

O PÂNCREAS NO ALCOÓLICO CRÓNICO

CARLOS SOFIA, MARIA ROSA, LUÍSA PRAGANA, LUÍSA ROCHA, J. GOUVEIA MONTEIRO

Centro de Gastrenterologia (INIC), Universidade de Coimbra, Portugal

RESUMO

Se os diversos inquéritos epidemiológicos e multicêntricos provam as implicações epidemiológicas do alcoolismo crónico com doença pancreática, já no que respeita aos mecanismos patogénicos exactos, pelos quais a ingestão imoderada do álcool pode provocar doença pancreática, continua a verificar-se alguma controvérsia. Estudamos 28 alcoólicos crónicos, sem estigmas de doença hepática ou pancreática crónica, sob o plano bioquímico secretor pancreático, através do teste da Secretina-Pancreozimina. Os resultados apontam para um volume secretor médio no grupo dos alcoólicos superior ao grupo de controlo, embora sem significado estatístico. Pelo contrário, a concentração máxima de bicarbonato tende a ser mais baixa nos doentes alcoólicos, embora também aqui estatisticamente não significativa em relação aos normais. Quanto ao padrão enzimático, constata-se um défice significativo na concentração máxima da lipase nos alcoólicos crónicos, enquanto a actividade da amilase se distribui à volta da média normal. Por fim, verificamos um aumento da concentração máxima de tripsina e particularmente, com significado, da quimotripsina no grupo dos alcoólicos crónicos em comparação com o grupo de controlo. A análise dos dados aponta para uma disfunção pancreática sub-clínica no alcoólico crónico a par de alterações qualitativas da secreção pancreática no sentido de uma provável hiperconcentração proteica no suco pancreático.

SUMMARY

Pancreatic dysfunction in chronic alcoholism

Although various epidemiological and multicenter investigations prove the epidemiological implications of chronic alcoholism with pancreatic disease, in relation to exact pathogenic mechanisms, by which a high intake of alcohol can lead to pancreatic disease, there is still some controversy.

We studied 28 chronic alcoholics, without signs of chronic hepatic or pancreatic disease, in relation to the pancreatic secretion, using the Secretin-Pancreozymin test. The results indicate an average secretion volume in the alcoholic group above that of the control group, although without statistical importance. On the other hand, the maximum concentration of bicarbonate tends to be lower in alcoholics, although here too, not of statistical value in comparison with the nonalcoholics. As for the enzymatic pattern, a significant deficit in the maximum concentration of the lipase in chronic alcoholics can be seen, but the amylase activity is distributed around the normal average. Finally, we can see an increase in the maximum concentration of the trypsin and, particularly important, in that of the chymotrypsin in the group of chronic alcoholics in comparison with the control group.

The analysis of the data indicates a subclinical pancreatic dysfunction in the chronic alcoholics along with significant quality impairment of the pancreatic secretion, this being probable proteic hyperconcentration in the pancreatic juice.

INTRODUÇÃO

É um facto a pluralidade de efeitos deletérios do álcool sobre o aparelho digestivo.^{1, 2, 3} Concretamente, no que respeita à relação patogénica álcool-pâncreas, algumas questões subsistem ainda com certa acuidade. Se, por um lado, diversos inquéritos epidemiológicos e multicêntricos^{4, 5, 6, 7, 8, 9} provam as implicações epidemiológicas do alcoolismo crónico com doença pancreática, já no que respeita aos mecanismos patogénicos exactos, pelos quais a ingestão crónica e imoderada de etanol pode eventualmente lesar o pâncreas, continua a verificar-se alguma controvérsia.

Os numerosos estudos efectuados em animais, particularmente cães e ratos, sujeitos à administração aguda ou crónica de álcool, quer do ponto de vista bioquímico secretor quer do morfológico, apontam para resultados nem sempre

concordantes. Certo é que esta divergência de conclusões pode estar na dependência da dose e da via de administração do tóxico, da alcoolização prévia do animal e do seu estado de consciência e ainda da dieta instituída durante as experimentações. Seja como for, embora, repetimos, não haja unanimidade quanto à acção precoce do alcoolismo crónico na secreção pancreática, muitos autores^{10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17} defendem que as alterações são essencialmente qualitativas do tipo de hiperconcentração proteica na secreção basal e estimulada. Já no plano das alterações morfológicas iniciais produzidas pelo álcool, e ainda em animais, tem-se recentemente sublinhado a importância de lesões microscópicas ultra-estruturais localizadas na célula acinosa,^{16, 18, 19} através de um efeito tóxico directo ou indirecto neuro-hormonal ou ainda através de vias metabólicas próprias da célula acinosa na oxidação do etanol.^{18, 20, 21, 22}

No que concerne à investigação desenvolvida no homem, também aqui não há unanimidade quanto à relação álcool versus pâncreas. Evidentemente, que se encontram bem definidas, quer à microscopia óptica quer à microscopia electrónica, as lesões pancreáticas que, numa fase mais avançada, podem surgir em certos alcoólicos crónicos e que podem, por sua vez, culminar na forma mais típica de pancreatopatia alcoólica que é precisamente a pancreatite crónica calcificante.^{23, 24, 25} As divergências surgem, no entanto, quando se aborda desde logo o efeito da administração do álcool sobre a secreção pancreática que, como acontecia nos estudos efectuados em animais, tende a ser complexo e dependente de vários factores tais como a dose, a concentração e a via de administração do etanol, o estado prévio de impregnação alcoólica do indivíduo, a interacção de diversos factores neuro-hormonais e ainda de um possível efeito directo sobre a célula pancreática.

De seguida, colocam-se ainda hoje algumas questões pertinentes no que respeita ao conhecimento exacto dos distúrbios mais precoces (e com implicações patogénicas) que podem eventualmente surgir no pâncreas no decorrer da doença alcoólica.

Numa perspectiva, a resposta inicial à alcoolização crónica centrar-se-ia no plano da secreção pancreática, ou por desvios do tipo quantitativo com aumento do volume secretor (hipersecreção) na dependência de fenómenos de duplicação e hipertrofia canalicular,^{26, 27} ou por alterações mais do tipo qualitativo com hiperconcentração proteica enzimática,^{28, 29, 30} provavelmente na dependência de uma hiperactividade da célula acinosa por aumento do tónus colinérgico, com potencial precipitação anormal de proteínas e formação de «rolhões» nos canaliculos pancreáticos. Como variante desta última hipótese, alguns autores,^{31, 32} apesar de considerarem a importância dessa precipitação proteica, admitem que ela se deve a uma série de activações parciais e anormais intraductulares dos grânulos de zimogénio.

Numa outra perspectiva, há investigadores^{18, 33} que põem a tónica nas alterações estruturais e metabólicas da

célula acinosa como lesão primária na resposta à acção lesiva do álcool sobre o parênquima pancreático.

Continuam assim por esclarecer se as alterações são primariamente canaliculares (e relacionadas com desvios na concentração proteica do suco pancreático) ou se, pelo contrário, o ponto de partida dos diversos eventos patogénicos está relacionado com alterações morfológicas ou metabólicas a nível celular. Enfim, a controvérsia permanece também e ainda no que se refere à via ou vias de actuação do álcool sobre o pâncreas: a) Efeito directo (tóxico ou metabólico) sobre a célula pancreática; b) Mediação pelo sistema nervoso autónomo (vagos); c) Mediação pela produção anormal de hormonas gastro-intestinais ou pela sensibilização anormal da célula acinosa ao efeito hormonal (CCK-PZ?).

Em qualquer das hipóteses, quer os factores genéticos,^{9, 34, 35} quer os factores dietéticos^{6, 7} jogarão certamente um papel importante na génese e no desenvolvimento das lesões pancreáticas em certos alcoólicos crónicos.

Neste contexto, e numa tentativa preliminar de contribuir para o estudo de eventuais desvios nos parâmetros secretores, colocamos duas questões, a saber: a) Se há uma disfunção pancreática no decorrer de situações de alcoolismo crónico no homem, e, em caso afirmativo, b) Quais as alterações mais consistentes do padrão secretor. É nesse sentido que desenvolveremos os capítulos seguintes.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos um grupo (n=28) de alcoólicos crónicos (média de 45 anos de idade com extremos de 32 a 63 anos), sem estigmas de doença hepática ou pancreática crónica e que rotulamos de alcoólicos crónicos assintomáticos. Para atingir este último objectivo, investigamos todos os doentes alcoólicos no sentido de constatar a ausência de antecedentes ou de quadro clínico relacionados com hepatopatia ou pancreatopatia; a inexistência de calcificações pancreáticas e de esteatorreia; a presença de amilasemia, lipasemia e de glicémia em jejum e pos-prandial dentro dos limites normais; e, fundamentalmente, a ausência de lesões hepáticas crónicas ao estudo biopsico, que foi efectuado em todos os pacientes. Existia um padrão do alcoolismo crónico significativo nos casos observados. Mais concretamente, verificamos uma ingestão de álcool entre 80-160 g em 14,2%, entre 160-320 g em 71,4% e superior a 320 g em 14,4% dos casos. A impregnação alcoólica crónica mantinha-se desde há mais de 10 anos.

A exploração funcional do pâncreas exócrino foi baseada no teste de Secretina-Pancreozimina, que utilizamos desde há alguns anos no Centro de Gastrenterologia da Universidade de Coimbra, segundo técnica proposta pela Escola de Marselha.^{36, 37, 38} Assim, a Secretina (Boots) e a Pancreozimina (Boots) foram administradas em injeção endovenosa única, a primeira na dose de 1 U./kg de peso e a segunda na dose de 3 U./kg. Analisaram-se os seguintes parâmetros secretores: Volume (ml/kg); concentração máxima de Bicarbonato (mEq/l); concentrações máximas (U./ml) da Lipase, Amilase, Tripsina e Quimotripsina. A comparação foi feita com os parâmetros obtidos de um grupo de indivíduos normais, segundo técnica similar à anterior, cujos valores³⁶ foram confirmados no nosso Centro. A análise estatística dos resultados foi precedida no que respeita à concentração máxima de bicarbonato e dos enzimas por uma transformação logarítmica dos valores numéricos (população logarítmica normal),^{36, 37, 39} sendo posteriormente reconvertidos numericamente. Foi utilizado o teste t de Student.

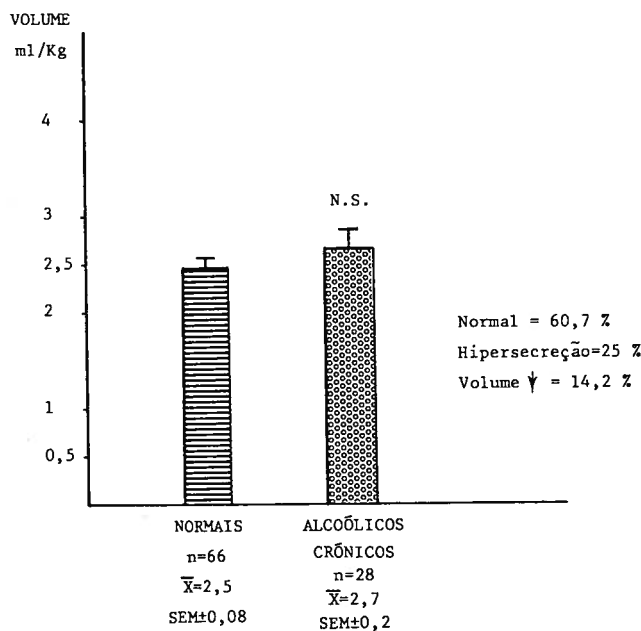


Figura 1

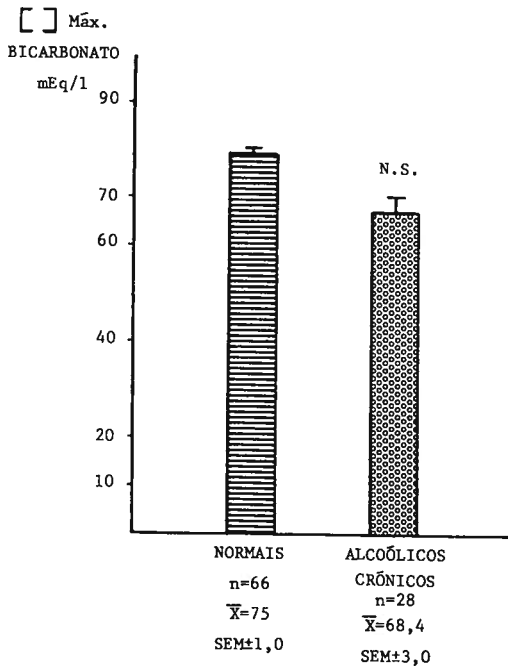


Figura 2

ANÁLISE DOS RESULTADOS

Na Fig. 1, o estudo do volume secretor revelou em média um valor superior, embora não significativo, no grupo de alcoólicos crônicos em relação ao grupo de controlo. Individualmente, à direita da figura, e partindo dos valores extremos de normalidade (1,1 - 3,8 ml/kg) anotam-se os padrões de secreção.

Quanto à concentração máxima de bicarbonato (Fig. 2) não há também diferença significativa nas médias observadas, embora se verificasse uma relação inversa ao detectado quanto ao volume. Em apenas quatro casos (14,2%) se constatou uma concentração máxima de Bicarbonato abaixo do limite inferior de normalidade, que é igual a 52 mEq/l.

A análise discriminada dos parâmetros enzimáticos (Fig. 3) mostrou um déficit significativo quanto à lipase, contrastando com um aumento da concentração máxima da tripsina e, particularmente evidente, da quimotripsina nos alcoólicos crônicos. Os valores da amilase distribuíram-se à volta da média normal. Note-se que, no gráfico, os traços a cheio referem-se à média dos valores normais e os traçados ao limite inferior do normal.

DISCUSSÃO. CONCLUSÕES

Como demos a entender na nota introdutória, mantém-se a discussão em saber se a resposta inicial do pâncreas à agressão provocada pelo álcool se centra mais em alterações funcionais do padrão secretor ou em alterações morfológicas ao nível da célula acinosa (precedendo aquelas), ou se, ainda, há desde o início complexas interligações entre as duas situações anteriores.

No estudo, que atrás desenvolvemos, não cabe uma resposta às alternativas anteriores, já que a investigação incidiu sobre o componente bioquímico secretor pancreático. Por isso reportamo-nos às questões colocadas na parte terminal do capítulo introdutório. Não há unanimidade na literatura quanto à resposta a estes quesitos.^{26, 27, 28, 29, 30, 40, 41, 42}

Na nossa perspectiva, quanto à secreção hidrobicarbonatada, os dados obtidos não se afastam significativamente dos normais verificando-se que, na maioria dos casos, o volume secretor se mantém dentro dos limites da normalidade não existindo, a nosso ver, um padrão consistente de hiperssecreção. No cômputo geral, também a concentração máxi-

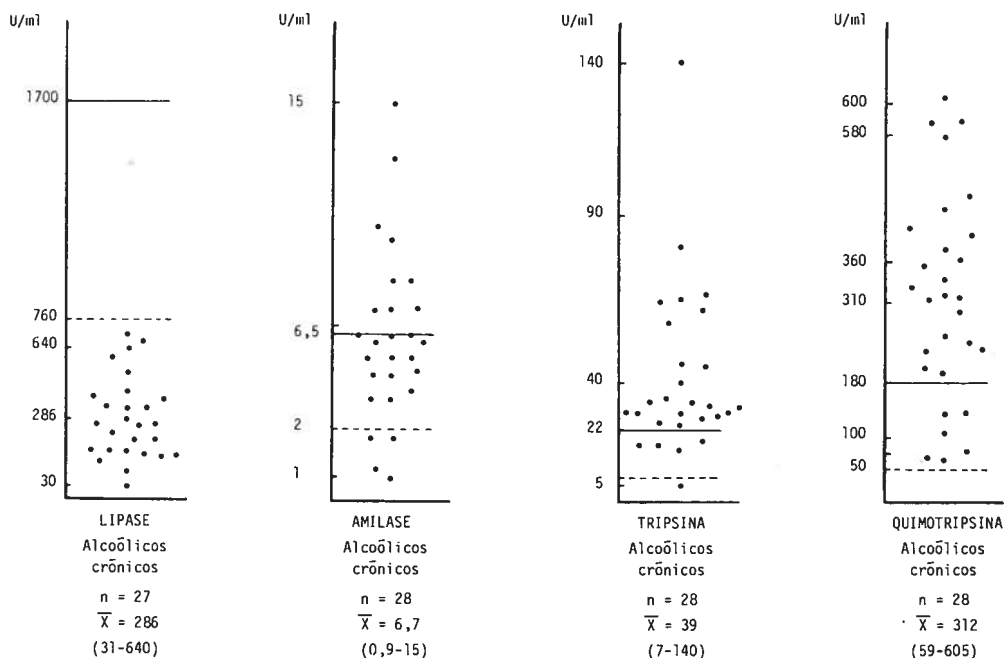


Figura 3

ma de bicarbonato se apresenta em média muito próxima dos casos de controlo, embora a tendência seja para um certo abaixamento. Este último facto, aliado a uma marcada quebra na actividade da lipase, que, segundo alguns autores,^{43, 44} é o enzima mais susceptível à lesão pancreática, apontam para uma evidente disfunção pancreática no alcoolismo crónico.

A dispersão dos valores da amilase à volta da média normal opõe-se à opinião expressa por quem⁴⁵ considera a diminuição da sua actividade como o parâmetro mais significativo da expressão inicial das anomalias pancreáticas no alcoolismo crónico.

É, no entanto, no campo das concentrações dos enzimas proteolíticos (tripsina e particularmente a quimotripsina) que constatamos uma tendência para uma aumentada concentração enzimática. Nesta óptica, e partindo do facto de que a concentração proteica se correlaciona fortemente com os níveis enzimáticos,^{28, 46} as alterações qualitativas da secreção pancreática em relação com o padrão enzimático, e à semelhança do que é defendido por alguns investigadores,^{28, 29, 30, 42} seriam as distorções mais precoces e consistentes como resposta do pâncreas exócrino à acção deletéria da impregnação alcoólica crónica.

BIBLIOGRAFIA

- SARLES, H.: Alcool et tractus digestif. Pluralité des mécanismes d'action-Biol. *Gastroent.* (Paris) 1976; 9: 93.
- CRISMER, R.: Les incidences digestives de l'alcoolisme chronique. *Annales de Gastr. et d'Hépat.* 1977; 13: 84.
- MOWAT, N. A. G. et al: Alcohol and the gastrointestinal tract. *Recent Advances in Gastroenterology* (n.º 3) 1976; 150.
- MYREN, J.: Acute pancreatitis. Pathogenic factors as a basis for treatment. *Scand. J. Gastr.* 1977; 12: 513.
- SARLES, H. et al: Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 1965; 6: 545.
- DURBEC, J. P. et al: Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1978; 18: 337.
- SARLES, H. et al: Multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979; 19: 110.
- PASCAL, J. P.: Relations entre la consommation d'éthanol et la pathologie pancréatique. *Revue Franc. de Gastro-Entér.* 1978; 137: 35.
- MARKS, I. N.: Alcohol-induced pancreatitis. *Topics in Gastroenterology* n.º 7 (Blackwell Scientific Publications) 1979: 303.
- TISCORNIA, O. M. et al: Exocrine pancreas response to a test meal in the dog (changes induced by 3 month's ethanol feeding). *Dig. Dis.* 1977; 22: 769.
- NOËL-JORAND, M. C. et al: Compared study of pancreatic basal secretion in alcohol-fed dogs and normal dogs. *Alcool et Tractus Digestif.* Editions INSERM, 1980: 279.
- SARLES, H. et al: Chronic alcoholism and canine exocrine pancreas secretion (a long term follow-up study). *Gastroenterology* 1977; 72: 238.
- ROZÉ, C. et al: Extra pancreatic factors in pancreatic secretory changes occurring after three months of chronic alcoholization in rats. *Alcool et Tractus Digestif.* Editions INSERM, 1980; 283.
- SARLES, H. et al: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. *Gut* 1971; 12: 377.
- SARLES, H. et al: The interaction of ethanol, dietary lipids and proteins on the rat pancreas (I-Pancreatic enzymes). *Digestion* 1971; 4: 13.
- TASSO, F. et al: The interaction of ethanol, dietary lipids and proteins on the rat pancreas (II-Ultrastructural study). *Digestion* 1971; 4: 23.
- LAUGIER et al: Effects de la consommation chronique d'alcool sur la sécrétion pancréatique exocrine du rat (...). *Gastr. Clin. et Biol.* 1977; 1: 767.
- RIBET, A.: Modifications morphologiques du pancreas exocrine d'origine toxique et par adaptation (Comunicação pessoal). *Curso de Pancreatologia.* Lisboa 1979.
- DARLE, N. et al: Ultrastructure of the rat exocrine pancreas after long term intake of ethanol. *Gastroenterology* 1970; 58: 62.
- CLEMENTE, F. et al: Métabolisme de l'éthanol par le pancréas de rat (...). *Gastroent. Clin. et Biol.* 1977; 1: 39.
- ESTIVAL, A. et al: Ethanol metabolism by the rat pancreas. *Alcool et Tractus Digestif.* Editions INSERM, 1980; 131.
- CRISTOPHE, J. et al: Acute in vitro effects of ethanol on the rat pancreas. *Alcool et Tractus Digestif.* Editions INSERM, 1980: 243.
- NAKAMURA, K. et al: Three dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1972; 62: 942.
- SARLES, H. et al: Pathology of chronic calcifying pancreatitis. *Americ. J. of Gastr.* 1976; 66: 117.
- TASSO, F. et al: Comparative morphometric study of the human pancreas in its normal state and in primary chronic calcifying pancreatitis. *Biomed.* 1973; 19: 1.
- DREILING, D. A. et al: Secretory patterns in minimal pancreatic inflammatory pathologies. *Amer. J. Gastr.* 1973; 60: 60.
- BORDALO, O. et al: Effects of ethanol on liver morphology and pancreatic function in chronic alcoholism. *The Mount Sinai J. of Med.* 1974; 41: 722.
- SAHEL, J. et al: Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption. *Dig. Dis. Sc.* 1979; 12: 897.
- PALASCIANO, G. et al: Chronic alcoholism and human pancreatic secretion. *Irish. J. Med. Suppl. Oct.* 1977; 34.
- SARLES, H. et al: Alcoholic pancreatitis. *Clinics in Gastroenterology* 10 (n.º 2); 1981; 401.
- ALLAN, J. et al: An alternate mechanism for the formation of protein plugs in chronic calcifying pancreatitis. *Digestion* 1974; 11: 428.
- RENNER, I. G. et al: Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role of proteolytic enzymes in pathogenesis. *Gastroenterology* 1978; 75: 1090.
- BORDALO, O. et al: Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. *Americ. J. Gastr.* 1977; 68: 278.
- GOSELIN, M. et al: Les antigènes HLA dans la pancréatite chronique alcoolique. *Gastr. Clin. Biol.* 1978; 2: 883.
- SARLES, H.: Constitutional factors in chronic pancreatitis. *Clinics in Gastroenterology* 2 (n.º 3). 1973; 639.
- ÉLISE, D. S. et al: Normal human pancreatic secretion in relation to age. *Biol. et Gastroent.* 1970; 2: 135.
- SARLES, H. et al: Exploration pancréatique par tubage. *Acta Gastr. Enter. Belg.* 1970; 33: 303.
- FIGARELLA, C. et al: Problèmes posés par le dosage des enzymes pancréatiques dans le suc duodénal. *Vie Méd.* 1966; 47: 493.
- RIBET, A. et al: Intérêt de la cêruléine en perfusion dans l'exploration fonctionnelle du pancréas exocrine. *Arch. Fr. Mal. App. Dig.* 1972; 61: 541.
- MEZEY, E. et al: Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism. *Gastroenterology* 1970; 59: 657.

41. PÉNA, Y. A. et al: Función exocrina del páncreas en sujetos asintomáticos, consumidores de alcohol. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 1977; 51: 779.
42. MÖSSNER, J. et al: Early changes in pancreatic function during alcohol abuse (abstract). Symposium International sur l'Alcohol et le Tractus Digestif. *Bischofsberg-Strasbourg*, Mars 1980.
43. WORNING, H. et al: pH and concentration of pancreatic enzymes in aspirates from the human duodenum (..). *Scand. J. Gastr.* 1967; 2: 150.
44. RIBET, A.: Exploration fonctionnelle du páncreas exocrine. *Ann. Gastr. Hépat.* 1978; 14: 119.
45. LÖFLER, A. et al: Exokrine pankreas funktion beim chronischem alkoholüberkonsum. *Dtsch. Med. Wschr.* 1972; 97: 596.
46. RINDERKNECHT, H. et al: Profiles of pure pancreatic secretions obtained by direct pancreatic duct cannulation in normal healthy human subjects. *Gastroenterology* 1978; 75: 1083.

Pedido de separatas: Carlos Sofia
 Centro de Gastroenterologia
 Universidade de Coimbra
 3000 Coimbra - Portugal