relação às outras causas da pancreatite crônica calcificante, a idiopática é a etiologia não alcoólica mais freqüente nos países ocidentais, variando de 5 a 30% dos casos (BANK, 1986; LAYER & SINGER, 1990; GRENDALL & CELLO, 1992), dependendo da região em que é estudada. Nesta forma de pancreatite crônica os sexos são igualmente distribuídos (KALTHOFF et al., 1984).

Dos 320 pacientes, a etiologia idiopática foi considerada em 19 (6,0%), sendo a distribuição igual entre os sexos. Estes pacientes apresentavam níveis séricos normais de cálcio, fósforo e triglicerídeos. No Brasil, nas casuísticas de DANI et al. (1986) a etiologia idiopática ocorreu em 10,0% e na de MOTT et al. (1989), em 4,4% dos casos.

As outras formas de pancreatite crônica calcificante não alcoólica são mais raras (TOSKES, 1995). Neste estudo, em dois pacientes (0,6%), a etiologia foi atribuída à hiperlipidemia e em outros dois (0,6%) à mucoviscidose. Outras formas, como a devido ao hiperparatireoidismo, a forma hereditária e a forma nutricional não foram encontradas nesta série.

ANDERSEN et al. (1982), em estudo retrospectivo, encontrou como fatores etiológicos não alcoólicos, o hiperparatireoidismo em 4%, a hiperlipidemia em 3% e a forma hereditária em 2%. Em Belo Horizonte, DANI et al. (1986) encontraram a forma nutricional em 3% e a familiar em 0,9% dos casos. Em São Paulo, MOTT et al. (1989), encontraram a forma hereditária em 1% e a nutricional em 0,5%, não relatando casos secundários a hiperparatireoidismo ou hiperlipidemia.

Em dois pacientes da série (0,6%), a etiologia da pancreatite crônica foi caracterizada como obstrutiva, sendo, em ambos, secundária a trauma abdominal. Os dois pacientes apresentaram como características clínicas principais a dor abdominal persistente e a presença de cistos pancreáticos. Esta forma de pancreatite crônica é rara, acometendo menos de 2% em vários estudos clínicos (AMMANN et al., 1984; MOTT et al., 1989; LAYER & SINGER, 1990).

Em relação ao *pancreas divisum*, é encontrado em 10% dos casos em necropsia e em 7% dos pacientes com pancreatite crônica (MITCHELL, LINTOTT, RUDELL, 1979). Ainda hoje é discutido se é causa da pancreatite crônica (SCHAPIRO & WARSHAW, 1995). Alguns autores acreditam que o tamanho relativamente pequeno da papila menor, que drena maior parte do pâncreas seria o fator causal da pancreatite (MITCHELL et al., 1979; HUIBREGTSE & SMITS, 1994; LEHMAN, SHERMAN, HAWES, 1995). A maioria dos autores, no entanto, acredita, que por si só, o *pancreas divisum* não tem significado clínico ou patológico (STEER, 1990; BURTIN et al., 1991).

Nesta série, dos 167 pacientes que realizaram a pancreatografia endoscópica retrógrada, em 10 (5,9%), foi diagnosticado *pancreas divisum*, sendo que em nove a pancreatite crônica foi alcoólica e em um foi idiopática.

6.3. Características clínicas

As manifestações clínicas que ocorrem na evolução da pancreatite crônica, dependem basicamente da evolução natural da doença ou da presença de complicações. Assim, as crises de dor abdominal, a perda de peso e, nas fases mais avançadas, a esteatorréia e o diabetes são decorrentes da própria história natural da doença.

A dor abdominal constitui-se no sintoma clínico mais freqüente da pancreatite crônica, sendo geralmente o motivo principal que leva o paciente à

consulta médica, ou melhor ao pronto socorro (MARKS et al., 1985; AMMANN et al., 1987; HAYAKAWA et al., 1989). As primeiras crises de dor, surgem em média, 12 anos após o início da ingestão de álcool e torna-se menos intensa e freqüente com a evolução da doença (MOTT et al., 1992). Embora sendo o sintoma mais constante e revelador da pancreatite crônica, a dor pode estar ausente ou ser pouco importante em 10 a 15% dos pacientes com pancreatite crônica alcoólica e em 23% das pancreatites crônicas não alcoólicas (GRENDALL & CELLO, 1992).

Nesta série, a dor foi observada em 280 (87,5%) pacientes, sendo o motivo principal da consulta médica em 225 (70,3%), quando avaliados de forma global, ou seja, pacientes dos ambulatórios de Gastroenterologia clínica e cirurgia. Ausência de história de dor ou como sintoma pouco importante foi verificada em 40 (12,5%) pacientes.

A perda de peso é outro sintoma freqüente em tais pacientes (AMMANN et al., 1984; GUARITA et al., 1989a). Os fatores que habitualmente levam à perda de peso são a dor abdominal que piora com a alimentação, esteatorréia e o diabetes mellitus (TWERSKY & BANK, 1989).

Nesta série, 279 (87,2%) dos pacientes referiram perda de peso no início da investigação clínica, tendo sido, em média de 11,4 (desvio padrão 6,3) quilogramas. Em relação aos fatores determinantes da perda de peso, nos pacientes desta série com esteatorréia e diabetes, houve freqüência alta de perda de peso, como mostrado na literatura (TWERSKY & BANK, 1989).

A esteatorréia é uma manifestação clínica tardia da pancreatite crônica (MARKS et al., 1985; OTTE & HEUFELDER, 1990). É encontrada em 25% a mais de 70% destes pacientes. Esta freqüência depende, principalmente, da época da investigação em relação ao início dos sintomas (BANK, 1986; GRENDALL & CELLO, 1992).

Nos estágios avançados da pancreatite crônica tem sido demonstrada associação significativa entre a insuficiência pancreática exócrina e as alterações

morfológicas do pâncreas detectadas, quer pela pancreatografia endoscópica retrógrada, ultra-sonografia ou tomografia computadorizada (MALFERTHEINER et al., 1986). Por outro lado, na maioria dos pacientes com cistos pancreáticos, a associação com a insuficiência pancreática exócrina não é frequente (MALFERTHEINER et al., 1986).

No presente estudo, a queixa clínica de esteatorréia foi encontrada em 106 dos 320 (33,1%) pacientes, todos eles investigados pela Gastroenterologia clínica. Em 225 pacientes que realizaram a dosagem de gordura fecal, a esteatorréia (gordura fecal) ocorreu em 150 (66,6%) pacientes. De 54 pacientes com esteatorréia que fizeram pancreatografia endoscópica retrógrada, 51 (94,4%) mostraram alterações radiológicas acentuadas. Na avaliação entre o grau de esteatorréia e as calcificações pancreáticas detectadas pela ultra-sonografia, houve associação significativa. Na avaliação dos 129 pacientes com cistos pancreáticos, a esteatorréia como queixa clínica ocorreu em somente 15 (11,6%). Estes dados analisados entre os pacientes com esteatorréia, assim como os resultados encontrados por MALFERTHEINER et al. (1986), mostram que a esteatorréia ocorre quando o parênquima pancreático encontra-se bastante comprometido.

O diabetes mellitus também é uma manifestação clínica tardia. A prevalência do diabetes na pancreatite crônica varia nas diversas partes do mundo (BANK et al., 1975; MARKS et al., 1985; PITCHUMONI & MONHAN, 1990). O diabetes ocorre em 14 a 65% dos casos de pancreatite crônica não calcificada e entre 34 e 90% dos casos de pancreatite crônica calcificada (STASIEWICZ, ADLER, DELCOURT, 1980; MARKS et al., 1985; FOLSCH et al., 1990).

Nesta série, o diabetes foi observado em 122 (38,1%) pacientes. Nos 122 pacientes com diabetes, houve associação significativa com calcificações pancreáticas, quando comparado com os pacientes não diabéticos, corroborando com os achados de MALFERTHEINER et al. (1986).

6.4. Complicações da pancreatite crônica

As complicações da pancreatite crônica são variáveis em relação à região geográfica em que os pacientes são investigados, podendo acometer entre 25,0% e 56,8% dos casos (AMMANN et al., 1984; BRADLEY III, 1989; REBER, 1990; MOTT et al., 1992; BERNADES et al., 1992; NOGUEIRA et al., 1993; CUNHA, 1995).

Nesta série, verificamos algum tipo de complicação, isolada ou não, em 175 (54,6%) pacientes. Este valor é superior ao observado em outros países (AMMANN et al., 1984; BRADLEY III, 1989; REBER, 1990) e pouco abaixo do encontrado em São Paulo por CUNHA (1995). Um dos possíveis fatores para explicar esta maior frequência de complicações pancreáticas no Brasil seria a maior agressividade da doença (SAHEL et al., 1986).

Os cistos pancreáticos são a complicação mais freqüente na pancreatite crônica, variando entre 11 e 50% (GUARITA et al., 1989a; BRADLEY III, 1990; PRINZ, 1990; KLÖPPEL & MAILLET, 1991a; ECKHAUSER et al., 1991). Os cistos localizam-se com maior freqüência na cabeça do pâncreas (BOURLIERE & SARLES, 1989) e na maioria das vezes são únicos, sendo múltiplos em 10 a 20% dos casos (ECKHAUSER et al., 1991; GUARITA et al., 1989a).

No presente estudo, os cistos ocorreram em 129 dos 320 (40,3%) pacientes, sendo a complicação mais freqüente. Os cistos múltiplos apareceram em 28 (21,7%) dos pacientes com cisto pancreático. Nos pacientes que foram submetidos ao tratamento cirúrgico, a freqüência de cistos de pâncreas foi de 63,6%. Esta alta ocorrência de cistos pancreáticos, talvez possa ser explicada pelo grande número de casos cirúrgicos, quase a metade dos pacientes estudados.

A presença da estenose do colédoco na pancreatite crônica varia entre 3,5% e 45,6% dos casos (SCOTT et al., 1977; MARKS et al., 1985; DEVIERE et al., 1990; FREY et al., 1990). É na maioria das vezes incompleta, causando somente

aumento da fosfatase alcalina (SARLES & SAHEL, 1978; LESUR et al., 1993). A hiperbilirrubinemia está presente em cerca da metade dos casos (WISLOFF, JAKOBSEN, OSNES, 1982; LESUR et al., 1993).

Neste estudo, a estenose do colédoco foi encontrada em 65 (45,7%) dos 142 pacientes que realizaram colangiografia endoscópica retrógrada. Nestes pacientes, a fosfatase alcalina estava aumentada em 47 (72,3%) e a hiperbilirrubinemia foi encontrada em 38 (58,3%) pacientes.

A icterícia clínica ou laboratorial na pancreatite crônica ocorre, de forma geral, numa frequência que varia entre 12 e 30% (MARKS et al., 1985; GUARITA et al., 1989a; NOGUEIRA et al., 1993).

No presente estudo, a icterícia de origem pancreática ocorreu em 66 (20,6%) dos pacientes estudados. Os fatores causais foram a estenose do colédoco devido a fibrose em 30 (45,4%), compressão por cisto em 21 (31,8%) e surto de pancreatite aguda em 15 (22,8%).

Os derrames cavitários são uma complicação pouco frequente na pancreatite crônica, (GULLO et al., 1977; POTTMEYER, FREY, MATSUNO, 1987; PAREKH & SEGAL, 1992; FERNÁNDEZ-CRUZ et al., 1993). Podem surgir em qualquer fase evolutiva da doença, sendo, no entanto, mais frequente nas fases iniciais, quando o parênquima pancreático não se encontra muito comprometido (ECKHAUSER et al., 1991; MOTT et al., 1992). A ocorrência de cistos pancreáticos nestes pacientes varia entre 56 e 100% dos casos (WEAVER et al., 1982; MACHADO et al., 1989).

A incidência dos derrames cavitários nos portadores de pancreatite crônica é variável. A presença de derrames cavitários no Brasil ocorreu em 4,1% (PEREIRA-LIMA et al., 1988), 12,5% (GUARITA et al., 1989a) e 13,7% (MACHADO et al., 1989). BERNADES et al. (1983) ao acompanharem 120 pacientes com pancreatite crônica, estimaram que a probabilidade do desenvolvimento de fistula pancreática interna é de 7%. Em outras séries da

literatura, encontram-se uma frequência variável de 1,0 a 8,0% (LEGER et al., 1974; GULLO et al., 1977; FERNÁNDEZ-CRUZ et al., 1993).

No presente estudo, os derrames cavitários foram observados em 19 de 320 (5,9%) pacientes, sendo somente ascite em 10 casos, somente derrame pleural em 4 e associação de ascite com derrame pleural em 5 pacientes. Nestes 19, foi verificada a presença de cistos pancreáticos em 14 (73,6%) dos pacientes.

A hemorragia digestiva de origem pancreática é uma complicação pouco frequente, ocorre mais comumente por ruptura de pseudo-aneurismas de vasos peripancreáticos (MARKS et al., 1985; REBER, 1990). Em geral, esses pseudo-aneurismas são encontrados em associação com cistos, e podem romper-se para o cisto ou para o ducto pancreático.

A incidência de hemorragia digestiva de origem pancreática é variável na literatura (MARKS et al., 1985; WARSHAW et al., 1987; BRADLEY III, 1989; CANÇADO et al., 1989; GUARITA et al., 1989a). Entre os casos operados, varia entre 5 e 10% (FREY, 1978; HARPER, GAMELLI, KAYE, 1984; BRESLER, BOISSEL, GROSDIDIER, 1991). Em São Paulo, GUARITA et al. (1989a) e mais recentemente CUNHA (1995) observaram a ocorrência de hemorragia digestiva de origem pancreática, em 2,7% e 2,3% dos casos.

Nesta série, a hemorragia digestiva de origem pancreática foi observada em 16 dos 320 (5,0%) pacientes estudados, nos quais, a presença de cistos foi encontrada em 81,2% dos casos. Nestes, a hemorragia por ruptura de pseudo-aneurismas para o cisto ou ducto pancreático foi encontrada em 14 pacientes. Em dois, ela foi secundária à hipertensão porta segmentar, tendo sido decorrente de ruptura de varizes em um e por gastropatia congestiva no outro. Se analisarmos somente casos em que houve tratamento cirúrgico, a ocorrência de hemorragia digestiva sobe para 10,4%.

A incidência da trombose de veia esplênica e/ou porta na pancreatite crônica, não é bem conhecida (REBER, 1990), mas sua frequência varia entre 2,2%

e 24% dos casos dependendo, principalmente, da maneira como é investigada (LEGER et al., 1968; BRADLEY III, 1987; BERNADES et al., 1992).

Neste estudo, a trombose da veia esplênica e/ou porta foi observada em 14 (4,7%) dos pacientes estudados, não tendo sido realizada investigação de forma sistemática. Entre estes, a hemorragia digestiva foi encontrada em 2 dos 14 (14,2%), sendo em um paciente por ruptura de varizes de esôfago e o outro devido à gastropatia congestiva.

A obstrução duodenal sintomática, ocorre em cerca de 1% dos pacientes com pancreatite crônica, e em geral acomete a segunda ou terceira porção do duodeno (REBER, 1990).

Nesta série, a obstrução duodenal foi observada em 6 (1,8%) pacientes, através da endoscopia digestiva alta.

6.5. Associação entre pancreatite crônica e outras doenças

A prevalência da úlcera péptica na pancreatite crônica varia nos diferentes trabalhos. Alguns autores observaram associação das duas doenças em 13 a 20% dos casos (DREILING & NAGAVI, 1969; COPENHAGEN PANCREATITIS STUDY GROUP, 1981; BANK, 1986; GUARITA et al., 1989a; GREDELL & CELLO, 1992), enquanto outros a referiram em porcentagens mais baixas (MARKS, 1967). Recentemente, ANDRÉ (1993), ao estudar as alterações secretórias, endoscópicas, histopatológicas e a prevalência do *Helicobacter pylori* na mucosa gastroduodenal em 30 casos de pancreatite crônica de etiologia alcoólica, encontrou incidência de úlcera péptica em 23,3% dos pacientes. Na população em geral, a prevalência de úlcera duodenal ocorre em 2 e 12% (DONALDSON, 1975; CASTRO, COELHO, NOGUEIRA, 1993).

Nesta série, entre os 262 pacientes em que foi realizada endoscopia digestiva alta, a úlcera péptica gástrica ou duodenal ocorreu em 61 (23,2%), 17 dos quais já previamente gastrectomizados.

Na maioria das séries de pacientes com pancreatite crônica, a prevalência da colelitíase parece ser a mesma que na população geral, variando entre 2 a 15% (SARLES & SAHEL, 1978; GUARITA et al., 1989a). Na população adulta ocidental, a prevalência da colelitíase varia entre 10 e 15% (DANI et al., 1993).

No presente estudo, a colelitíase foi observada em 41 dos 320 (12,8%) casos de pancreatite crônica.

A associação entre a cirrose hepática e a pancreatite crônica é controversa na literatura. RENNER et al. (1984), observaram pancreatite crônica em 28% das necropsias de 1.022 pacientes que faleceram por doença hepática alcoólica. Em estudos clínicos de pacientes com pancreatite crônica, a prevalência de cirrose hepática parece ser menor. ANGELINI et al. (1985) observaram cirrose hepática em 5 (12,5%) entre 40 casos de pancreatite crônica alcoólica.

Nesta série, a cirrose hepática foi observada em 3 de 54 (5,6%) pacientes que realizaram biópsia hepática.

A litíase renal foi observada em 10 (3,1%) dos pacientes neste estudo. Em São Paulo, GUARITA et al., em 1989(a) observaram em 3,2% de seus pacientes. Incidência mais ou menos igual foi referida por outros autores (GRENDALL & CELLO, 1992).

A tuberculose pode estar associada com a pancreatite crônica, principalmente nos pacientes com as manifestações clínicas de insuficiência pancreática. Os fatores que colaboram para o aparecimento desta doença são: incompetência imunológica dos alcoólatras, estresse adicional de doença crônica, diabetes e a perda de proteínas na esteatorréia. Nesta série, a tuberculose foi observada em 24 de 320 (7,5%) pacientes.

A associação entre pancreatite crônica e neoplasias extrapancreáticas parece ser mais freqüente que na população geral (BANK, 1986). AMMANN et al., em 1984 observaram neoplasias extrapancreáticas em 10,2% dos 245 pacientes com pancreatite crônica. Vários fatores parecem estar relacionados, entre eles, o alcoolismo, o tabagismo, diabetes, desnutrição e imunodeficiências (AMMANN et al., 1980).

No presente estudo, foram diagnosticadas 9 (2,8%) neoplasias em outros locais (quatro em cavidade oral, um em esôfago, dois em estômago, um em cólon e um em pulmão).

Em relação a neoplasia pancreática, a prevalência parece ser baixa nos pacientes com pancreatite crônica (AMMANN et al., 1984; MARKS et al., 1985).

Mais recentemente, alguns autores, entre eles, POUR (1990) achou não haver relação causal entre a pancreatite crônica e a neoplasia pancreática.

Nesta série foi observado em apenas 1 (0,3%) paciente o aparecimento de neoplasia pancreática.

6.5. Cirurgia na pancreatite crônica

O objetivo principal da cirurgia na pancreatite crônica é aliviar os sintomas e tratar as complicações (WARSHAW, 1990), embora alguns trabalhos mostrem que a drenagem do ducto pancreático possa interromper a progressão da doença ou mesmo melhorar em alguns casos (NELSON et al., 1988; NEALON et al., 1993).

A indicação mais freqüente de tratamento cirúrgico na pancreatite crônica é por dor abdominal. Se os sintomas causados por cistos pancreáticos são incluídos, a dor é a razão principal da cirurgia em mais de 95% dos pacientes (WARSHAW,

1990). A estenose do colédoco acompanhada de dor vem a seguir na indicação cirúrgica. Outras indicações são menos comuns.

Nesta série, em 153 (47,8%) dos pacientes foram indicado tratamento cirúrgico, sendo a dor a indicação principal.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Nesta série de 320 pacientes com pancreatite crônica, os resultados obtidos mostram que houve predominância do sexo masculino, sendo 91,9% dos casos. O início dos sintomas foi por volta de 37,5 anos.

O alcoolismo foi a etiologia mais freqüente, ocorrendo em 92,2%. Entre os alcoólatras, o início da ingestão alcoólica foi em torno dos 18 anos de idade, com ingestão média de 208 gramas de etanol por dia, durante cerca de 20 anos.

As manifestações clínicas mais observadas foram a dor abdominal em 87,5%, a perda de peso em 87,2%, o diabetes em 38,1% e a esteatorréia em 33,1%.

As complicações encontradas foram: cistos pancreáticos em 40,3%, icterícia em 20,6%, derrames cavitários em 5,9%, hemorragia digestiva de origem pancreática em 5,0%, trombose da veia esplênica e/ou porta em 4,4% e obstrução duodenal em 1,8%.

As calcificações pancreáticas foram detectadas em 62,5% dos casos. Houve associação significativa entre a presença de calcificações com o diabetes e com o grau de esteatorréia.

Entre as doenças associadas, a úlcera péptica foi observada em 16,7% dos pacientes, a colelitíase em 12,8%, a cirrose hepática em 5,0%, a litíase renal em 3,1%, a tuberculose em 7,5%, as neoplasias extrapancreáticas em 2,8% e a neoplasia de pâncreas em 0,3%.

A indicação cirúrgica mais freqüente foi por dor abdominal.

Os dados analisados nesta série foram semelhantes aos de outros centros, com exceção dos cistos pancreáticos que tiveram uma ocorrência maior.

SUMMARY

8. SUMMARY

With the purpose to describe clinical aspects, complications, morphological alterations and associations with others disease, were investigated a series of the 320 patients with diagnosis of chronic pancreatitis between 1978 and 1994. Of them, 294 (91,9%) were males and 26 (8,1%) females, with mean age at diagnosis of 40.9 ± 9.7 years.

Criteria for diagnosis of chronic pancreatitis included at least one of the following: (a) pancreatic calcifications, (b) abnormalities in the pancreatic duct by endoscopic retrograde pancreatography and (c) histological findings of chronic pancreatitis.

Of the 320 cases, 295 (92.2%) were attributed to alcohol, 19 (6.0%) were idiopathic, 2 (0.6%) hyperlipidemia, 2 (0.6%) cystic fibrosis and 2 (0.6%) trauma.

Of the 295 patients presenting with alcoholism, alcoholic consumption was characterized by: a) mean age of onset of drinking was 18.0 ± 4.4 years; b) mean age of the appearance of clinical symptoms was 37,7 years; c) mean value daily intake of alcohol was $208.7 \pm 82,3$ g/d of ethanol; d) mean value of the duration of alcoholism was 19.6 ± 7.5 years, and d) alcoholic beverage more commonly consumed was a kind of liquor, the cane-spirit alcohol.

The principal clinical features observed were represented by: abdominal pain 280 (87.5%), weight loss 279 (87.2%), steatorrhea 106 (33,1%) and diabetes 122 (38,1%). Abdominal pain was the most frequent presenting symptom, being the chief complaint in 225 (70,3%) of our patients.

The clinical complications occurred in 175 (54.6%) patients. The main complications observed were represented by: pancreatic cysts 129 (40.3%), jaundice 66 (20.6%), ascites and/or

pleural effusion 19 (5.9%), hemorrhage due to pancreatic origin 16 (5.0%), splenic vein thrombosis 14 (4.4%) and duodenal obstruction 6 (1.8%).

Calcifications detected by ultrasonography were observed in 200 of the 320 cases (62.5%). There was a positive association between pancreatic calcification and pancreatic insufficiency.

Of the 167 patients that were performed endoscopic retrograde pancreatography, in 10 (5.9%) was found pancreas divisum and marked radiological alterations were found in 130 (78.0%). Endoscopic retrograde colangiography was performed in 142 patient and was observed common bile duct stenosis in 65 (45.7%).

Associations of chronic pancreatitis with other diseases also were investigated: peptic ulcers 44 of 260 (16.7%) patients that was performed upper digestive endoscopy, cholelithiasis 41 (12.8%), liver cirrhosis 3 of the 54 (5.0%) patients that was performed liver biopsy, renal stone 10 (3.1%) and tuberculosis 24 (7.5%). Neoplasia of pancreas occurred in 1 (0.3%) of patients and extra pancreatic malignancy in 9 (2.8%).

153 patients were submitted to the surgical procedures. The most common indication was intractable pain.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- ADELSON, J.W. - Pancreatic disease in infants and children. In: VALENZUELA, J.E.; REBER, H.A.; RIBET, A. **Medical and Surgical Diseases of the Pancreas**. New York, Igaku-Shoin, 1991. p.143-53.
- ALPERN, M.B.; SANDLER, M.A.; KELLMAN, G.M.; MADRAZO, B.L. - Chronic pancreatitis: Ultrasonic features. **Radiology**, 155:215-19, 1985.
- ALVAREZ, C.; WIDDISON, L.; REBER, H.A. - New perspectives in the surgical management of chronic pancreatitis. **Pancreas**, 6:S76-S81, 1991.
- AMMANN, R.W. - Chronic pancreatitis in the elderly. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, 19:905-14, 1990a.
- AMMANN, R.W. - A critical appraisal of interventional therapy in chronic pancreatitis. **Endoscopy**, 23:191-3, 1991.
- AMMANN, R.W. - Natural history of chronic (progressive) pancreatitis: A life experience. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Springer, Heidelberg, 1990b. p.47-62.

* HERANI, M.L.G. - Normas para a apresentação de Dissertações e Teses. BIREME, 1990.

- AMMANN, R.W.; AKOVBIANTZ, A.; LARGIADER, F.; SCHUELER, G. -
Course and Outcome of Chronic Pancreatitis. Longitudinal study of a mixed
medical-surgical series of 245 patients. **Gastroenterology**, 86:820-8, 1984.
- AMMANN, R.W.; BUEHLER, H.; MUENCH, R.; FREIBURGHHAUS, A.W.;
SIEGENTHALER, W. - Differences in the natural history of idiopathic
(nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term
study of 287 patients. **Pancreas**, 2:368-77, 1987.
- AMMANN, R.W.; MUENCH, R.; OTTO, R.; BUEHLER, H.; FREIBURGHHAUS,
A.U.; SIEGENTHALER, W. - Evolucion and Regression of Pancreatic
Calcification in Chronic Pancreatitis. **Gastroenterology**, 95:1018-28, 1988.
- AMMANN, R.W. & MUELLHAUPT, B. - Progression of alcoholic acute to chronic
pancreatitis. **Gut**, 35:552-6, 1994.
- ANDRÉ, S.B. - Alterações secretórias, endoscópicas, histopatológicas e
prevalência do *Helicobacter pylori* na mucosa gastroduodenal em
pancreatopatas crônicos de etiologia alcoólica. São Paulo, 1993. [Dissertação
- Mestrado - Faculdade de Medicina de São Paulo].
- ANDRÉN-SANDBERG, A.; BJÖRKMAN, A.; ZDANOWSKI, Z. - Management of
pancreatic pseudocysts in relation to pain relief. **Acta Chir. Scand.**, 156:317-
21, 1990.
- ANDERSEN, B.N.; PEDERSEN, N.T.; SCHEEL, J.; WORNING, H. - Incidence of
alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen. **Scand. J. Gastroenterol.**, 17:
247-52, 1982.

- ANDERSON, M.C. - Pseudocyst of the head of the pancreas: Relationship to the duct of Santorini. **Ann. Surg.**, 190:719-21, 1979.
- ANGELINI, G.; MERIGO, F.; DEGANI, G.; CAMPLANI, N.; BOVO, P.; PASINI, A.F.; CAVALLINI, G.; BROCCO, G.; SCURO, L.A. - Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease: A prospective study. **Am. J. Gastroenterol.**, 80:998-1003, 1985.
- ANGELINI, G.; ANTOLINI, G.; BOVO, P.; CAVALLINI, G.; PASINI, A.F.; LAVARINI, E.; PIUBELLO, W.; RIGO, L.; SCURO, L.A. - Frequency of pancreatographic changes in subjects with upper abdominal symptoms and its relationship with alcohol intake. **Int. J. Pancreatol.**, 2:305-10, 1987.
- ARANHA, G.V.; PRINZ, R.A.; FREEARK, R.J.; GREENLEE, H.B. - The spectrum of biliary tract obstruction from chronic pancreatitis. **Arch. Surg.**, 119:595- 7, 1984.
- ATLAS, A.B.; ORENSTEIN, S.R.; ORENSTEIN, D.M. - Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. **J. Pediatr.**, 120:756-9, 1992.
- AXON, A.T.R.; CLASSEN, M.; COTTON, P.B.; CREMER, M.; FREENY, P.C.; LEES, W.R. - Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. **Gut**, 25:1107-12, 1984.
- BALAJI, L.N.; TANDON, R.K.; TANDON, B.N.; BANKS, P.A. - Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. **Int. J. Pancreatol.**, 15:29-34, 1994.

- BANK, S. - Alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis differences in natural history?. **Pancreas**, 2:365-7, 1987.
- BANK, S. - Chronic pancreatitis: Clinical features and medical management. **Am. J. Gastroenterol.**, 81:153-67, 1986.
- BANK, S.; MARKS, I. N.; VINK, A.L. - Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. **Am. J. Gastroenterol.**, 64:13-22, 1975.
- BANKS, P.A. - Management of pancreatic pain. **Pancreas**, 6:S52-S59, 1991.
- BANKS, P.A. - Pain in chronic pancreatitis: pathomechanism and clinical presentation. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H. ; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990. p.213-7.
- BEIGUELMAN, B. - **Curso Prático de Bioestatística**. 2^a.ed. Ribeirão Preto, Revista Brasileira de Genética, 1991. 224p.
- BERNADES, P.; BELGHITI, J.; ATHOUËL, M.; MALLARDO, N.; BREIL, P.; FÉKÉTÉ, F. - Histoire naturelle de la pancréatite chronique. Étude de 120 cas. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 7:8-13, 1983.
- BERNADES, P.; BAETZ, A.; LÉVY, P.; BELGHITI, J.; MENU, Y.; FÉKÉTÉ, F. - Splenic and portal venous obstruction in chronic pancreatitis: A prospective longitudinal study of a medical-surgical series of 266 patientes. **Dig. Dis. Sci.**, 37:340-6, 1992.

- BOCKMAN, D.E.; BÜCHLER, M.; MALFERTHEINER, P.; BEGER, H.C. - Analysis of nerves in chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, 94:1459-69, 1988.
- BOLONDI, L.; BASSI, S.; GAIANI, S.; BARBARA, L. - Sonography of chronic pancreatitis. **Radiol. Clin. North Am.**, 27:815-33, 1989.
- BOURLIERE, M. & SARLES, H. - Pancreatic cysts and pseudocysts associated with acute and chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, 34:343-8, 1989.
- BOZKURT, T.; BRAUN, U.; LEFERINK, S.; GILLY, G.; LUX, G. - Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. **Gut**, 35:1132-6, 1994.
- BRADLEY III, E.L. - Complications of chronic pancreatitis. **Surg. Clin. North Am.**, 69: 481-97, 1989.
- BRADLEY III, E.L. - The natural history of splenic vein thrombosis due to chronic pancreatitis: indications for surgery. **Int. J. Pancreatol.**, 2:87-92, 1987.
- BRADLEY III, E.L. - Pseudocysts in chronic pancreatitis: development and clinical implication. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer- Heidelberg, 1990, p.260-8.
- BRADLEY III, E.L. & CLEMENTS, J.L. - Idiopathic duodenal obstruction : An unappreciated complication of pancreatitis. **Ann. Surg.**, 193:638-43, 1981.

- BRESLER, L.; BOISSEL, P.; GROSDIDIER, J. - Major hemorrhage from pseudocysts and pseudoaneurysms caused by chronic pancreatitis: Surgical therapy. **World J. Surg.**, 15:649-53, 1991.
- BÜCHLER, M.W.; BINDER, M.; FRIESS, H. - Role of somatostatin and its analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. **Gut**, 3:S15-S19, 1994.
- BURTIN, P.; PERSON, B.; CHARNEAU, J.; BOYER, J. - Pancreas divisum and pancreatitis: A coincidental association?. **Endoscopy**, 23:55-58, 1991.
- CALLEJAS NETO, F.; PAREJA, J.C.; PILLA, V.F.; CHAIM, E.A.; LEONARDI, L.S. Emprego da anastomose pancreatojejunal longitudinal no tratamento cirúrgico da pancreatite crônica. **Rev. Col. Bras. Cir.**, 21:203-6, 1994.
- CALLETI, G.; BROCCHI, E.; AGOSTINI, D.; BALDUZZI, A.; BOLONDI, L.; LABO, G. Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. **Br. J. Surg.**, 69:507-9, 1982.
- CANÇADO, E.L.R.; ZATERKA, S.; GUARITA, D.R.; MOTT, C.B.; BETTARELLO, A. - Trombose da veia esplênica como causa de hemorragia digestiva: Varizes gástricas rotas ou gastrite hemorrágica secundária à hipertensão portal. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, 44:47-51, 1989.
- CASTRO, L.P. - **Influência de gordura exógena sobre a gordura fecal em indivíduos sem esteatorréia**. Belo Horizonte, 1975. [Tese - Doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais]

- CASTRO, L.P.; COELHO, L.G.; NOGUEIRA, C.E.D. - Úlcera péptica gastroduodenal. In: DANI, R. & CASTRO, L.P. **Gastroenterologia clínica**, 3^a .ed. Guanabara Koogan, 1993. p.498-552.
- CAVALLINI, G.; BOVO, P.; ZAMBONI, M.; BOSELLO, O.; FILIPPINI, M.; RIELA, A.; BROCCO, G.; ROSSI, L.; PELLE, C.; CHIAVENATO, A.; SCURO, L.A. - Exocrine and endocrine functional reserve in the course of chronic pancreatitis as studied by maximal stimulation tests. **Dig. Dis. Sci.**, **37**:93-6, 1992.
- CAVALLINI, G.; VAONA, B.; BOVO, P.; CIGOLINI, M.; RIGO, L.; ROSSI, F.; TASINI, E.; BRUNOR, M.R.; DI FRANCESCO, V.; FRULLONI, L. - Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance. **Dig. Dis. Sci.**, **38**:497-501, 1993.
- CHARI, S.T.; MOHAN, V.; JAYANTHI, V.; SNEHALATHA, C.; MALATHI, S.; VISWANATHAN, M.; MADANAGOPALAN, N. - Comparative study of the clinical profiles of alcoholic chronic pancreatitis and tropical chronic pancreatitis in Tamil Nadu, South India. **Pancreas**, **7**:52-8, 1992.
- CHEHTER, E.Z.; COELHO, M.E.P.; GUARITA, D.R.; MOTT, C.B.; CUNHA, J.E.M.; MACHADO, M.C.C.; LAUDANNA, A.A. - Derrames cavitários em portadores de pancreatite crônica. **Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo**, **48**:60-8, 1993.
- COMFORT, M.W.; GAMBILE, E.E.; BAGGENSTOSS, A.H. - Chronic relapsing pancreatitis. **Gastroenterology**, **6**:239-85, 1946.

- COMFORT, M.W. & STEINBERG, A.G. - Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. **Gastroenterology**, 21:54-63, 1952.
- COPENHAGEN PANCREATITIS STUDY GROUP. - An interim report from a prospective epidemiological multicenter study. **Scand. J. Gastroenterol.**, 16:305-12, 1981.
- COTTON, P.B. - Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis. **Gut**, 21:105-14, 1980.
- CUNHA, R.M. - **Complicações das pancreatites crônicas em São Paulo**. São Paulo, 1995. [Dissertação - Mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].
- DANI, R.; NOGUEIRA, C.E.D.; FURTADO, M.; LEAL, S. - Epidemiology and aetiology of chronic calcifying pancreatitis in Belo Horizonte, Brazil. **Pendic. Gastroenterol.**, 6:153-60, 1974.
- DANI, R.; MOTT, C.B.; GUARITA, D.R.; NOGUEIRA, C.E.D. - Epidemiology and etiology of chronic pancreatitis in Brazil: A tale of two cities. **Pancreas**, 5:474-8, 1990.
- DANI, R.; PENNA, F.J.; NOGUEIRA, C.E.D. - Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases. **Int. J. Pancreatol.**, 1:399-406, 1986.
- DANI, R.; PORTELLA, F.W.; NOGUEIRA, C.E.D. - Litíase biliar. In: DANI, R. & CASTRO, L.P. **Gastroenterologia clínica**, 3^a.ed. Guanabara Koogan, 1993, p.1515-40.

- D'EGIDIO, A. & SCHEIN, M. - Pancreatic pseudocysts: a proposed classification and its management implications. **Br. J. Surg.**, **78**:981-4, 1991.
- DE ANGELIS, C.; VALENTE, G.; SPACCAPIETRA, M.; ANGONESE, C.; DEL FAVERO, G.; NACCARATO, R.; ANDRIULLI, A. - Histological study of alcoholic, nonalcoholic, and obstructive chronic pancreatitis. **Pancreas**, **7**:193-6, 1992.
- DE LAS HERAS, G. & PONS ROMERO, F. - Aspectos epidemiológicos y etiopatogénicos de la pancreatitis crónica alcohólica. **Rev. Esp. Enf. Digest.**, **84**:253-8, 1993.
- DELHAYE, M.; ENGELHOLM, L.; CREMER, M. - Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly ?. **Gastroenterology**, **89**:951-58, 1985.
- DEVIERE, J.; CREMER, M.; BAIZE, M.; LOVE, J.; SUGAI, B.; VANDERMEEREN, A. Management of common bile duct stricture caused by chronic pancreatitis with metal mesh self expandable stents. **Gut**, **35**:122-6, 1994.
- DEVIERE, J., DEVAERE, S., BAIZE, M.; CREMER, M. - Endoscopic biliary drainage in chronic pancreatitis. **Gastrointest. Endosc.**, **36**:96-100, 1990.
- DI MAGNO, E.P.; GO, V.L.W.; SUMMERSKILL, W.H.J. - Relation between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. **N. Engl. J. Med.**, **288**:813-15, 1973.

- DOMÍNGUES-MUÑOZ, J.E.; & MALFERTHEINER, P. - Diagnóstico y estadiaje de la pancreatitis crónica (I). El papel de los métodos de imagen. **Rev. Esp. Enf. Digest.**, **83**:367-72, 1993.
- DONALDSON, R.M. - Factors complicating observed associations between peptic ulcer and other diseases. **Gastroenterology**, **68**:1608-14, 1975.
- DREILING, D.A. & NAGAVI, M.A. - Peptic ulcer diathesis in patients with chronic pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, **51**:503-10, 1969.
- DURBEC, J.P. & SARLES, H. - Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. **Digestion**, **18**:337-45, 1978.
- EBBEHOJ, N.; BORLY, L.; MADSEN, P.; SVENSEN, L.B. - Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis. **Pancreas**, **1**:556-8, 1986.
- ECKHAUSER, F.; RAPER, S.E.; KNOL, J.A.; MULHOLLAND, M.W. - Surgical management of pancreatic pseudocysts, pancreatic ascites, and pancreaticopleural fistulas. **Pancreas**, **6**:S66-S75, 1991.
- FERNÁNDEZ-CRUZ, L.; MARGARONA, E.; LLOVERA, J.; LÓPEZ-BOADO, M.A.; SAENZ, H. - Pancreatic ascites. **Hepato-gastroenterol.**, **40**:150-4, 1993.
- FERRUCCI, J.T.; WITTENBERG, J.; BLACK, E.B.; KIRKPATRICK, R.H.; HALL, D.A. Computed body tomography in chronic pancreatitis. **Radiology**, **130**:175-82, 1979.

- FOLSCH, U.R.; STOCKMANN, F.; NAUCK, M.; CREUTZFELDT, W. -
Endocrine pancreatic function during atrophy of the exocrine gland in rats and patients with chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.235-44.
- FREENY, P.C. - Imaging of chronic pancreatitis: A synopsis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer Verlag, 1990, p.330-41.
- FREY, C.F. - Pancreatic pseudocyst: operative strategy. **Ann. Surg.**, 188:652-8, 1978.
- FREY, C.F. - Why and when to drain the pancreatic duct system. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.415-25.
- FREY, C.F.; MAMORU, S.; ISAJI, S. - Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum. **World J. Surg.**, 14:59-69, 1990.
- GIRWOOD, A.H.; BORNMAN, P.C.; MARKS, I.N. - Ductal morphology and pain in chronic alcohol-induced pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer Verlag, 1990, p.218-20.

- GLASBRENNER, B.; MALFERTHEINER, P.; DISTSCHUNEIT, H. - Diabetes mellitus in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DISTSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.358-67.
- GO, V.W.L. - Etiology and epidemiology of pancreatitis in the United States. In: BRADLEY III, E.L., ed. **Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy**. New York, Raven Press, 1994, p.235-9.
- GREGG, J.A.; CARR-LOCKE, D.L.; GALLAGHER, M.M. - Importance of common bile duct stricture associated with chronic pancreatitis. **Am. J. Surg.**, **141**:199-203, 1981.
- GRENDALL, J.H. & CELLO, J.P. - Chronic pancreatitis. In: SLEISENGER, M.H. & FORDTRAN, J. S. **Gastrointestinal Disease**. 3^a.ed. Philadelphia, Saunders, 1992, p.1654-81.
- GRIMM, H.; MEYER, W.H.; NAM, V.CH.; SOEHENDRA, N. - New modalities for treating chronic pancreatitis. **Endoscopy**, **21**:70-4, 1989.
- GUARITA, D.R.; COELHO, M.E.P.; MOTT, C.B.; BETTARELLO, A. - Pancreatites crônicas: Características clínicas, complicações e associação com outras afecções. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, **44**:221-6, 1989a.
- GUARITA, D.R.; MOTT, C.B.; CERRI, G.G.; BETTARELLO, A. - Regressão espontânea de cistos pancreáticos em portadores de pancreatite crônica. **Rev. Hosp. Fac. Med. S. Paulo**, **44**:227-31, 1989b.

- GULLO, L. - Value and clinical role of intubation tests in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.287-90.
- GULLO, L.; COSTA, P.L.; LABÒ, G. - Chronic pancreatitis in Italy. A etiological, clinical and histological observations based on 253 cases. **Rendic. Gastroenterol.**, 9:97-104, 1977.
- GULLO, L.; BARBARA, L.; LABÒ, G. - Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. **Gastroenterology**, 95:1063-8, 1988.
- HARPER, P.C.; GAMELLI, R.L.; KAYE, M.D. - Recurrent hemorrhage into the pancreatic duct from a splenic artery aneurysms. **Gastroenterology**, 87:417-9, 1984.
- HAYAKAWA, T.; KONDO, T.; SHIBATA, T.; SUGIMOTO, Y.; KITAGAWA, M. - Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, 34:33-8, 1989.
- HEPTNER, G.; DOMSCHKE, S.; DOMSCHKE, W. - Exocrine pancreatic function after gastrectomy. Specificity of indirect tests. **Gastroenterology**, 97:147-53, 1989.
- HUIBREGTSE, K.& SMITS, M.E. - Endoscopic management of disease of the pancreas. **Am. J. Gastroenterol.**, 89:S66-S77, 1994.
- IGLEHART, J.D.; MANSBACK, C.; POSTLETHWAIT, R.; ROBERTS, J.R.L.; RUTH, W. Pancreaticobronchial fistula. **Gastroenterology**, 90:759-63, 1986.

IHSE, I. & LANKISH, P.G. - Treatment of chronic pancreatitis - current status. **Acta Chir. Scand.**, 154:553-8, 1988.

JAAKKOLA, M. & NORDBACK, I. - Pancreatitis in Finland between 1970-1989. **Gut**, 34:1255-60, 1993.

JAAKKOLA, M.; SILLANAUKEE, P.; LÖF, K.; KOIVULA, T.; NORDBACK, I. - Amount of alcohol is an important determinant of the severity of acute alcoholic pancreatitis. **Surgery**, 115:31-8, 1994.

JOHNSON, C.D. & HOSKING, S. - National statistics for diet, alcohol consumption and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960-88. **Gut**, 32:1401-5, 1991.

KALTHOFF, L.; LAYER, P.; CLAIN, J.E.; DI MAGNO, E.P. The course of alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, 29: 953-7, 1984.

KAMER, J.H. van de; BOKKEL HUININK, H. ten; WEYERS, H.A. - Rapid method for the determination of fat in feces. **J. Bio. Chem.**, 177:347-55, 1949.

KARANJIA, N.D. & REBER, H.A. - The cause and management of the pain of chronic pancreatitis. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, 19:895-904, 1990.

KAUFMAN, J.A.; WALTMAN, A.C.; FERNANDEZ-DEL CASTILHO, C. - Pancreatic hemorrhage. In: PITT, H.A.; CARR-LOCKE, D.L.; FERRUCCI, J.T. **Hepatobiliary and Pancreatic Disease. The Team Approach to Management.** Boston, Little, Brown and Company, 1995, p.377-86.

- KLÖPPEL, G. & MAILLET, B. - Chronic Pancreatitis: Evolution of the Disease. **Hepato-gastroenterol.**, **38**:408-12, 1991.
- KLÖPPEL, G. & MAILLET, B. - Pseudocysts in chronic pancreatitis: A morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata. **Pancreas**, **6**:266-74, 1991.
- KOZAREK, R.A.; BALL, T.J.; PATTERSON, D.J. - Endoscopic approach to pancreatic duct calculi and obstructive pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, **87**:600-3, 1992.
- LANKISCH, P.; OTTO, J.; BRAUNEIS, J.; HILGERS, R.; LEMBCKE, B. - Detection of pancreatic steatorrhea by oral pancreatic function tests. **Dig. Dis. Sci.**, **33**:1233-1236, 1988.
- LAYER, P.; BALZER, K.; GOEBELL, H. - Hereditary pancreatitis: presentation of another family. **Hepato-gastroenterol.**, **32**:31-33, 1985
- LAYER, P. & SINGER, M.V. - Non-alcohol-related etiologies in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.35-40.
- LEES, W.R. - Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. **Scand. J. Gastroenterol.**, **21**:123-9, 1986.
- LEGER, L.; LENRIOT, J.P.; LEMAIGRE, G. - Five to twenty year follow-up after surgery for chronic pancreatitis in 148 patients. **Ann. Surg.**, **180**:5-191, 1974.

- LEHMAN, G.A.; SHERMAN, S.; HAWES, R.H. - Endoscopic management of recurrent and chronic pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 30 (S208):81-9, 1995.
- LESUR, G.; LEVY, P.; FLEJOU, J.F.; BELGHITI, J.; FEKETE, F.; BERNADES, P. - Factors predictive of liver histopathological appearance in chronic alcoholic pancreatitis with common bile duct stenosis and increased serum alkaline phosphatase. **Hepatology**, 18:1078-81, 1993.
- LEVY, P.; MILAN, C.; PIGNON, J.P.; BAETZ, A.; BERNADES, P. - Mortality factors associated with chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, 96:1165-72, 1989.
- LIGUORY, C. & SAHEL, J. Alcohol and chronic pancreatitis in France. - **Endoscopia Digestiva (Japan)**, 4:365-70, 1992.
- LONGDSTRETH, G.F.; NEWCOMMER, A.D.; GREEN, P.A. - Extrahepatic portal hypertension caused by chronic pancreatitis. **Ann. Intern. Med.**, 75:903-8, 1971.
- LOWENFELS, A.B.; MAISONNEUVE, P.; CAVALLINI, G.; AMMANN, R.W.; LANKISCH, P.G.; ANDERSEN, J.R.; DIMAGNO, E.P.; ANDRÉN-SANDBERG, A.; DOMELLOF, L.; INTERNATIONAL PANCREATITIS STUDY GROUP - Prognosis of chronic pancreatitis: An international multicenter study. **Am. J. Gastroenterol.**, 89:1467-71, 1994.

- MACHADO, M.C.C.; CUNHA, J.E.M.; BACCHELLA, T.; MOTT, C.B.; BOVE, P.; BETTARELLO, A.; RAIA, A. - Tratamento cirúrgico da pancreatite crônica (experiência em 81 casos). **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, 32:267-79, 1977.
- MACHADO, M.C.C.; CUNHA, J.E.M.; BACCHELLA, T.; PENTEADO, S.; JUKEMURA, J.; MOTT, C.B.; PINOTTI, H.W. - Tratamento cirúrgico da ascite e do derrame pleural em pacientes com pancreatite crônica. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, 44:237-43, 1989.
- MADSEN, P. & WINKLER, K. The intraductal pancreatic pressure in chronic obstructive pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 17:553-4, 1982.
- MAIER, W. - Magnetic resonance imaging and computed tomography in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.309-18.
- MALBERGIER, A.; BRASILIANO, S.; BETTARELLO, S.V. - O alcoolismo na prática clínica. **Rev. Bras. Clín. Terap.**, 21:446-56, 1992.
- MALFERTHEINER, P.; BÜCHLER, M.; STANESCU, A.; DITSCHUNEIT, H. - Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis. **Hepato-gastroenterol.**, 33:110-4, 1986.
- MALFERTHEINER, P.; BÜCHLER, M.; STANESCU, A.; DITSCHUNEIT, H. - Pancreatic morphology and function in relationship to pain in chronic pancreatitis. **Int. J. Pancreatol.**, 1:59-66, 1987.

- MALFERTHEINER, P.; DOMÍNGUEZ-MUÑOZ, J.E.; BÜCHLER, M.W. - Chronic pancreatitis: Management of pain. **Digestion**, **55**:29-34, 1994.
- MARKS, I. N. - Alcohol, the alimentary tract and pancreas: Facts and controversies. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Springer, Heidelberg, 1990. p.26-34.
- MARKS, I.N.; BANKS, S.; CAREY, L.C.; COOPERMAN, M. - Chronic pancreatitis. In: BERK, J.F.; ed. **Bockus' Gastroenterology**, 4^a .ed. Philadelphia: Saunders, 1985. p. 4020-40.
- MARKS, I.N.; BANKS, S.; LOUW, J.H. - Peptic ulceration and gastrointestinal bleeding in pancreatitis. **Gut**, **8**:253-9, 1967.
- MARKS, W.M.; FILLY, R.A.; CALLEN, P.W. - Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. **Radiology**, **137**:475-9, 1980.
- MCDERMOTT, W.V. - Portal hypertension secondary to pancreatic disease. **Ann. Surg.**, **152**:147-50, 1960.
- MEZEY, E.C.; KOLMAN, C.J.; DIEHL, A.M.; MITCHELL, M.C.; HERLANG, H.E. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholim. **Am. J. Clin. Nutr.**, **48**:148-51, 1988.
- MILLER, T.A.; LINDENAUER, S.M.; FREY, C.F.; STANLEY, J.C. - Pancreatic abscess. **Arch. Surg.**, **108**:545-7, 1974.

- MITCHELL, C.J.; LINTOTT, D.J.; RUDDELL, W.S.J. - Clinical relevance of an unfused pancreatic duct system. **Gut**, **20**:1066-71, 1979.
- MIYAKE, H.; HARADA, H.; KUNICHIKA, K.; OCHI, K.; KIMURA, I. - Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. **Pancreas**, **4**:378-85, 1987.
- MIYAKE, H.; HARADA, H.; OCHI, K.; KUNICHIKA, K.; TANAKA, J.; KIMURA, I. - Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, **34**:449-55, 1989.
- MOOSSA, A.R. - Surgical treatment of chronic pancreatitis: an overview. **Br. J. Surg.**, **74**:661-7, 1987.
- MOTT, C.B.; COELHO, M.E.P.E.; GUARITA, D.R. - Pancreatitis Crônica. In: RICHIA, R.V.R.; HUMBERT, F.R.; AGUILA, G.C.; PINILLA, E. **Pancreatitis Aguda y Crónica**. Costa Rica, Litografia e Imprenta LIL, 1992, p.207-31.
- MOTT, G.B.; GUARITA, D.R.; MACHADO, M.C.C. - Cistos. In: DANI, R. & CASTRO, L.P. **Gastroenterologia Clínica**, 3^a. ed. Guanabara Koogan, 1993, p.1334-42.
- MOTT, C.B.; GUARITA, D.R.; COELHO, M.E.P.; CUNHA, J.E.M.; MACHADO, M.C.C.; BETTARELLO, A. - Etiologia das pancreatites crônicas em São Paulo: Estudo de 407 casos. **Rev. Hosp. Fac. Med. S. Paulo**, **44**:214-20, 1989.
- MULLINS, R.J.; MALANGONI, M.A.; BERGAMINI, T.M.; CASEY, J.M.; RICHARDSON, D. - Controversies in the management of pancreatic pseudocysts. **Am. J. Surg.**, **155**:165-72, 1988.

NAKANISHI, K.; KOBAYASHI, T.; MIYASHITA, H.; OKUDO, M.; SUGIMOTO, T.; MURASE, T.; HASHIMOTO, M.; FUKUCHI, S.; KOSAKA, K. - Exocrine pancreatic ductograms in insulin-dependent diabetes mellitus. **Am. J. Gastroenterol.**, 89: 762-6, 1994.

NATIONAL DIABETES DATA GROUP: - Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose tolerance. **Diabetes**, 28:1039-42, 1979.

NEALON, W.H. & THOMPSON, J.C. - Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. **Ann. Surg.**, 5:458-68, 1993.

NELSON, W.H.; TOWNSEND, C.M.; THOMPSON, J.C. - Operative drainage of the pancreatic duct delay functional impairment in patients with chronic pancreatitis. **Ann. Surg.**, 208:321-9, 1988.

NEOPTOLEMOS, J.P. & WINSLET, M.C. - Pancreatic ascites. in: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.269-79.

NEVES, M.M. - Pancreatites. **Rev. Bras. Clín. Terap.**, 18:392-404, 1989.

NEVES, M.M.; BORGES, D.R. & VILLELA, M.P. Concentração de etanol em bebidas alcoólicas mais consumidas no Brasil. **GED**, 8:17-20, 1989.

NIEDERAU, C. - Free radical science: The long road from basic science to clinical medicine. **Hepato-gastroenterol.**, 41:308, 1994.

- NIEDERAU, C. & GRENDALL, J.H. - Diagnosis of chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, **88**:1974-1995, 1985.
- NOGUEIRA, C.E.D.; DANI, R.; BRANDÃO, H.S.; SARLES, H. - Pancretite crônica. In: DANI, R. & CASTRO, L.P. **Gastroenterologia Clínica**, 3^a.ed. Guanabara Koogan, 1993, p.1668-77.
- OKAZAKI, K.; YAMAMOTO, Y.; KAGIYAMA, S. - Pressure of papillary sphincter zone and pancreatic main duct in patients with chronic pancreatitis in the early stages. **Scand. J. Gastroenterol.**, **23**:501-7, 1988.
- OKTEDALEN, O.; NYGAARD, K.; OSNES, M. - Somatostatin in the treatment of pancreatic ascites. **Gastroenterology**, **99**:1520-1, 1990.
- OTTE, M. & HEUFELDER, A. - Modern treatment of exocrine pancreatic insufficiency. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.350-3.
- PAREKH, D. & SEGAL, I. - Pancreatic ascites and effusion: Risk factors for failure of conservative therapy and the role of octreotide. **Arch. Surg.**, **127**:707-12, 1992.
- PEDERSEN, N.T.; ANDERSEN, B.N.; PEDERSEN, G.; WORNING, H. - Chronic pancreatitis in Copenhagen. **Scand. J. Gastroenterol.**, **17**:925-31, 1982.
- PEREIRA-LIMA, L.; L.; KALIL, A.N.; ETCHEGOYEN, R. - Derrames cavitários pancreáticos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, **15**:317-20, 1988.

- PETROZZA, J.A.; DUTTA, S.K.; LATHAM, P.S.; IBER, F.L.; GADACZ, T.R. -
Prevalence and natural history of distal common bile duct stenosis in alcoholic
pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, 29:890-5, 1984.
- PITCHUMONI, C.S. - Special problems of tropical pancreatitis.
Clin. Gastroenterol., 13: 941-4, 1984.
- PITCHUMONI, C.S. & MONHAN, A.T. - Pancreatic stones. **Gastroenterol. Clin.
North Am.**, 19:873-93, 1990.
- POTTMEYER, E.W.; FREY, C.F.; MATSUNO, S. - Pancreaticopleural fistulas.
Arch. Surg., 122:648-54, 1987.
- POUR, P.M. - Is there a link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer?
In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic
Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.106-12.
- PRINZ, R.A. - Pseudocyst drainage in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.;
BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic
Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.426-32.
- RATTNER, D.W. & WARSHAW, A.L. - Venous, biliary and duodenal obstruction
in chronic pancreatitis. **Hepato-gastroenterol.**, 37:301-4, 1990.
- REBER, H.A. - Complication in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.;
BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H. & MALFERTHEINER, P. **Chronic
Pancreatitis**. Berlin, Springer- Verlag, 1990, p.253-5.

- REIMER JENSEN, A.; MATZEN, P.; MALCHOW-MOLLER, A.;
CHRISTOFFERSEN, I.; THE COPENHAGEN PANCREATITIS GROUP. -
Pattern of pain, duct morphology, and pancreatic function in chronic
pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 19:334-8, 1984.
- RENNER, I.G.; SAVAGE, W.T.; STACE, N.H.; PANTOJA, J.L.; SCHULTHEIS,
W.M.; PETERS, R.L. - Pancreatitis associated with alcoholic liver disease: A
review of 1022 autopsy cases. **Dig. Dis. Sci.**, 29:593-9, 1984.
- RIBET, A.; MOREAU, J.; VALENZUELA, J.E. - Chronic pancreatitis. In:
VALENZUELA, J.E.; REBER, H.A.; RIBET, A. **Medical and Surgical
Diseases of the Pancreas**. New York, Igaku-Shoin, 1991, p.99-112.
- RICHTER, J.M. Association of pancreas divisum and pancreatitis, and its treatment
by sphincteroplasty of the accessory ampulla. **Gastroenterology**, 81:1104-10,
1981.
- ROBERTS, I. M. - Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic
insufficiency. **Pancreas**, 4:496-503, 1989.
- ROBLES-DÍAZ, G.; VARGAS, F.; USCANGA, L.; FERNÁNDEZ-DEL
CASTILLO, C. - Chronic pancreatitis in Mexico City. **Pancreas**, 4:479-83,
1990.
- SAHEL, J.; CROS, R.C.; BOURRY, J.; SARLES, H. - Clinicopathological
conditions associated with pancreas divisum. **Digestion**, 23:1-8, 1982.

- SAHEL, J.; CROS, R.C.; DURBEC, J.P.; SARLES, H.; BANK, S.; MARKS, I.N.; BETTARELLO, A.; DUARTE, I.; GUARITA, D.; MACHADO, M.; MOTT, C.; DANI, R.; NOGUEIRA, C.; GULLO, L.; PRIORI, P. - Multicenter pathological study of chronic pancreatitis. Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. **Pancreas**, 6:471-7, 1986.
- SALMERON, M.; DEBURE, A.; RAMBAUD, J.C. - Colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle et malabsorption. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, 6:788-99, 1982.
- SARFEH, I.J.; JULER, G.L.; STEMMER, E.A.; MASON, G.R. - Results of surgical management of hemorrhagic gastritis in patients with gastroesophageal varices. **Surg. Gynecol. & Obstet.**, 155:167-70, 1982.
- SARLES, H. - Chronic calcifying pancreatitis. **Gastroenterology**, 66:604-6, 1974.
- SARLES, H. - Chronic calcifying pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, 20:651-9, 1985.
- SARLES, H. - Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, 31:91-107S, 1986.
- SARLES, H. - An international survey on nutrition and pancreatitis. **Digestion**, 9:389-403, 1973.
- SARLES, H. - Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis. **Ann. Rev. Med.**, 40:453-455, 1989.

- SARLES, H.; ADLER, G.; DANI, R.; FREY, C.; GULLO, L.; HARADA, H.; MARTIN, E.; NOROHNA, M.; SCURO, L.A. - The pancreatitis classification of MARSEILLES - ROME 1988. **Scand. J. Gastroenterol.**, 24:641-42, 1989.
- SARLES, H.; BERNARD, J.P.; GULLO, L. - Pathogenesis of chronic pancreatitis. **Gut**, 31: 629-32, 1990a.
- SARLES, H.; CROS, R.C.; BIDART, J.M.; THE INTERNATIONAL GROUP FOR STUDY OF PANCREATIC DISEASES - Multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. **Digestion**, 19:110-25, 1979.
- SARLES, H.; DAGORN, J.C.; GIORGI, D.; BERNARD, J.P. - Renaming pancreatic stone protein lithostathine. **Gastroenterology**, 99:900-1, 1990b.
- SARLES, H. & SAHEL, J. - Cholestasis and lesions of the biliary tract in chronic pancreatitis. **Gut**, 19:851-7, 1978.
- SCHAPIRO, R.H. & WARSHAW, A.L. - Pancreas divisum. In: PITT, H.A.; CARR-LOCKE, D.L.; FERRUCCI, J.T. **Hepatobiliary and Pancreatic Disease. The Team Approach to Management**. Boston, Little, Brown and Company, 1995, p.387-94.
- SCHULTE, W.J.; LAPORTA, A.J.; CONDON, R.E.; UNGER, G.F.; GEENEN, J.E.; DECOSSE, J.J. - Chronic pancreatitis: A cause of biliary stricture. **Surgery**, 82:303-9, 1977.
- SCHULZ, H.U. & NIEDERAU, C. - Oxidative stress-induced changes in pancreatic acinar cells: Insights from in vitro studies. **Hepato-gastroenterol.**, 41:309-12, 1994.

- SCOTT, J.; SUMMERFIELD, J.A.; ELIAS, E.; DICK, R.; SHERLOCK, S. - Chronic pancreatitis: a cause of cholestasis. **Gut**, **18**:196-201, 1977.
- SJÖGERG, R.J. & KIDD, G.S. - Pancreatic diabetes mellitus. **Diabetes Care**, **12**:715-24, 1989.
- SNAPE JR., W.J.; LONG, W.B.; TROTMAN, B.W.; MARIN, G.A.; CZALA, A.J. - Marked alkaline phosphatase elevation with partial common bile duct obstruction due to calcific pancreatitis. **Gastroenterology**, **70**:70-3, 1976.
- STAHL, T.J.; ALLEN, M.O.C.; ANSEL, H.J.; VENNES, J.A. - Partial biliary obstruction caused by chronic pancreatitis. A appraisal of indications for surgical biliary drainage. **Ann. Surg.**, **207**:26-32, 1988.
- STASIEWICZ, J., ADLER, M.; DELCOURT, A. - Pancreatic and gastrointestinal hormones in chronic pancreatitis. **Hepato-gastroenterol.**, **27**:152-55, 1980.
- STEER, M.L. - Classification and pathogenesis of pancreatitis. **Surg. Clin. North Am.**, **69**:467-80, 1989.
- STEER, M.L. - Pancreas divisum and pancreatitis: Implications and rationale for treatment. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.245-50.
- SUGAWA, C.; WALT, A.J.; NUNEZ, D.C.; MASUYAMA, H. - Pancreas divisum: is it a normal anatomic variant?. **Am. J. Surg.**, **153**:62-7, 1987.

- TANAKA, T.; ICHIBA, Y.; MIURA, Y.; ITOH, H.; DOHI, K. - Pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, **85**:1536-7, 1990.
- TANAKA, T.; ICHIBA, Y.; MIURA, Y.; ITOH, H.; DOHI, K. - Pathogenesis of chronic pancreatitis. **Am. J. Gastroenterol.**, **88**:321-2, 1993.
- THOMAS, P.G.; AUGUSTINE, P.; RAMESH, H.; RANGABASHYAM, N. - Observations and surgical management of tropical pancreatitis in Kerala and Southern India. **World J. Surg.**, **14**:32-42, 1990.
- TOSKES, P.P. - Medical management of chronic pancreatitis. - **Scand. J. Gastroenterol.**, **30**:74-80, 1995.
- TYTGAT, K.M.A.J.; TYTGAT, G.N.J.; LYGIDAKIS, N.J. - Chronic pancreatitis. **Hepato-gastroenterol.**, **37**:271-3, 1990.
- TWERSKY, Y. & BANK, S. - Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, **18**:543-65, 1989.
- USCANGA, L.; ROBLES-DÍAS, G.; SARLES, H. - Nutricional data and etiology of chronic pancreatitis in Mexico. **Dig. Dis. Sci.**, **30**:110-3, 1985.
- WARSHAW, A.L. - Indications for surgical treatment in chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Berlin, Springer-Verlag, 1990, p.395-99.
- WARSHAW, A.L.; GONGLIANG, J.; OTTINGER, L.W. - Recognition and clinical implications of mesenteric and portal vein obstruction in chronic pancreatitis. **Arch. Surg.**, **122**:410-5, 1987.

WEAVER, D.W.; WATT, A.J.; SUGAWA, C.; BOWAN, D.L. - A continuing appraisal of pancreatic ascites. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 154:845-8, 1982.

WISLOFF, F.; JAKOBSEN, J.; OSNES, M. - Stenosis of the common bile duct in chronic pancreatitis. **Br. J. Surg.**, 69:52-4, 1982.

WORNING, H. - Incidence e prevalence of chronic pancreatitis. In: BEGER, H.G.; BÜCHLER, M.; DITSCHUNEIT, H.; MALFERTHEINER, P. **Chronic Pancreatitis**. Springer, Heidelberg, 1990. p.8-14.