

CONSIDERAÇÕES SOBRE A PATOGENIA DA PANCREATITE CRÓNICA ALCOÓLICA (ESTADO ACTUAL DO PROBLEMA)

O. BORDALO, D. A. DREILING e M. NORONHA

Unidade de Pancreatologia do Serviço de Medicina 3 do Hospital de Santa Maria. Lisboa.

RESUMO

Os autores descrevem os estudos morfológicos em alcoólicos crónicos com e sem pancreatite efectuados em microscopia óptica e electrónica em biopsias cirúrgicas do pâncreas. Os resultados destes estudos revelaram a presença de degenerescência gorda das células acinosas bem como alterações ultraestruturais semelhantes às que foram observadas na pancreatite crónica e no fígado do alcoólico. Com base nestes dados os autores concluíram que uma hipótese tóxico-metabólica é mais adequada para interpretar a patogenia da pancreatopatia alcoólica do que a clássica hipótese dos *Grandes Ductos* e suas modificações, as teorias dos *Pequenos Ductos*.

SUMMARY

A present view on the pathogeny of chronic alcoholic pancreatitis

Pancreatic morphology of chronic alcoholics with and without pancreatitis was studied on surgical biopsy specimens in light and electronmicroscopy. Fat degeneration of acinar cells and ultrastructural changes similar to those observed in chronic alcoholic liver disease was observed. Based on these data the authors concluded that a toxic-metabolic hypothesis to interpret the pathogenetic mechanisms of chronic alcoholic pancreatitis is more consistent than the classic *Big Duct* hypothesis and its modifications, the *Small Duct* theories.

A história do alcoolismo é tão antiga como a do próprio homem: rituais religiosos, formalismos oficiais e as *orgias*, mais tardias na evolução da história, conduziram ao uso, por vezes imoderado, de bebidas alcoólicas. Todavia, devido à sua maior difusão e intensidade, o alcoolismo tornou-se um mal social, com óbvias repercussões sócio-económicas.

Em Portugal, com uma população de cerca de 10 000 000 de habitantes, o número de alcoólicos atinge aproximadamente 500 000. Ao meditarmos sobre as implicações sociais que daí advêm temos, forçosamente, que considerar o alcoolismo como um flagelo nacional com todas as suas graves consequências.¹

O etanol, é, essencialmente, um composto exógeno, absorvido através do tubo digestivo: cerca de 30% da quantidade ingerida é imediatamente absorvida no estômago; o remanescente atravessa, lentamente, a mucosa intestinal acompanhando o processo digestivo. Aproximadamente 70% de álcool ingerido é metabolizado no fígado e a restante quantidade é eliminada através do rim e do pulmão

(Fig. 1). O débito de depuração (Fig. 2) do etanol do sangue, pelo fígado, é de 1,6 m Moles/min. e corresponde à depuração de cerca de 160 g de etanol em 24 h num homem de 70 kg. Em relação ao que se verifica nos outros órgãos, onde a quantidade eliminada oscila à volta de 0,4 mMoles/min., verificamos ser aquela consideravelmente superior, o que evidencia a responsabilidade do fígado, e também a sua especificidade, no metabolismo do etanol.²

Para além dos graves problemas psiquiátricos que comporta, o efeito do álcool é especialmente proeminente no Aparelho Digestivo, onde pode afectar o *Estômago*, causar alterações da *absorção*, motivar *inflamação pancreática*, e determinar *patologia hepática*, de diferentes tipos e graus sendo a cirrose o estágio terminal e a sua expressão clínica mais frequente. Contudo, o álcool tanto pode lesar o fígado como o pâncreas, isolada ou simultaneamente.³ Todavia, do ponto de vista clínico estes órgãos excluem-se mutuamente, i.e., em doentes com cirrose manifesta não existe evidência clínica de pancreatite e, inversamente, em doentes com pancreatite crónica o fígado está poupado.

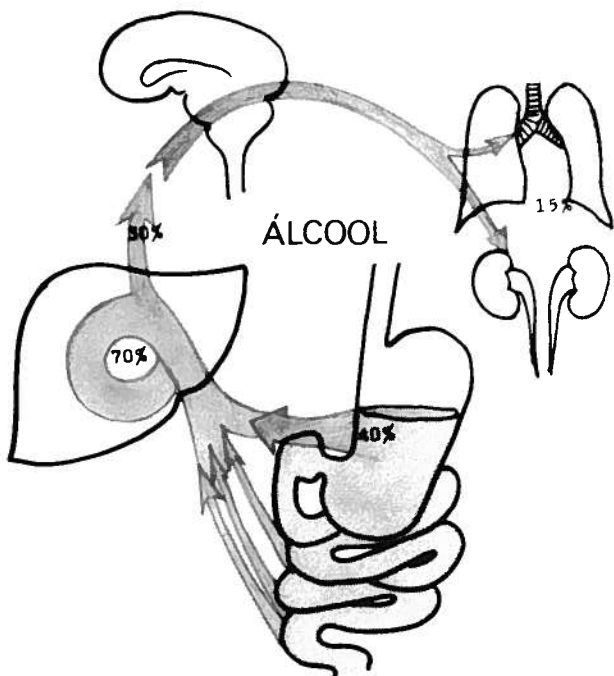


Figura 1: Representação esquemática das vias de absorção, circulação e eliminação do álcool ingerido.

Os fisiopatologistas, desde os anos cinquenta, tentam exaustivamente investigar e esclarecer os mecanismos patogénicos da doença alcoólica do pâncreas. A secretina (Fig. 3), hormona produzida pelas células S do duodeno, exerce a sua acção, através dos respectivos receptores, nas células

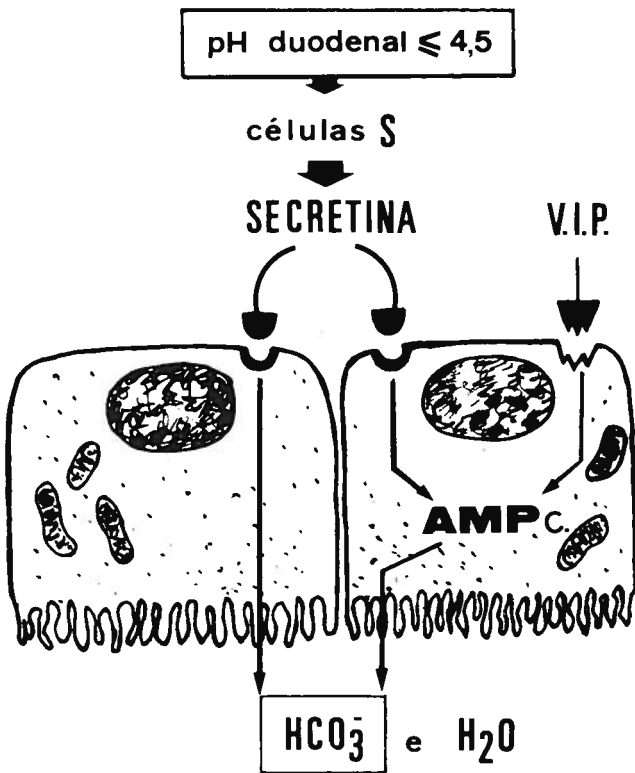
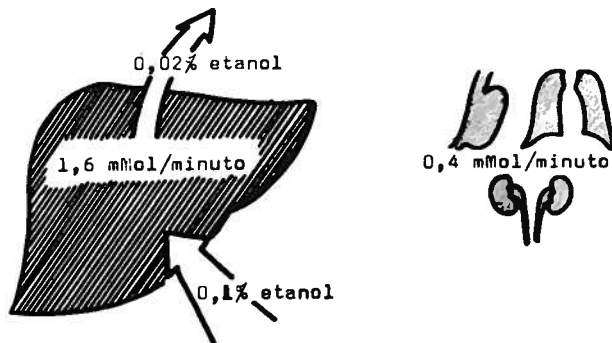


Figura 3: Representação esquemática dos mecanismos de acção dos estímulos da secreção hidro-electrónica da célula ductular do pâncreas.



DÉBITO DE DEPURAÇÃO DO ETANOL DO SANGUE

Figura 2: Débito de depuração do etanol do sangue.

ductulares do canalículo intercalar, promovendo um aumento da secreção de bicarbonatos. A teoria dos Grandes Ductos⁴ tenta explicar as crises agudas de pancreatite alcoólica através da hipersecreção pancreática, provocada pela possível hiperacidez gástrica álcool-induzida, que por sua vez é estimulante da secretina. Esta hipótese não pode ser completamente aceite.

As teorias dos Pequenos Ductos, baseadas em investigações mais recentes, tentam explicar de forma mais convincente a patogenia da pancreatite crónica alcoólica. E, assim, de acordo com a Escola de Marselha,⁵ conhecendo-se a acção do Vago e da CCK-PZ (Fig. 4) através dos respectivos receptores, sobre a célula acinosa, promovendo um aumento da síntese e da excreção enzimáticas, a hipersecreção proteica álcool-induzida, por estimulação vagal ou hormonal, estaria na origem da patogenia do processo. Os precipitados proteicos poderiam causar obstrução e, secundariamente, calcificar.

As escolas de Nova Iorque⁶ e de Lisboa⁷ atribuem à hipersecreção hidroelectrolítica a responsabilidade pela instalação do processo: os ductos intercalares são o local da for-

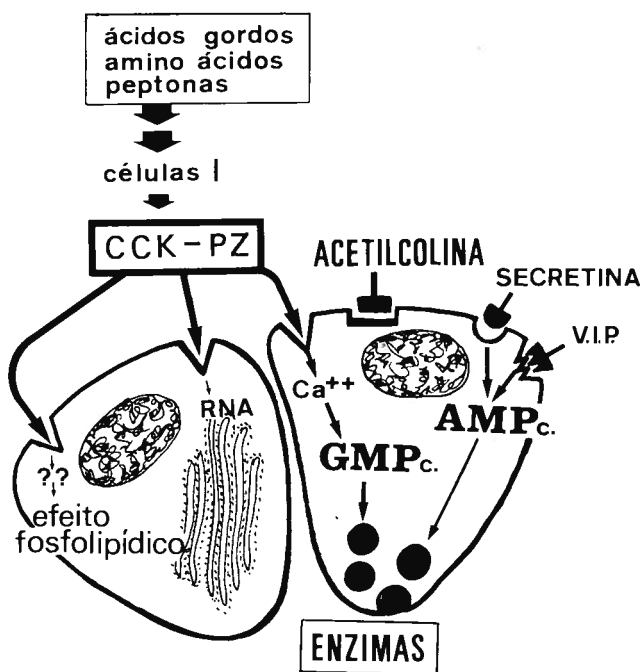


Figura 4: Representação esquemática dos mecanismos de acção dos estímulos da secreção enzimática das células acinosas do pâncreas.

QUADRO 1
FUNÇÃO PANCREÁTICA
 EM 50
ALCOÓLICOS CRÔNICOS SEM CIRROSE

NORMAL	58%
HIPERSECREÇÃO	35%
INSUFICIÊNCIA	7%

mação dos bicarbonatos, exigindo estes para a sua excreção quantidade equivalente de água; a agressão directa dos canaliculos, pelo álcool, conduz à sua multiplicação, hipertrofia e hiperplasia e, daí, à referida hipersecreção. A distorção canalicular, com estase intraductal e consequente rutura, pode constituir o *primum movens* da gênese da pancreatite.

Todavia, pensamos nós, que as teorias dos pequenos ductos não interpretam as fases iniciais do processo. Dentro dos padrões funcionais que encontramos no alcoolismo crônico (Quadro 1), a hipersecreção hidroelectrolítica foi, na realidade, a alteração funcional mais frequente. Contudo, nas nossas séries de alcoólicos crônicos assintomáticos, — indivíduos sem estigmas de doença pancreática e sem patologia hepática confirmada por biopsia — verificámos, mesmo em grandes bebedores, percentagens significativas de casos com função pancreática normal.³ Estes dados, associados a referências da literatura,^{8, 9} destacando as investigações de Edlund, ao demonstrar as semelhanças ultraestruturais entre o fígado e o pâncreas em ratos alcoolizados, com destaque para as inclusões lipídicas no citoplasma das células, quer hepáticas quer pancreáticas, conduziu-nos à formulação de uma nova hipótese patogénica na qual se defende que, à semelhança do fígado, o álcool pode induzir alterações da célula acinosa, as quais, constituindo uma lesão inicial, não possuem, nesta fase, qualquer expressão funcional significativa. A progressão destas lesões iniciais para os estádios mais avançados da doença, já com função alterada, dependeria quer da presença contínua do agressor, quer da ausência de factores de protecção.

A partir deste ponto o nosso objectivo consistia em demonstrar a degenerescência gorda e as eventuais alterações da ultraestrutura celular em alcoólicos crônicos sem pancreatite; correlacionar a extensão e gravidade destas lesões

QUADRO 2
INCIDÊNCIA DE GORDURA PANCREÁTICA
34 CASOS

ALCOÓLICOS CONTROLOS		
LIGEIRA	8 %	-
MODERADA	46 %	30 %
INTENSA	33 %	-
TOTAL	87%	30%
NORMAL	13 %	70 %

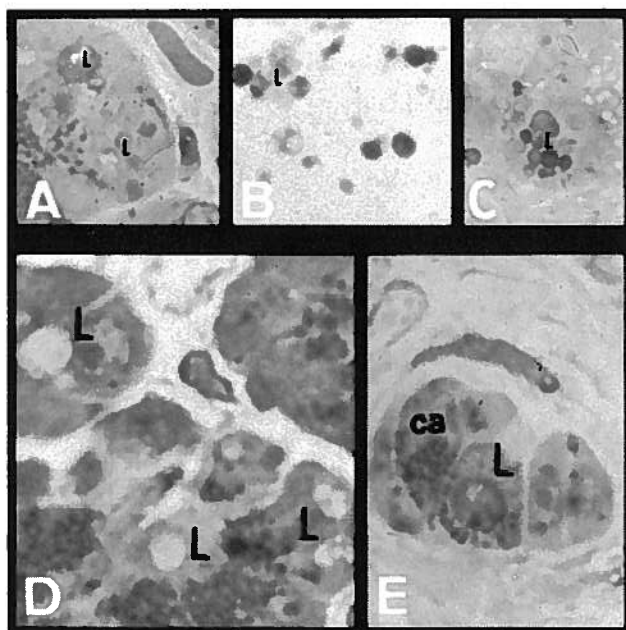


Figura 5: Cortes de 1 µ de Blocos de Epon (×100). A, B e C inclusões lipídicas nas células acinosas de pâncreas de alcoólicos crônicos sem pancreatite, corados pelo Azul de Toluidina A, «Oil Red» B e Sudan B C. D inclusões lipídicas nas células acinosas de pancreatite crônica alcoólica; E idem nas células acinosas remanescentes de pâncreas com avançada pancreatite crônica calcificante.

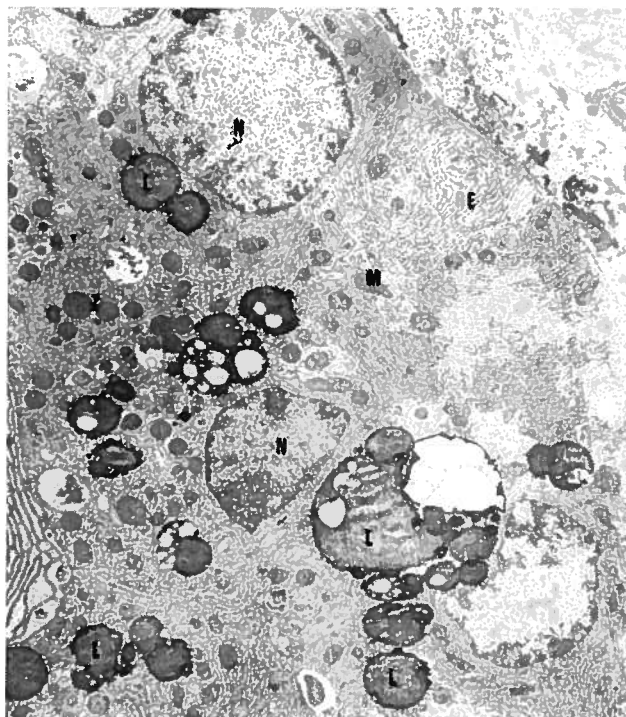
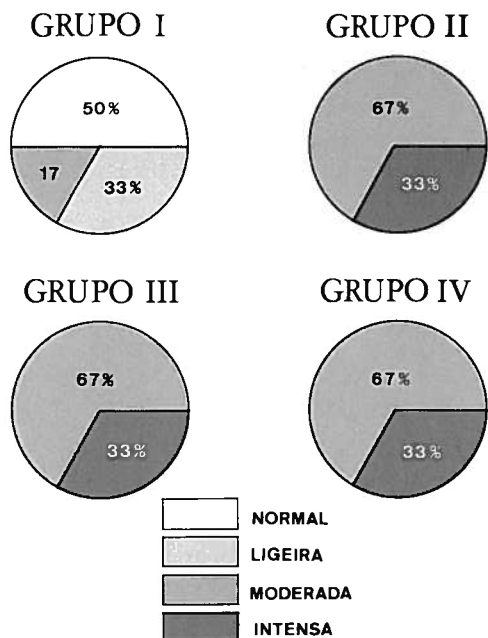


Figura 6: Pâncreas humano. Alcoólico crônico sem pancreatite. Microscopia electrónica (ampliação original ×4700) células acinosas. N núcleo; M mitocôndrias; RE reticulo endoplasmático rugoso; Z grânulos de zimogéneo; L gotas lipídicas.

INGESTÃO DIÁRIA DE ETANOL/QUANTIDADE DE GORDURA PANCREÁTICA



CASOS ESTUDADOS:

• ALCOÓLICOS (24)

INGESTÃO DIÁRIA:

- I — < 80 gr de etanol
- II — 80 - 160 " "
- III — 160 - 320 " "
- IV — > 320 " "

TEMPO DE CONSUMO > 10 ANOS

• NÃO ALCOÓLICOS (10)

com o grau de alcoolismo; e, ainda, para ajuizar sobre a evolução da pancreatopatia alcoólica, comparar as alterações presumivelmente encontradas com as que caracterizam as formas mais avançadas da pancreatite crónica.

De acordo com esta orientação, foram efectuados estudos morfológicos¹⁰ em zonas aparentemente normais do pâncreas, através de biopsias efectuadas em indivíduos alcoólicos submetidos a intervenção cirúrgica abdominal por situações clínicas não directamente relacionadas com o pâncreas.

As preparações histológicas para microscopia convencional revelaram apenas alguns traços de fibrose intersticial e, ocasionalmente, alguns vacúolos sobre cuja interpretação seria fácil especular.⁵

A aparência destes cortes não era de todo comparável com os aspectos obtidos em biopsias hepáticas efectuadas no mesmo doente, as quais evidenciavam a presença de esteatose. Contudo, já em cortes semifinos⁶ era evidente a presença de inclusões lipídicas de tamanhos variáveis, desde pequenas gotas até verdadeiros quistos gordos, corando pelo Azul de Toluidina e, também, pelo Oil Red¹¹ e Sudan B,¹² colorações específicas da gordura (Fig. 5).

Ao comparar os resultados obtidos no grupo de alcoólicos com o grupo controlo (Quadro 2), verificou-se que a incidência de gordura intracelular era significativamente superior no primeiro grupo: de 87% para 30%.

Do ponto de vista ultra estrutural (Fig. 6), as alterações localizavam-se fundamentalmente na célula acinosa, e consistiam na presença de inclusões lipídicas no citoplasma, aparentando triglicéridos, variáveis de tamanho, frequentemente agregadas perto do núcleo, imprimindo-lhes deformações.

Quanto mais numerosas as inclusões lipídicas menos abundantes os grânulos de zimogénico e maior a quantidade de pró-zimogénico. O retículo endoplasmático, dilatado, continha por vezes figuras tipo-mielina, exibindo as mitocôndrias formas aberrantes, sendo significativo o aumento do número de lisomas. O nosso primeiro propósito estava, assim, demonstrado.

No que respeita à correlação da extensão e gravidade das lesões com o grau de alcoolismo (Fig. 7-A e B), verificámos não existir uma relação dose/efeito, mas sim um limiar de toxicidade para o etanol — 80 gramas por dia — para além do qual a esteatose significativa se tornava evidente. Como base de interpretação recorreremos ao esquema de classificação por nós elaborado para a gordura pancreática (Quadro 3).

A comparação entre as alterações morfológicas do alcoólico crónico, sem pancreatite e as alterações observadas na pancreatite crónica alcoólica,¹³ pode sintetizar-se, em termos de histologia convencional, da seguinte forma: extensa fibrose intersticial, marcada atrofia acinosa, multiplicação e dilatação ductulares.

Este estudo incidiu sobre 5 doentes com pancreatite crónica alcoólica, com idades compreendidas entre os 31 e os 48 anos — média 40,5.

O padrão de alcoolismo era idêntico em todos os casos: ingestão superior a 200 g de etanol por dia e por período de tempo superior a 10 anos. Estes doentes foram submetidos a intervenção cirúrgica por dor pancreática intratável. A comparação, em cortes finos corados pelo azul de toluidina, entre estes dois grupos de alcoólicos crónicos, com e sem pancreatite, revelou identidade de lesões particularmente no que se refere à presença de gordura nas células acinosas remanescentes, onde eram bem patentes os sinais de degenerescência (Fig. 5). As diferenças eram óbvias no que respeita

Figura 7: A. Distribuição da gordura pancreática em relação com a gravidade do alcoolismo. B. Classificação dos casos estudados de acordo com a ingestão diária de etanol.

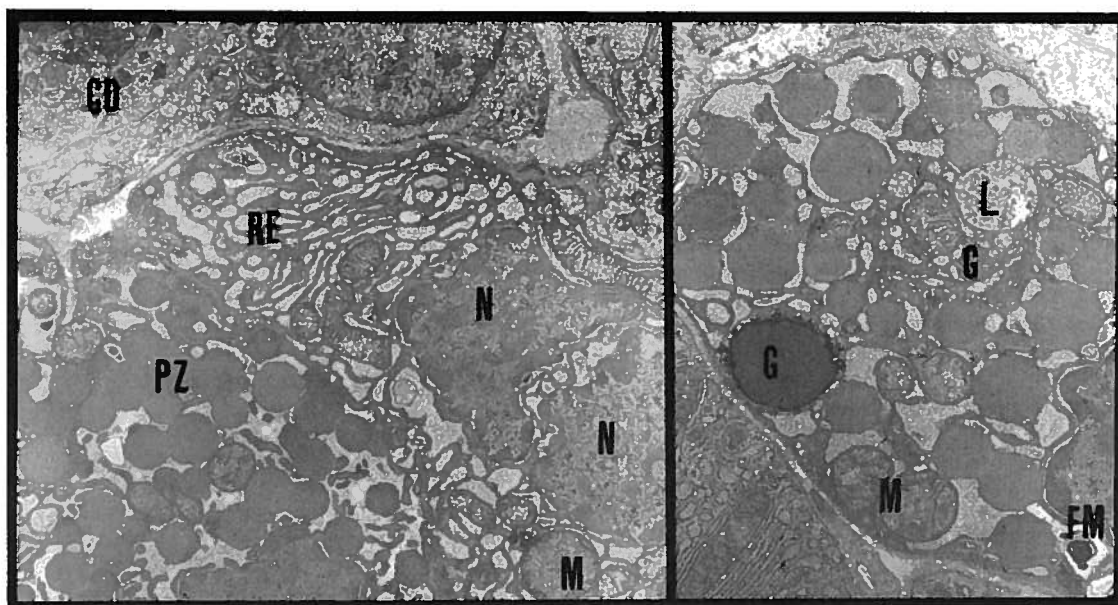


Figura 8: Microscopia electrónica de pâncreas com pancreatite crônica alcoólica. Células acinosas evidenciando: alterações nucleares (N); dilatação do retículo endoplasmático (RE); diminuição do número de grânulos de zimogênio e aumento dos grânulos de pró-zimogênio coalescentes (PZ); aumento das figuras lisomais (L); distorção das cristas mitocondriais (M); algumas inclusões lipídicas (G).

à fibrose, verificando-se extensas áreas de tecido fibroso, sobretudo nos casos de pancreatite crônica calcificante.

O estudo ultraestrutural, tanto das células acinosas como ductulares, revelou identidade de aspectos os quais se resumem na Figura 8.

A questão que agora se coloca diz respeito à patogenia das lesões pancreáticas no alcoolismo.

No fígado, a existência dos sistemas enzimáticos para a oxidação do etanol,¹⁴ os quais são supletórios na presença de excesso deste tóxico, asseguram a sua metabolização. Mas, quando isso não é exequível devido a ingestão abusiva, o excesso de valências ácidas conduz a alterações dos sistemas de oxi-redução e, daí, ao aumento dos ácidos gordos e à instalação do *fígado gordo* (Fig. 9).

A oxidação do excesso de etanol, ao entrarem em jogo os referidos mecanismos supletórios, conduz ao aumento do seu metabolito intermediário, o acetaldeído, que, por sua vez, induz alterações mitocondriais com redução da aldeído-desidrogenase, seu enzima catabólico. Será esta outra via metabólica para explicar a esteatose e a degenerescência do hepatócito.³

No que concerne ao pâncreas, a intensa dismorfia das mitocôndrias com desaparecimento das cristas mitocondriais que se observa no alcoolismo crônico, contribui, certamente, para a alteração dos seus sistemas enzimáticos, com fortes repercussões sobre a cadeia respiratória mitocondrial e sobre a acumulação de energia sob a forma de ATP.

A β -oxidação dos ácidos gordos estaria, assim, também alterada, com aumento da sua esterificação.

QUADRO 3

CLASSIFICAÇÃO DA ACUMULAÇÃO DE GORDURA NA CÉLULA PANCREÁTICA (C. SEMI-FINOS)

GORDURA INTRACELULAR	TAMANHO DAS GOTAS	CÉLULAS ATINGIDAS/CAMPO
LIGEIRA	PEQUENAS ($\pm 1\mu$)	< 30 %
MODERADA	PEQUENAS E MEDIAS ($\pm 4\mu$)	30 - 60 %
INTENSA	MEDIAS E QUISTOS	> 60 %

Teríamos de admitir, ainda, a diminuição da desidrogenase aldeídica com redução do catabolismo do acetaldeído.

A alteração do metabolismo dos lípidos e os efeitos tóxicos do acetaldeído quer sobre o sistema dos microtúbulos, quer sobre a mitocôndria e sobre outras estruturas celulares podem responsabilizar a via metabólica pela degenerescência gorda da célula pancreática e pela lesão das citomembranas que, por sua vez, alterando o delicado equilíbrio entre fosfolípidos e triglicéridos pode, também, contribuir para o depósito de lípidos no citoplasma.

A hipótese tóxico-metabólica para interpretar a patogénia da pancreatite crónica alcoólica está mais de acordo com a histopatologia sequencial que descrevemos do que com a clássica hipótese das *Grandes Ductos* e sua modificação, a hipótese de obstrução dos *Pequenos Ductos*. De resto, Somer, Pirola e cols.¹⁵ na base dos nossos achados, utilizando o rato como modelo experimental, atribuem, parcialmente, ao aumento da esterificação do colesterol a lesão alcoólica do pâncreas. Burton Altura,¹⁶ responsabiliza o etanol e o acetaldeído pela alteração dos lípidos constituintes das membranas e, também, pela significativa interferência na cadeia respiratória mitocondrial. Rubin¹⁷ afirma que o etanol, em combinação com toxinas membrano-activas, pode conduzir à necrose celular, mesmo em órgãos que não possuem funções específicas no metabolismo do mesmo.

Tudo leva a supor que a pancreatite é, pois, uma doença inflamatória parenquimatosa de causa tóxico-metabólica, que, em fases sequenciais da sua evolução comporta, obviamente, alterações da secreção exócrina, o que torna, para já, de difícil aceitação os argumentos da Escola de Marselha, com Sarles, que sugerem a pancreatite crónica alcoólica como doença secretora, comparando-a à urolitíase.

BIBLIOGRAFIA

- BORDALO, O., NORONHA, M., LAMY, J., NOBRE LEITÃO, C., MASCARENHAS, F. P., NETO, F., GERALDES, J., BAPTISTA, A.: Alguns aspectos da hepatopatia no alcoolismo crónico. I — Generalidades sobre o alcoolismo em Portugal. Rastreo da hepatopatia alcoólica. *Med. Universal*, 19 (1): 11, 1976.
- Metabolic Aspects of Alcoholism. Edit. by Charles S. Lieber. University Park Press, Baltimore, 1977.
- BORDALO, O., NORONHA, M., LAMY, J. e DREILING, D. A.: Standard and Augmented Secretin Testing in Chronic Pancreatic Alcoholic Disease. *Amer. J. Gastroent.*, 64 (2): 125, 1975.
- DREILING, D. A., RICHMAN, A., FRADKIN, H. F.: The role of alcohol in the etiology of acute pancreatitis. The effect of intravenous alcohol on the external secretion of the pancreas. *Gastroenterology*, 20: 636, 1952.
- SARLES, H.: Chronic calcifying pancreatitis — chronic alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 66: 604, 1974.
- Dreiling, D. A., Greenstein, A. J. e Bordalo, O.: Hypersecretory states of the pancreas. *Amer. J. Gastroent.*, 59: 505, 1973.
- BORDALO, O., BAPTISTA, A., NORONHA, M., LAMY, J. e DREILING, D. A.: Effects of ethanol on liver morphology and pancreatic function in chronic alcoholism. *Mt. Sinai J. Med.*, 41: 722, 1974.
- DARLE, N., EKHOLM, R. e EDLUND, Y.: Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long-term intake of ethanol. *Gastroenterology*, 58: 62, 1970.
- TASSO, G., e SARLES, H.: The interaction of ethanol, dietary lipids and protein on the rat pancreas. II. Ultrastructural study. *Digestion*, 4: 23, 1971.
- NORONHA, M., SALGADINHO, A., FERREIRA DE ALMEIDA, M. J., DREILING, D. A. e BORDALO, O.: Alcohol and Pancreas. I. Clinical Associations and Histopathology of Minimal Pancreatic Inflammation. *Amer. J. Gastroent.*, 76: 114, 1981.
- LILLIE, R. D.: Histopathologic technique and practical histochemistry New York, Mc Graw-Hill, 1954.
- EURENIUS, L. e JARSKAR, R.: A single method to demonstrate lipids in Epon-embedded ultrathin sections. *Stain Technol.*, 45: 129, 1970.
- NORONHA, M., BORDALO, O. e DREILING, D. A.: Alcohol and Pancreas. II. Pancreatic Morphology of Advanced Alcoholic Pancreatitis. *Amer. J. Gastroent.*, 76: 120, 1981.
- LIEBER, C. S.: Hepatic and Metabolic Effects of Alcohol (1966 to 1973). *Gastroenterology*, 65: 821, 1973.
- SOMER, J. B., THOMPSON, G. e PIROLA, R.: Influence of Ethanol on Pancreatic Lipid Metabolism. *Alcoholism*, IV (4): 341, 1980.
- ALTURA, B. M.: Cardiovascular Effects of Alcohol and Alcoholism. Symposium. *Federation Proc.*, 41: 2437, 1982.
- RUBIN, E.: Alcohol and the Heart: Theoretical considerations. *Federation Proc.*, 41: 2460, 1982.

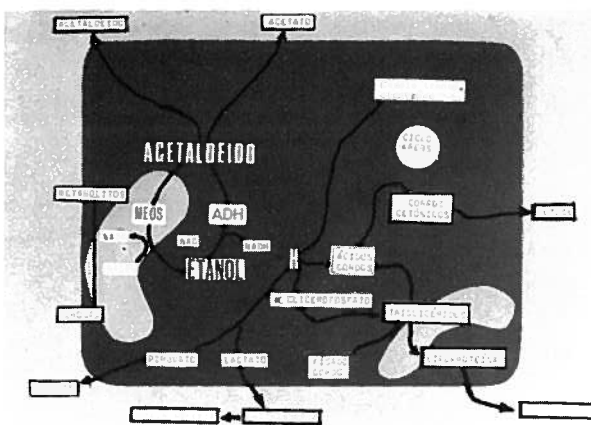


Figura 9: Representação esquemática das vias metabólicas do etanol no hepatócito (Adaptado de Lieber¹⁴).

A controvérsia vai persistir aguardando que a investigação, com a sua objectividade, reduza a especulação que se tem criado em torno do problema. E é o que, finalmente, hoje já se verifica.

Pedido de separatas: O. Bordalo
Unidade de Pancreatologia
Serviço de Medicina 3
Hospital de Santa Maria
1600 Lisboa - Portugal