

Cristina Cardoso Sampaio

PANCREATITE ALCOÓLICA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2014

Cristina Cardoso Sampaio

PANCREATITE ALCOÓLICA

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2014

Cristina Cardoso Sampaio

PANCREATITE ALCOÓLICA

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte integrante dos
requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Cristina Cardoso Sampaio

Resumo

A pancreatite alcoólica é uma das principais complicações do consumo excessivo de álcool. O risco de desenvolver a doença aumenta com a ingestão de doses crescentes de álcool, sugerindo que os efeitos tóxicos estão relacionados com a quantidade de álcool ingerida.

No entanto, apenas uma minoria dos alcoólicos desenvolve pancreatite, o que indica a necessidade de um fator desencadeador adicional para iniciar a lesão pancreática clinicamente evidente.

A pancreatite alcoólica começa como um processo agudo necroinflamatório/autodigestivo, progredindo com repetidos episódios de necroinflamação. O seu espectro clínico inclui pancreatite aguda (dor abdominal aguda e elevados níveis séricos das enzimas pancreáticas) e pancreatite crónica (dor abdominal, má digestão e diabetes).

Têm sido feitos avanços significativos que fornecem uma visão sobre os mecanismos moleculares da lesão pancreática provocada pelo álcool, principalmente no que diz respeito aos seus efeitos tóxicos sobre as células acinares pancreáticas e recentemente, nas células estreladas pancreáticas (PSCs), que desempenham um papel fundamental na fibrose, característica da pancreatite crónica alcoólica.

Palavras-chave: pancreatite alcoólica; efeitos tóxicos; células acinares; PSCs; fibrose pancreática.

Abstract

Alcoholic pancreatitis is a major complication of alcohol abuse. The risk of developing pancreatitis increases with increasing doses of alcohol, suggesting that alcohol exerts dose-related toxic effects on the pancreas.

However, it is also clear that only a minority of alcoholics develop the disease, indicating that an additional trigger may be required to initiate clinically evident pancreatic injury.

Alcoholic pancreatitis is thought to begin as an acute necroinflammatory/autodigestive process in a susceptible individual and to progress with repeated episodes. The clinical spectrum of the disease includes acute pancreatitis (acute abdominal pain and raised serum levels of pancreatic enzymes) and chronic pancreatitis (abdominal pain, maldigestion, diabetes).

Significant advances have been made in recent years that provide an insight into the molecular mechanisms of alcohol-related pancreatic injury, particularly with respect to the direct toxic effects of alcohol on pancreatic acinar cells and on the recently characterized PSCs, which may play a key role in the fibrosis of alcoholic chronic pancreatitis.

Keywords: Alcoholic pancreatitis; toxic effects; acinar cells; PSCs; pancreatic fibrosis.

Agradecimentos

Depois de concluído este trabalho não posso deixar de agradecer a um conjunto de pessoas que sempre me acompanharam e apoiaram durante o meu percurso académico.

Agradeço à Universidade Fernando Pessoa por me ter proporcionado a minha formação académica.

Agradeço à Professora Doutora Fátima Guedes, minha orientadora, por todos os conhecimentos transmitidos, pela atenção demonstrada, disponibilidade, motivação, incentivo, dedicação e simpatia que sempre teve ao longo de todo o trabalho.

O meu sincero e eterno obrigada.

Ao Pedro pela paciência, apoio e significado para mim.

À Isabel Conrado pelo apoio, amizade, paciência e carinho que sempre demonstrou ao longo de todos os anos do nosso curso.

Agradeço à minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão e à minha afilhada pelo carinho e compreensão que se tornaram imprescindíveis durante estes anos de Faculdade.

Índice Geral

Resumo	i
Abstract	ii
Agradecimentos	iii
Índice de Figuras	iv
Lista de Abreviaturas	v
I. Introdução	1
II. Caso clínico	3
III. Discussão	5
3.1. Fisiopatologia da Pancreatite Alcoólica	6
3.2. Manifestações Clínicas	16
3.3. Diagnóstico	19
3.4. Tratamento	22
IV. Conclusão	27
V. Bibliografia	29

Índice de Figuras

Figura 1 – Hipótese da necrose-fibrose	5
Figura 2 - O pâncreas humano.....	6
Figura 3 – Os efeitos metabólicos do álcool nas células pancreáticas podem levar à digestão da célula	10
Figura 4 – Conceito atual da patogénese de pancreatite crónica	15
Figura 5 – Pancreatite crónica alcoólica	17
Figura 6 – Algoritmo clínico usado na Universidade de Geifswald para o tratamento de pseudocistos pancreáticos	25

Lista de abreviaturas

ADH	Álcool desidrogenase
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALDH	Aldeído desidrogenase
ARN _m	Ácido ribonucleico mensageiro
CCK	Colecistoquinina
CEL	<i>Carboxyl ester lipase</i> - Lípase éster carboxilo
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> - Regulador transmembranar da fibrose cística
CID	Classificação Internacional de Doenças
CT	<i>Computerized tomography</i> - Tomografia computadorizada
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
ERCP	<i>Endoscopic retrograde cholangiopancreatography</i> - Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada
FA	Fosfatase alcalina
FAEEs	<i>Fatty-acid ethyl esters</i> - Ésteres etílicos de ácidos gordos
GGT	Gamaglutamiltranspeptidase
GP2	Glicoproteína 2
Hb	Hemoglobina
HLA	Antigenio de leucócitos humano
IL	Interleucina
K _M	Constante de Michaelis Menten
LDH	Lactato desidrogenase
LPS	Lipopolissacarídeo
MCTs	<i>Medium-chain triglyceride</i> - Triglicerídeos de cadeia média
MRCP	<i>Magnetic resonance cholangiopancreatography</i> - Colangiopancreatografia de ressonância magnética
MRI	<i>Magnetic resonance imaging</i> - Ressonância magnética

NF- κ B	<i>Transcription nuclear factor κB</i> – Fator κ B de transcrição nuclear
PA	Pancreatite alcoólica
PCR	Proteína C reactiva
PSCs	<i>Pancreatic stellate cells</i> - Células pancreáticas estreladas
ROS	<i>Reactive species of oxygen</i> - Espécies reativas de oxigênio
SDA	Síndrome de dependência alcoólica
SIC	Segunda informação colhida
TGO	Transaminase glutâmica oxaloacética
TGP	Transaminase glutâmica pirúvica
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i> – Fator beta transformador de crescimento
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor alfa</i> – Fator alfa de necrose tumoral
UDP	Uridina 5' difosfato
UGT1A7	Glucuronosiltransferase
VGM	Volume globular médio
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
4-MP	4-metilpirazol

I. Introdução

As doenças relacionadas com o álcool têm um peso médico e social significativo, no qual o pâncreas é um dos órgãos mais afetados. Este facto foi reconhecido já em 1878 por Freidreich que escreveu “Estou inclinado a acreditar que a pancreatite crónica intersticial pode resultar do alcoolismo excessivo (pâncreas bêbado)” (Apte *et al.*, 2010).

Apesar desta observação inicial de Freidreich sobre a associação entre o álcool e a pancreatite crónica, estudos têm mostrado que a lesão pancreática devido ao consumo excessivo de álcool, manifesta-se clinicamente, muitas vezes como um episódio agudo de necroinflamação no pâncreas (pancreatite aguda) e episódios agudos repetidos podem resultar em pancreatite crónica, que se caracteriza por atrofia acinar e fibrose (sequência necrose-fibrose) (Apte *et al.*, 2008).

Assim, atualmente tem sido reconhecido que, devido ao consumo de álcool a lesão pancreática varia desde episódios isolados de pancreatite aguda até manifestações crónicas que, com evolução podem levar ao cancro no pâncreas. No entanto, não há consenso na epidemiologia e não é clara a forma como os diferentes tipos de bebidas ou doses de álcool podem afetar o desenvolvimento de doenças pancreáticas e, finalmente como o álcool desencadeia a lesão pancreática apenas numa minoria dos alcoólicos (Herrerros-Villanueva *et al.*, 2013).

Nos últimos 20 anos, tem sido feito um esforço para identificar os potenciais fatores de suscetibilidade responsáveis por iniciar a pancreatite alcoólica (PA) (Apte *et al.*, 2008).

Neste contexto, inúmeros fatores foram examinados até o momento, incluindo a dieta, a quantidade e tipo de álcool consumido, o padrão de consumo de bebida, fatores hereditários, intolerância às gorduras e o tabagismo. O papel do tabagismo como fator desencadeador da pancreatite alcoólica tem sido um assunto particularmente preocupante, em parte, porque uma proporção significativa dos alcoólicos são também fumadores, o que torna difícil demonstrar de forma inequívoca o papel independente do tabagismo no início da pancreatite. Enquanto o papel do tabagismo como fator inicial de pancreatite alcoólica continua incerto, há algumas evidências que sugerem que pode facilitar a progressão da doença, promovendo o desenvolvimento de calcificações pancreáticas e de disfunção endócrina (Apte *et al.*, 2010; Maisonneuve *et al.*, 2005).

A prevalência dos casos de pancreatite devido ao álcool varia muito entre os países e em diferentes estudos no mesmo país. Nos EUA, por exemplo, a incidência da pancreatite aguda e/ou crónica induzida pelo álcool ronda entre os 5 e 90%. Esta variação pode estar relacionada com a dificuldade em identificar com precisão os casos de consumo excessivo de álcool e as diferenças nas populações estudadas (Sarnet & Cotton, 1984).

Em geral, os estudos epidemiológicos sobre a lesão pancreática induzida pelo álcool têm sido dificultados devido a: (i) uma classificação de pancreatite baseada na morfologia e não na etiologia, (ii) imprecisão de diagnóstico, (iii) confusão entre pancreatite aguda e crónica e (iv) codificação inadequada pela Classificação Internacional de Doenças (CID). A última modificação da CID (CID-10 em 1999) inclui, pela primeira vez, um código separado para a pancreatite crónica induzida pelo álcool, prevendo-se que esta mudança melhorará significativamente a qualidade dos dados recolhidos dos estudos atuais e futuros (Apte & Wilson, 2003).

Assim sendo, a doença pancreática induzida pelo álcool representa uma importante causa de morbidade e mortalidade nos países ocidentais e, neste contexto, os pacientes iniciam o quadro com dor abdominal aguda, níveis séricos elevados de enzimas pancreáticas e em estudos de imagem há evidência de lesão pancreática, sendo que, nos casos mais graves, uma apresentação aguda de PA pode ter uma evolução desfavorável (Apte & Wilson, 2003).

No entanto, se o doente recuperar, mas continuar a beber, segue-se a doença crónica, caracterizada por dor abdominal persistente, má digestão, desnutrição, diabetes, desenvolvimento de pseudocistos, entre outras complicações. Assim, a compreensão da história natural e patogénese da PA é fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para prevenir ou impedir a sua progressão (Apte & Wilson, 2003).

Neste sentido, surgiu a ideia deste trabalho, que, através do estudo de um caso clínico, foi realizado com o objetivo de compreender a doença pancreática alcoólica, fazendo uma análise exaustiva da fisiopatologia e, sobretudo das medidas terapêuticas, considerando, por um lado, a importância epidemiológica e médico-social da doença alcoólica no nosso país, e por outro, o papel do profissional de Ciências Farmacêuticas no cenário da Saúde Pública.

II. Caso clínico

Doente do sexo masculino, 31 anos, com hábitos alcoólicos marcados desde os 15 anos, mantendo o consumo de cerca de 355 g de álcool/dia. Trata-se de um doente cujo historial revela internamento há cerca de dois meses num Hospital Central com quadro de dor abdominal, tipo cólica, em barra na parte superior do abdómen, associada a paragem do trânsito intestinal, com um dia de evolução. Referia ainda, episódio semelhante há aproximadamente um mês, quando lhe foi diagnosticada pancreatite aguda, sem que o doente aceitasse o seguimento médico, e, recentemente, apresentou novo quadro álgico associado a náuseas e vómitos pós-prandiais diários e intensos, motivando novo internamento no Hospital Central.

Da história médica pregressa ressaltam-se gastrite (SIC) e esteatose hepática (relatório ecográfico) e hábitos tabágicos (fumador de mais ou menos 20 cigarros/dia).

Da história familiar consta: pai falecido aos 51 anos de idade com cirrose hepática alcoólica, sem outros dados relevantes.

No momento do internamento, o doente encontrava-se desorientado auto e alopsiquicamente, hipocorado, hipohidratado, anictérico, acianótico e hipotenso (88/49 mm/Hg). Na auscultação cardíaca apresentava taquicardia (125 batimentos/minuto), sons cardíacos normofonéticos, sem sopros. Do ponto de vista pulmonar, a auscultação revelava murmúrio vesicular rude com roncos dispersos em ambos os hemitórax e ao exame abdominal, destacou-se hepatomegalia, abdómen distendido e timpanizado, doloroso à palpação superficial e profunda na região superior, sobretudo epigástrico, com peristalse débil. O restante exame objectivo não apresentava alterações significativas.

Do ponto de vista analítico, verificou-se: Hb 8,2 g/dl (12-16 g/dl), VGM 105,3 fl (80-99 fl), leucócitos 17190/ul (4000-10000/ul) com neutrofilia de 96% (1500/ul-7500ul), plaquetas 150000/ul (150000-450000/ul), tempo de protrombina 72% (70-120%), glicemia 70 mg/dl (76-110 mg/dl), ureia 63 mg/dl (10-50 mg/dl), creatinina 0,5 mg/dl (0,5-0,9 mg/dl), Na⁺ 130 mEq/L (135-145 mEq/L), K⁺ 3,28 mEq/L (3,5-5 mEq/L), albumina 3,6 g/dl (3,5-5 g/dl), TGO 191 U/l (0-31 U/l), TGP 86 U/l (0-31 U/l), GGT 423 U/l (5-39 U/l), FA 116 U/l (39-117 U/l), LDH 1981 U/l (240-480 U/l), PCR 19,2 mg/dl (< 0,5 mg/dl), alcoolemia 2,76%, bilirrubina total 1,3 mg/dl (0-1 mg/dl), amílase

total 432 U/L (30-118 U/L), lípase 1368 U/L e as serologias VHB, VHC e VIH eram negativas.

Esses resultados traduzem anemia macrocítica, leucocitose com neutrofilia, PCR aumentada, citólise e colestase hepáticas com TGO/TGP > 2 e, ainda, aumento dos níveis séricos da lípase e amílase (com relação > 3).

A ecografia abdominal revelava fígado com dimensões aumentadas (diâmetro longitudinal médio clavicular de 186 mm) com contornos regulares e ecoestrutura hiperecogênea compatível com hepatopatia crônica de padrão esteatósico. Revelava ainda, edema peripancreático com alteração da ecoestrutura do pâncreas.

O doente permaneceu internado durante 18 dias e para além do esquema medicamentoso prescrito, que consistiu em hidratação venosa, anti-eméticos (metoclopramida inicialmente por via endovenosa e posteriormente por via oral), analgésicos (tramadol inicialmente por via endovenosa, seguindo-se via intramuscular e posteriormente paracetamol por via oral), inibidor da bomba de prótons (pantoprazol 40 mg) e antidepressivos tricíclicos (imipramina 75 mg). Além disso, manteve nutrição parentérica até ao 10º dia de internamento, tendo alta oito dias depois, com melhoria significativa, sendo referenciado para a Unidade de Alcoologia (ARS-Norte) para o tratamento da Síndrome de Dependência Alcoólica (SDA).

III. Discussão

A pancreatite alcoólica (PA) constitui uma das principais complicações do consumo excessivo de álcool. Inicialmente, era aceite que esta seria uma doença crónica desde o seu início, pontuada por exacerbações agudas ao longo do seu curso. Essa ideia baseou-se em estudos realizados em inúmeros doentes, cujos resultados histológicos e radiológicos da atrofia, fibrose e calcificação foram observados no pâncreas aquando da primeira crise aguda de pancreatite, e ainda, em muitos doentes necropsiados, foi demonstrada a presença de fibrose pancreática em alcoólicos sem história clínica prévia de pancreatite (Sarner & Cotton, 1984; Howard *et al.*, 1960)

Mais recentemente, com base em estudos clínicos experimentais, o conceito de que a PA é uma forma de pancreatite crónica desde o início foi substituído pela hipótese “necrose-fibrose” (**Figura 1**) proposta pela primeira vez em 1946 por Comfort *et al.*, em que a pancreatite começa como um processo agudo que progride para uma lesão pancreática crónica irreversível, caracterizada por atrofia acinar e fibrose como consequência de repetidas crises agudas (Apte & Wilson, 2003; Ammann & Muellhaupt, 1994).

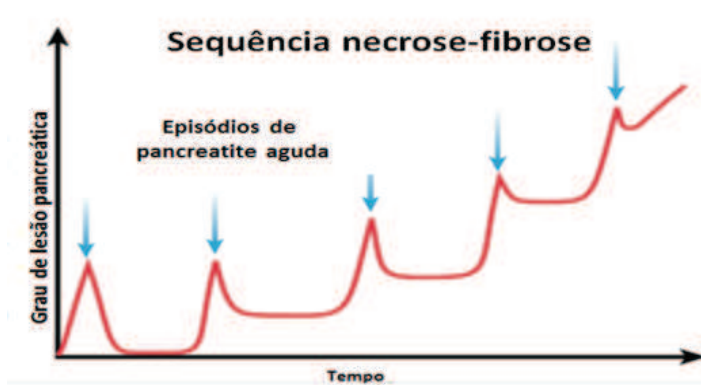


Figura 1 - Hipótese da necrose-fibrose – progressão da pancreatite aguda para pancreatite crónica (Fonte: Witt *et al.*, 2007).

Do ponto de vista epidemiológico, a PA surge mais frequentemente entre os 30-40 anos de idade, a maioria dos doentes são do sexo masculino e a média do consumo de álcool é de 150 g/dia nos 10-15 anos antes da primeira apresentação da doença, ressaltando que a PA crónica raramente ocorre após uma única crise (Apte *et al.*, 2010), características essas observadas no caso clínico em estudo, em que o doente é do sexo masculino, com 31 anos e hábitos alcoólicos marcados desde os 15, mantendo um consumo de 355g de álcool/dia e episódios prévios de quadro agudo.

3.1 Fisiopatologia da Pancreatite Alcoólica

No que concerne à fisiopatologia da pancreatite alcoólica, ao longo dos últimos anos, os investigadores voltaram a sua atenção para as células acinares do pâncreas, como o possível local de início da lesão na PA. Isto é compreensível, tendo em conta que as células pancreáticas produzem grandes quantidades de enzimas digestivas capazes de causar lesão tecidual considerável, particularmente se ativadas prematuramente dentro da própria célula acinar, dando origem a um processo denominado autodigestão (Apte *et al.*, 2010). Com as sugestões dos estudos de toxicidade do etanol no fígado, tem sido postulado que o metabolismo do etanol pelas células acinares pancreáticas e as resultantes alterações moleculares, predispõem a célula ao desenvolvimento de lesão significativa (Apte *et al.*, 2005).

Cabe ressaltar que, a célula acinar é a principal unidade funcional do pâncreas exócrino (**Figura 2**). Sendo uma “fábrica” de enzimas, sintetiza e secreta quantidades significativas de enzimas digestivas, em resposta a uma refeição (Apte *et al.*, 2010).

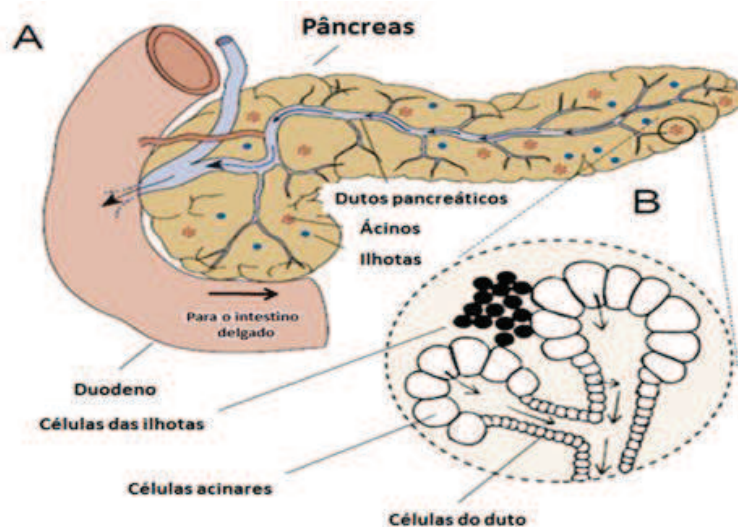


Figura 2 – O pâncreas humano (Fonte: Apte *et al.*, 1997).

Por outro lado, o pâncreas pode metabolizar o álcool, tanto através da via oxidativa como não-oxidativa, originando os metabolitos tóxicos acetaldeído e ésteres etílicos de ácidos gordos (FAEEs), respetivamente (Vonlaufen *et al.*, 2007).

Neste contexto, a via oxidativa é catalisada pela enzima álcool desidrogenase (ADH), com a contribuição do citocromo P4502E1 (CYP2E1), e em menor grau, da catalase (Apte *et al.*, 2010).

Ínúmeros estudos, usando células acinares do pâncreas de rato, revelaram que a atividade da ADH no pâncreas é resistente à inibição por 4-metilpirazol (4-MP, um inibidor específico da ADH I) e consistente com a cinética da ADH III (a isoforma não saturável de ADH com baixa afinidade e um Km elevado para álcool) (Haber *et al.*, 1998).

No entanto, num estudo com tecido pancreático humano foi relatado que a classe predominante de ADH nos ácinos pancreáticos humanos é a ADH I com uma pequena contribuição da ADH III na oxidação pancreática do álcool, e isto, pode refletir as diferenças nas espécies em termos de propriedades cinéticas para as isoenzimas ADH (Haber *et al.*, 1998; Apte *et al.*, 2010).

Outro aspeto importante diz respeito ao CYP2E1, também identificado no pâncreas, e, tal como no fígado, demonstrou ser induzido pelo consumo crónico de álcool, apesar do seu o papel no metabolismo pancreático do álcool continuar por esclarecer (Norton *et al.*, 1996).

Ainda, o metabolismo oxidativo do álcool resulta na geração de espécies reativas de oxigénio (ROS), como subproduto, e ao mesmo tempo, na depleção da proteína responsável pela sua remoção, a glutatona, e, o desequilíbrio resultante da produção de ROS (que pode danificar as membranas lipídicas, proteínas intracelulares e o ácido desoxirribonucleico [ADN]) e as proteínas responsáveis pela sua remoção (glutatona, glutatona peroxidase, superóxido dismutase, catalase), conduz ao stress oxidativo (Apte *et al.*, 2010).

Têm sido relatadas evidências do aumento do stress oxidativo, tanto em humanos com pancreatite alcoólica, como em animais que receberam dietas com álcool (Norton *et al.*, 1998).

No que diz respeito à via não-oxidativa do metabolismo do álcool, esta envolve a esterificação do etanol com ácidos gordos para formar FAEEs, uma reação catalisada pela sintase de FAEEs. Estas enzimas não foram ainda completamente caracterizadas, mas os possíveis candidatos incluem a lipase éster carboxilo (CEL) e a lipase de triglicéridos (Apte & Wilson, 2003).

É interessante notar que no pâncreas, a atividade da sintase FAEEs é várias vezes mais elevada do que a observada no fígado, e tem sido mostrado que os FAEEs acumulam-se

no pâncreas humano e de rato, após o consumo de álcool, sendo também importante referir que, a concentração de FAEEs no pâncreas de ratos submetidos à ingestão de álcool, é semelhante à concentração conhecida por induzir lesões *in vitro* em organelos subcelulares das células acinares pancreáticas (Haber *et al.*, 2004; Werner *et al.*, 2001).

Além disso, tem sido examinada a possibilidade de uma ligação entre as duas vias, utilizando abordagens tanto *in vitro* como *in vivo*. Assim, Werner *et al.* (2002), relataram que a formação de FAEEs em isolados de ácinos pancreáticos aumentou na presença de inibidores do metabolismo oxidativo, em comparação com, na ausência de inibidores. Da mesma forma, foi descoberto que, a infusão *in vivo* de álcool com inibidores do metabolismo oxidativo conduziu a um aumento da acumulação de FAEE no pâncreas de rato. No entanto, nestes estudos não foi avaliado se a oxidação do álcool no pâncreas foi significativamente inibida pelos inibidores de infusão (Werner *et al.*, 2002).

No contexto da patogênese, tem sido descrito que os metabolitos acetaldeído, FAEEs e ROS podem causar efeitos prejudiciais na célula pancreática acinar (Apte *et al.*, 2005).

Assim sendo, o acetaldeído causa lesão morfológica tanto no pâncreas de rato como no de cão, e ainda, foi observado em ratos submetidos à ingestão de etanol, que o stress oxidativo pode contribuir para a destabilização de grânulos de zimogénio, bem como, a infusão de FAEEs em ratos, leva ao edema pancreático, vacuolização acinar, e ativação do tripsinogénio e a um aumento dos níveis de proteína da matriz extracelular - uma descoberta que pode ser importante no desenvolvimento da fibrose pancreática induzida pelo álcool (Witt *et al.*, 2007).

Para além disso, têm sido identificadas algumas das moléculas de sinalização intracelular, que podem desempenhar um papel na toxicidade das células acinares induzida pelo etanol, sendo também demonstrado que o acetaldeído, o etanol e os FAEEs modulam os níveis do fator de transcrição nuclear (NF- κ B) nas células parenquimatosas (acinares), que por sua vez, regulam a expressão de citocinas que modulam a necroinflamação pancreática (Witt *et al.*, 2007).

Mais recentemente, demonstrou-se que os FAEEs causam um aumento do Ca^{2+} no interior das células acinares, um efeito que se pensa resultar em despolarização mitocondrial e morte celular (Witt *et al.*, 2007).

Cabe ressaltar que, uma única célula acinar pancreática pode sintetizar e secretar até 10 milhões de moléculas de enzima por dia e está normalmente protegida da autodigestão ao sintetizar a maioria das enzimas digestivas como precursores inativos (zimogénios), segregando zimogénios dentro de compartimentos membranares (grânulos de zimogénios), e através da produção de enzimas protetoras que destroem as enzimas digestivas. Assim, qualquer interrupção desses mecanismos normais de proteção pode resultar na ativação prematura de zimogénios e subsequente lesão autodigestiva (Apte *et al.*, 1997).

Tem sido defendido o papel das enzimas digestivas ativas, tais como a tripsina, na lesão pancreática e a prova mais convincente que a tripsina ativa desempenha um papel na pancreatite é a recente descoberta de um gene mutante em pacientes com pancreatite hereditária. Desta forma, esta mutação produz uma variante de tripsina que não pode ser degradada pelas enzimas protetoras da célula acinar, causando a consequente acumulação de tripsina activa que pode iniciar a ativação de outras enzimas, resultando na autodigestão do pâncreas (Whitcomb *et al.*, 1996).

É de referir que, a administração crónica de álcool em ratos, aumenta o conteúdo pancreático em enzimas digestivas como o tripsinogénio, quimotripsinogénio, lipase, bem como a enzima lisossomal catépsina B e, este aumento do teor de enzima é regulado ao nível do ácido ribonucleico mensageiro (ARN_m) (Werner *et al.*, 2002), sendo acompanhado por um aumento da fragilidade dos organelos que contêm essas enzimas (grânulos de zimogénio e lisossomas, respetivamente) (Haber *et al.*, 1994)

Segundo Wilson *et al.* (1992), o efeito do álcool na fragilidade dos lisossomas é mediado por ésteres de colesterol (CE) e FAEEs, que são substâncias conhecidas por se acumularem no pâncreas depois do consumo crónico de álcool.

Neste sentido, o mecanismo responsável pelo aumento da fragilidade dos grânulos de zimogénio, induzida pelo álcool, é pouco claro, mas um estudo realizado por Apte *et al.* (1997) sugere que pode ser consequência dos níveis reduzidos da glicoproteína 2 das membranas dos grânulos, já que esta é conhecida por determinar a forma e a estabilidade dos grânulos de zimogénio (**Figura 3**) (Apte *et al.*, 1997).

Deste modo, foi observado que o consumo crónico de álcool: 1) aumenta os CE e os FAEEs nas membranas dos organelos, alterando a fragilidade das estruturas de

armazenamento das enzimas dentro da célula (lisossomas (L) e grânulos de zimogénio (Z)); 2) aumenta a síntese de enzimas digestivas; 3) bloqueia a libertação de enzimas digestivas da célula; 4) leva a que a saída das enzimas digestivas dos frágeis lisossomas e grânulos de zimogénio para o exterior da célula destrua os componentes celulares (autodigestão) (Apte *et al.*, 1997).

Por outro lado, o stress oxidativo induzido pelo álcool pode ser outro fator que desempenha um papel na destabilização da membrana dos grânulos de zimogénio e lisossomal (Witt *et al.*, 2007).



Figura 3 – Os efeitos metabólicos do álcool nas células pancreáticas podem levar à digestão da própria célula. (Fonte: Apte *et al.*, 1997).

Assim, a exposição crónica ao álcool resulta numa célula acinar com níveis significativamente aumentados de enzimas digestivas e lisossómicas, acompanhada por uma estabilidade reduzida dos organelos que contêm estas enzimas e essas alterações aumentam o potencial de contacto entre as enzimas digestivas e lisossómicas e na presença de um fator desencadeador adequado, pode ocorrer a ativação intracelular prematura de enzimas digestivas, conduzindo à lesão autodigestiva da glândula (Apte *et al.*, 2010).

Nos últimos anos têm ocorrido avanços significativos, particularmente no que diz respeito aos efeitos tóxicos do álcool nas células acinares pancreáticas que determinam a necroinflamação e a ativação das células estreladas pancreáticas (PSCs) responsáveis pela produção de fibrose pancreática (Apte *et al.*, 2005).

Neste contexto, a investigação sobre a patogénese da PA tem-se baseado em duas observações clínicas fundamentais. A primeira é que apenas uma minoria dos alcoólicos

desenvolve pancreatite, sugerindo que alguns doentes têm uma suscetibilidade individual aumentada para a doença, e a segunda é o risco de desenvolver pancreatite aumentar com o aumento da dose e da duração de ingestão de álcool, sugerindo a presença de efeitos persistentes no pâncreas relacionados com a dose de álcool ingerida (Apte *et al.*, 1998; Apte & Wilson, 2003; Gullo *et al.*, 2005).

Inúmeros fatores foram estudados, tais como: a dieta, a quantidade e o tipo de álcool ingerido, o padrão de consumo de bebida, a intolerância às gorduras e o tabagismo (Apte *et al.*, 2005).

Neste sentido, o papel do tabagismo na pancreatite alcoólica tem sido um assunto de particular interesse, em parte, porque uma proporção significativa dos alcoólicos são também fumadores, o que torna difícil demonstrar de forma inequívoca o papel independente do tabagismo no início da pancreatite (Apte *et al.*, 2008).

Num estudo publicado recentemente, concluiu-se que o tabagismo está associado de forma independente com a pancreatite crónica. No entanto, tal como foi reconhecido pelos próprios autores, a natureza retrospectiva do estudo, tornou difícil estratificar com precisão a extensão do tabagismo e o uso de álcool. Além disso, o estudo incluiu pacientes com pancreatite crónica de uma variedade de etiologias, onde apenas uma pequena percentagem pôde ser classificada como alcoólicos (Law *et al.*, 2010).

Enquanto o papel do tabagismo na pancreatite alcoólica continua incerto, há algumas evidências que sugerem que pode facilitar a progressão da doença, promovendo o desenvolvimento de calcificações pancreáticas e de disfunção endócrina (Maisonneuve *et al.*, 2005; Chowdhury & Gupta, 2006).

Outro fator de risco recentemente explorado é a obesidade, apesar de ainda não existirem conclusões definitivas (Ammann *et al.*, 2010).

Foram também estudados fatores hereditários como possíveis desencadeadores da PA, incluindo, antígenos de grupos de sangue, serótipos do antígeno de leucócitos humano (HLA), fenótipos de α -1-antitripsina, genótipo do regulador transmembranar da fibrose cística (CFTR), genótipos de citocinas como fator β de transformação do crescimento (TGF- β), fator alfa de necrose tumoral (TNF α), interleucina 10 e interferon γ , genótipos de enzimas que metabolizam o álcool [ADH, aldeído desidrogenase (ALDH) e CYP2E1] e das enzimas de desintoxicação tais como uridina 5' difosfato (UDP),

glucuronosiltransferase (UGT1A7) e glutathione S-transferase e mutações de genes relacionados com as proteínas do pâncreas que podem desempenhar um papel importante na lesão autodigestiva da glândula (estes incluem enzimas digestivas e proteínas que podem inativar as enzimas digestivas tais como o inibidor da secreção de tripsina pancreática, mesotripsina e enzima Y) (Apte *et al.*, 2005).

De um modo geral, esses estudos de suscetibilidade individual não conseguiram dar uma explicação uniforme para a maioria dos casos de PA. No entanto, mais recentemente, tem sido relatada uma associação positiva entre o risco de desenvolver PA e o polimorfismo do gene CEL, que é uma das enzimas digestivas secretadas pelo pâncreas exócrino que catalisa a síntese de FAEEs a partir de ácidos gordos e etanol, e embora esta associação seja de interesse considerável, é de ressaltar que o significado funcional do polimorfismo ainda está por elucidar, continuando, assim, a procura por fatores de suscetibilidade individual (Miyasaka *et al.*, 2005).

Estudos experimentais têm revelado, que os supostos desencadeadores da PA que foram examinados, incluem a colecistoquinina (CCK) e a endotoxina bacteriana, tendo sido demonstrado que a administração prévia de álcool sensibiliza o pâncreas de rato para a lesão com níveis supra-fisiológicas de CCK, mas a relevância clínica da CCK como fator desencadeador tem sido questionada. Por outro lado, nos humanos, a CCK é libertada apenas em quantidades picomolares após as refeições, por isso é difícil imaginar uma situação em que anormalmente sejam libertadas grandes quantidades de CCK na circulação para desencadear pancreatite nos alcoólicos (Witt *et al.*, 2007).

Em contraste com a CCK, a endotoxina bacteriana representa um fator “gatilho” na PA fisiologicamente relevante e mais plausível, visto que, por um lado, o aumento da permeabilidade do intestino com a translocação de bactérias gram-negativas (como *Escherichia coli*), através da barreira da mucosa, ocorre após a ingestão crônica de álcool tanto nos seres humanos como nos animais experimentais, e por outro, tem sido sugerido que, os níveis plasmáticos do lipopolissacarídeo (LPS, uma endotoxina que é um componente da parede celular das bactérias) são significativamente maiores em alcoólicos (ou após a ingestão crônica de álcool ou uma única compulsão) em comparação com não-alcoólicos e a endotoxemia é conhecida por ser preditiva da gravidade da pancreatite aguda (independentemente da causa) (Witt *et al.*, 2007).

É de interesse, portanto, a demonstração da necroinflamação pancreática significativa em ratos submetidos à ingestão de álcool e injetados com uma dose de LPS, e mais importante ainda, o desenvolvimento de lesão progressiva, evidenciado pela fibrose no pâncreas de ratos alimentados com álcool e submetidos a doses repetidas de LPS (Vonlaufen *et al.*, 2007).

A segunda observação clínica relativamente à patogénese da PA é o maior risco de desenvolver pancreatite, com o aumento da dose e da duração do consumo de álcool, sugerindo a presença de efeitos persistentes no pâncreas relacionados com a dose de álcool (Apte *et al.*, 1998).

Neste sentido, durante os últimos 30 anos, o foco da investigação nesta área passou do esfínter de Oddi para os dutos pancreáticos pequenos e, posteriormente, para as próprias células acinares pancreáticas, muito embora, o papel do esfínter de Oddi na pancreatite alcoólica permaneça pouco claro, principalmente devido à falta de consenso sobre os efeitos do álcool na atividade do esfínter (Apte *et al.*, 2005).

Tem sido relatado, ainda, que nos seres humanos, a atividade do esfínter de Oddi tanto diminui como aumenta em resposta ao álcool, ou seja, o efeito “espasmogénico” do álcool no esfínter, hipótese sustentada por estudos experimentais com animais (Vonlaufen *et al.*, 2007).

Assim, o espasmo do esfínter de Oddi induzido pelo álcool pode ser um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da secreção pancreática observada após a administração aguda de álcool em humanos (Apte *et al.*, 2005).

Por outro lado, em 1971, Sarles *et al.* propuseram que a pancreatite é causada pelo bloqueio dos pequenos dutos por tampões de proteínas (formados pela precipitação de proteínas pancreáticas), levando à atrofia acinar e fibrose.

Neste contexto, a principal resistência à teoria dos tampões de proteínas é a ausência da certeza que a precipitação de proteínas dentro dos dutos pancreáticos precede a lesão acinar e isso tornou difícil determinar se estes tampões são uma causa ou um efeito da lesão pancreática. No entanto, não deve descartar-se a possibilidade das alterações acinares e dutais ocorrerem simultaneamente na PA e desempenharem um papel sinérgico no desenvolvimento e progressão da doença (Sarles *et al.*, 1971).

Além disso, já existem relatos que os doentes com PA manifestaram um aumento dos níveis de eletrólitos no suor (cloreto e de sódio), sugerindo disfunção no CFTR nesta doença. Por outro lado, tem sido mostrado que o álcool induz alterações na função das células acinares que podem potencializar a formação de tampões, através do aumento da síntese de proteínas, com tendência a precipitarem no suco pancreático, tal como a litostatina e a GP2 (Apte *et al.*, 2005; Tenner & Freedman, 1996).

Cabe ressaltar que, os esforços na pesquisa sobre a elucidação dos mecanismos da fibrose alcoólica pancreática tiveram um impulso significativo com o catiã de identificação, isolamento e caracterização das PSCs (Bachem *et al.*, 1998). Estas células são morfológicamente semelhantes às células estreladas hepáticas, que são as principais células efetoras da fibrose no fígado e, uma vez ativadas, desempenham um papel fundamental no processo fibrogênico através da sua capacidade de regular tanto a síntese como a degradação de proteínas da matriz extracelular que compreendem o tecido fibroso (Apte & Wilson, 2004).

Estudos *in vivo* de tecidos de seres humanos com PA e de animais com fibrose pancreática experimental demonstraram a presença de PSCs ativadas em áreas de fibrose, bem como, estudos *in vitro* têm demonstrado que as PSCs são diretamente acionadas pelo etanol e pelo acetaldeído, dado o aumento da produção de proteínas da matriz extracelular pelas células (Apte & Wilson, 2003).

De particular interesse é a observação de que as PSCs de ratos exibem atividade ADH, indicando que, para além das células de parênquima (acinares), o álcool também pode ser metabolizado por células não parenquimatosas no pâncreas (Witt *et al.*, 2007).

Neste sentido, estudos realizados, utilizando o inibidor da ADH, 4-metilpirazol, indicaram que o isotipo da ADH nas PSCs é ADHI (contrariamente ao isotipo ADH III relatado nas células acinares) (Apte *et al.*, 2000).

De qualquer modo, são necessários mais estudos para caracterizar a cinética de actividade da ADH nas PSCs e para examinar a necessidade da via não-oxidativa do metabolismo de etanol dessas células (Apte *et al.*, 2000).

Outro aspeto importante é que a ativação das PSCs pelo etanol, pode ser completamente inibida pelo 4-metilpirazol, o que indica que a sua ativação é provavelmente mediada pelo seu metabolito oxidativo, o acetaldeído e, tanto o etanol como o acetaldeído

mostraram causar tensão oxidativa nas PSCs cultivadas, como é indicado pelo aumento da formação do produto da peroxidação lipídica, o malondialdeído (Witt *et al.*, 2007; Apte *et al.*, 2000).

Estudos realizados com a incubação da PSC com etanol ou acetaldeído, na presença do antioxidante vitamina E, mostraram haver bloqueio da ativação da PSC pelos dois compostos e essas descobertas sugerem que a ativação da PSC induzida pelo etanol é provavelmente mediada pelo seu metabolismo (via ADH) a acetaldeído, e a subsequente geração de stress oxidativo no interior das células (Witt *et al.*, 2007).

Para além disso, durante a ingestão excessiva e prolongada de álcool, as PSCs podem estar expostas, não só ao etanol e seus metabolitos, mas também a citocinas pró-inflamatórias libertadas durante os episódios de necroinflamação do pâncreas induzida pelo etanol. Citocinas como o TGF- β , TNF- α , interleucinas 1 e 6 e proteína quimiotática de monócitos são conhecidas por serem sobrerreguladas durante a pancreatite aguda e por cada uma delas ativar as PSCs *in vitro* (Apte *et al.*, 1999).

Com isto, as duas vias fibrogénicas (atuando em paralelo) podem explicar o desenvolvimento de fibrose pancreática relacionada com o álcool: a via da necroinflamação (ativação das PSCs por citocinas libertadas durante a necrose de células acinares induzida pelo etanol), e a via da ativação direta das PSCs pelo etanol via acetaldeído e / ou stress oxidativo (Apte *et al.*, 2005).

Assim, a identificação de um caminho de ativação direta de células estreladas pelo etanol, não implica que a necrose ou inflamação do tecido seja um pré-requisito absoluto para a estimulação da fibrogénese no pâncreas durante o consumo excessivo de álcool. Este conceito é apoiado por um estudo de biópsias hepáticas de doentes alcoólicos, que descreve a ativação das células estreladas hepáticas na ausência de hepatite (Reeves *et al.*, 1996).

Assim sendo, de acordo com o conceito da patogénese da pancreatite crónica (**figura 4**), o etanol, os seus metabolitos e o stress oxidativo exercem efeitos tóxicos nas células acinares pancreáticas, incluindo o aumento no teor de enzimas digestivas e lisossómicas (L) (devido ao aumento da síntese e diminuição da secreção) e a diminuição da estabilidade dos grânulos de zimogénio (ZG) e lisossomas (mediada por CE, FAEEs, pelo stress oxidativo e diminuição da GP2) (Apte *et al.*, 2005).

Deste modo, estas alterações predisõem a glândula ao desenvolvimento de lesão autodigestiva e necroinflamação aguda (pancreatite aguda) e as citocinas libertadas durante os episódios necroinflamatórios agudos, ativam as PSCs, que podem também ser ativadas diretamente pelo etanol (mesmo sem necroinflamação) através do seu metabolito acetaldeído e pelo stress oxidativo. Assim, a ativação persistente das PSCs (devido aos repetidos episódios de necroinflamação e/ou exposição contínua ao etanol) gera um desequilíbrio entre a síntese e a degradação de proteínas da matriz extracelular, resultando eventualmente no desenvolvimento de fibrose pancreática, em que, o bloqueio do duto pancreático pela precipitação de proteínas, pode facilitar ainda mais a progressão da doença (Apte *et al.*, 2005).

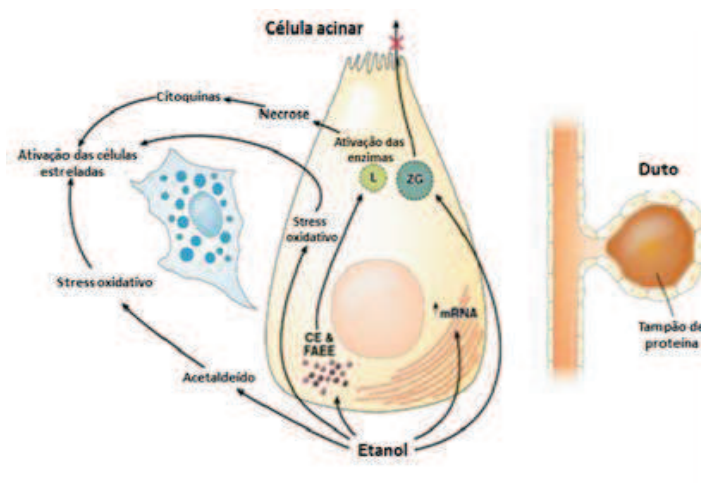


Figura 4 - Conceito atual da patogênese da pancreatite crônica. CE, ésteres de colesterol; FAEE, éster etílico de ácidos gordos; L, lisossoma; ZG, grânulos de zimogénio (Fonte: Witt *et al.*, 2007).

3.2 Manifestações Clínicas

No que concerne às manifestações clínicas, a dor abdominal está presente em mais de 95% dos doentes e, é geralmente descrita como aguda, de instalação súbita, localizada na região epigástrica, podendo, no entanto, apresentar-se como dor difusa, com irradiação dorsal, de intensidade moderada a forte, agravada no período pós-prandial e atenuada na posição antálgica, com o doente sentado com o tronco inclinado para a frente ou de cócoras, sendo acompanhada, em 90% dos casos, por náuseas e vômitos (Apte *et al.*, 2010).

Assim, a dor constitui o principal sintoma, podendo ser contínua ou recorrente, muito embora, o quadro possa ser absolutamente assintomático, situação que coincide com a insuficiência pancreática endócrina e exócrina, refletida pelas alterações histológicas

irreversíveis de atrofia acinar e fibrose (**Figura 5**) e, em alguns pacientes, com a presença de calcificações intrapancreáticas (Guimarães-Filho *et al.*, 2009)

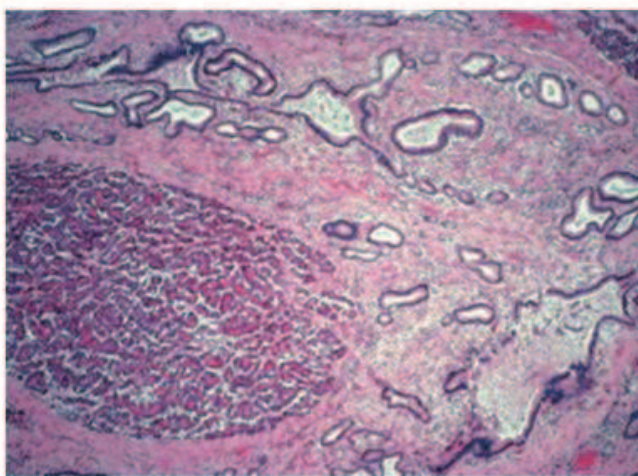


Figura 5 – Pancreatite crónica alcoólica. Secção histológica do pâncreas de um paciente com pancreatite crónica induzida pelo álcool representando fibrose abundante e atrofia acinar (Fonte: Apte *et al.*, 2010)

Do ponto de vista analítico, observa-se desde o início, uma elevação dos níveis séricos das enzimas pancreáticas e com uma redução de 10% na secreção de lipase pancreática, os doentes apresentam esteatorreia (fezes volumosas e gordurosas), que representa um sintoma do estado avançado da doença, acompanhado normalmente por perda ponderal (Witt *et al.*, 2007)

É importante realçar que, a diminuição da lipase ocorre mais rapidamente do que a de protease e amilase, e por esse motivo, a má digestão de lípidos surge primeiro do que a de proteínas e hidratos de carbono, ocorrendo desnutrição proteica com deficiência em vitaminas lipossolúveis e ácidos gordos essenciais, caracterizando a insuficiência exócrina (Witt *et al.*, 2007).

Para além da insuficiência exócrina, pode desenvolver-se, numa fase avançada da doença, diabetes *mellitus*, classificada pela *American Diabetes Association* como do tipo IIIc, que se caracteriza não só pela destruição das células produtoras de insulina, como também pela destruição das células produtoras de glucagon, o que agrava as possíveis situações de hipoglicemia (Witt *et al.*, 2007).

Outro aspeto importante diz respeito ao desenvolvimento do pseudocisto pancreático, que representa uma complicação da pancreatite aguda ou crónica, e é assim designado porque não possui paredes próprias, sendo delimitado pelos órgãos vizinhos e tecidos

fibrosos e de granulação. Do ponto de vista morfológico, é um líquido de cor variável, com volume que varia de 50 a 10000 ml, dependendo do tempo e evolução da doença, e estas coleções de tecido pancreático surgem devido a crises recorrentes de pancreatite, quer de origem alcoólica como biliar, a traumatismos ou a neoplasias e parasitoses (Muraro *et al.*, 1997).

No que concerne à prevalência de pseudocistos, existem controvérsias, visto que, alguns autores defendem que um quarto dos doentes com pancreatite crónica apresenta pseudocisto, outros, que apenas cerca de 2% das pancreatites em geral, evoluem para pseudocisto pancreático, enquanto que outros autores sugerem que apenas em alguns casos, este pode ser a primeira manifestação de uma pancreatite crónica (Muraro *et al.*, 1997).

Segundo um estudo realizado por Muraro *et al.* (1997) a dor abdominal é o sintoma mais frequente do pseudocisto e deve-se à compressão do nervo plexo celíaco e das estruturas vizinhas, e às crises de pancreatite e os outros sintomas são náuseas, vômitos, emagrecimento e, em alguns casos, febre e diarreia na fase aguda. Além disso, o autor relata icterícia obstrutiva nos pseudocistos situados na proximidade da cabeça do pâncreas, e ainda, hipertensão portal pela compressão do sistema porta ou apenas da veia esplénica, e dependendo da localização e tamanho, também poderá haver compressão do estômago, duodeno, cólon baço e diafragma (Muraro *et al.*, 1997).

Cabe enfatizar que, os níveis séricos da amilase e dos leucócitos estão aumentados em cerca de 50% dos pacientes (Muraro *et al.*, 1997).

Para além disso, têm sido descritas complicações dos pseudocistos, embora raras, como a perfuração do peritонеo livre com peritonite química, a hemorragia e ocorrência de fístulas no cólon e duodeno simultaneamente (Muraro *et al.*, 1997).

O tratamento cinge-se a pseudocistos sintomáticos ou acompanhados de infeção e sangramento, sendo maioritariamente cirúrgico e visando aliviar os sintomas e prevenir complicações (Lopes *et al.*, 2013).

3.3 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da pancreatite aguda é feito geralmente a partir de uma crise de dor de forte intensidade na parte superior do abdómen, regra geral “em barra”, acompanhada por uma subida dos níveis de amilase e lipase no sangue, com valores 3 vezes superiores aos níveis normais (Abela & Carter, 2010).

Neste contexto, a lipase sérica é mais específica e os seus níveis permanecem elevados por um período mais longo do que os níveis de amilase, que podem ser normais em mais de um terço dos doentes com pancreatite alcoólica aguda, portanto deve se ter em conta o fator intervalo de tempo entre o início dos sintomas e o momento da colheita de sangue para a determinação sérica da amilase e lipase (Pacheco *et al.*, 2003).

Contudo, já foi descrito que o aumento da amilase é significativamente mais baixo na PA quando comparado com pancreatites de outras etiologias e, ainda que, tanto a amilase como a lipase estariam menos elevadas em casos de pancreatite provocada pelo álcool, provavelmente devido às lesões crónicas no pâncreas por ele causadas (Pacheco & Oliveira, 2007).

Por outro lado, dados da literatura com o objetivo de estabelecer a diferença entre a pancreatite alcoólica aguda e uma outra forma de pancreatite aguda (biliar), apontam que, apesar da relação entre os níveis de amilase e lipase (relação L/A) não diferenciar essas duas formas de pancreatite aguda, pode ser útil se utilizada juntamente com as alterações de outros exames laboratoriais como TGO, TGP, FA e VGM. De acordo com estes dados, uma relação $L/A > 3$, sugere pancreatite de origem alcoólica (Pacheco & Oliveira, 2007).

Cabe referir que, os resultados do exame físico são proporcionais à gravidade do quadro de pancreatite, revelando dor abdominal epigástrica com defesa muscular, mas raramente com descompressão dolorosa, podendo haver distensão abdominal e diminuição da peristalse devido ao íleo adinâmico pelo processo inflamatório pancreático. Revelam, ainda, taquicardia e hipotensão variáveis que são decorrentes da hipovolemia secundária ao aprisionamento de líquido (Guimarães-Filho *et al.*, 2009).

Além disso, alguns resultados são específicos de determinadas complicações da pancreatite aguda, como alteração na auscultação pulmonar, que pode ser indicador de derrame pleural ou a presença de equimose no lado esquerdo do abdómen (sinal de

Gray-Turner) ou na região peri-umbilical (sinal de Cullen), indicador de hemorragia retroperitoneal, que podem ocorrer em casos de pancreatite grave (Guimarães-Filho *et al.*, 2009).

A confirmação diagnóstica pode ocorrer através de exames complementares tais como: raios-X abdominal, que deteta calcificações, ecografia abdominal, que fornece imagens do pâncreas a duas dimensões, tomografia computadorizada (CT) abdominal que deteta calcificações e pseudocistos e ressonância magnética (MRI) ao abdómen, dos quais o exame radiológico é o que apresenta menor sensibilidade (Apte & Wilson, 2003; Apte *et al.*, 1997).

Neste contexto, a ecografia abdominal é a técnica que representa o primeiro procedimento realizado nos doentes com suspeita de pancreatite, podendo revelar alterações nos dutos, calcificação e quistos, bem como, edema peripancreático, cuja detecção apresenta uma sensibilidade bastante elevada, sendo que, outras complicações da pancreatite como distensão gástrica ou duodenal e dilatação do duto biliar podem também ser demonstradas (Witt *et al.*, 2007).

No entanto, segundo Apte e Wilson (2003), a técnica de imagem com melhor resolatividade para a anatomia dos dutos pancreáticos é, sem dúvida, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (ERCP) que é considerada “padrão ouro” na detecção da pancreatite crónica e, as alterações típicas dos dutos pancreáticos observadas com a ERCP são dilatações, estenoses e anormalidades dos ramos laterais.

Assim, a função mais importante da ERCP é a identificação de anormalidades estruturais como estenose dutal, cálculos ou quistos, que pode ser favorável para o tratamento interventivo e, a exclusão, se possível, do cancro pancreático. Não obstante, a ERCP pode eventualmente ser suplantada pela alternativa não invasiva, designada colangiopancreatografia de ressonância magnética (MRCP) (Witt *et al.*, 2007; Apte & Wilson, 2003).

Cabe ressaltar que, as técnicas de imagem descritas fornecem informação sobre as alterações estruturais, porém não avaliam a função pancreática (Apte & Wilson, 2003; Apte *et al.*, 1997).

Assim sendo, existem alguns testes para a detecção de insuficiência pancreática exócrina, entre os quais, o teste da secretina-colecistoquinina, que é considerado o “padrão de

ouro” na detecção da pancreatite crónica. No entanto, o procedimento está disponível apenas em alguns centros especializados e, para além disso, é um teste demorado e desconfortável para o paciente, tal como o teste de Lundh, que requer intubação duodenal (Strate *et al.*, 2002; Witt *et al.*, 2007).

Por conseguinte, foram desenvolvidas alternativas menos invasivas como a elastase fecal, o teste do pancreolauril, o teste bentromida, o teste quantitativo de gordura fecal com corante Sudan III, pesquisa quantitativa de gordura fecal (método de Van de Kamer), e outros testes, como o teste do suor, o teste de pesquisa de anticorpos e de mutações nos genes CFTR, tripsinogénio catiónico, entre outros (Strate *et al.*, 2002; Witt *et al.*, 2007).

Contudo, os testes da função pancreática mostram elevada sensibilidade apenas quando a doença assume gravidade, não sendo úteis na investigação do diagnóstico dos doentes com dor recorrente de origem desconhecida e, deste modo, foram descritos outros testes derivados da MRI, mas a maioria desses estudos não avaliou doentes com pancreatite crónica leve ou moderada (Strate *et al.*, 2002; Witt *et al.*, 2007).

No caso clínico apresentado, o diagnóstico de pancreatite baseou-se nas manifestações clínicas características de alterações pancreáticas, como dor intensa, “em barra”, na parte superior do abdómen, com sensibilidade dolorosa aumentada, distensão abdominal com peristalse débil, náuseas e vômitos pós-prandiais diários. Tanto taquicardia, como hipotensão foram verificadas, tendo sido também encontradas alterações do ponto de vista pulmonar, que de acordo com a literatura (Guimarães-Filho *et al.*, 2009), podem ocorrer em casos de pancreatite grave. O exame de imagem de eleição, neste caso foi a ecografia abdominal, que demonstrou alterações hepáticas de etiologia alcoólica e confirmou os dados da literatura (Apte & Wilson., 2003) ao mostrar comprometimento do pâncreas, traduzido por edema peri-pancreático causado pelos metabolitos tóxicos do álcool.

Analiticamente, os resultados revelaram leucocitose com neutrofilia e PCR aumentada, o que indica a existência de um processo inflamatório no organismo, que juntamente com o aumento significativo dos níveis séricos da lipase e amilase, confirmou o diagnóstico de pancreatite conforme descrito por Muraro *et al.* (1997).

Segundo Pacheco e Oliveira (2007), a relação L/A ao ser > 3 , juntamente com as alterações verificadas nos valores de TGO, TGP e VGM, sugere pancreatite aguda de origem alcoólica, dados esses observados no estudo do caso clínico.

Com o hepatograma, pôde concluir-se que a relação TGP/TGO > 2 , resulta da lesão hepática devido ao consumo excessivo de álcool, comprovado também com o aumento dos níveis séricos da GGT, que tanto pode indicar obstrução da via biliar como lesão hepatocelular aguda, sendo empregue no diagnóstico de doenças hepáticas, especificamente na detecção de colestase, e o aumento da LDH que, apesar de menos específica para o fígado que a TGO e TGP, também funciona como indicador de lesão hepática. O resultado de 1,3 mg/dl para a Bb total, apesar de se encontrar acima dos valores de referência, não tem expressão clínica, visto que a icterícia só se manifesta clinicamente com valores $\geq 2,5$ mg/dl.

3.4 Tratamento

Considerando as manifestações clínicas, a principal medida na pancreatite alcoólica aguda consiste na analgesia, visto que a dor é o principal sintoma. Além disso impõe-se o repouso alimentar, hidratação venosa, entubação nasogástrica (se as náuseas e os vômitos forem intensos) e fluidos intravenosos (Apte & Wilson, 2003).

No que diz respeito à pancreatite crónica, o tratamento é principalmente sintomático e direciona-se também para a dor, já que também consiste na principal característica, envolvendo ainda as complicações comuns, que são, a insuficiência exócrina, diabetes, alterações nutricionais e desenvolvimento de pseudocistos. Geralmente as estratégias terapêuticas para a pancreatite crónica alcoólica incluem, a abstinência de álcool e tabaco, alívio da dor, correção da insuficiência exócrina e endócrina, suporte nutricional e, caso haja indicação, intervenção endoscópica ou cirúrgica (Witt *et al.*, 2007).

A dor abdominal representa um problema clínico que compromete nitidamente a qualidade de vida. O tratamento da dor inicia comumente com analgésicos convencionais, como paracetamol e caso não haja resposta terapêutica satisfatória, recorre-se à utilização de opiáceos, como tramadol. Cabe ressaltar os conhecidos efeitos secundários desses medicamentos, visto que podem desencadear depressão do SNC, alteração na motilidade gastrointestinal e dependência (Witt *et al.*, 2007).

No entanto, apesar das estratégias analgésicas, a dor pode persistir e levar a intervenção cirúrgica, que acontece em 11% dos pacientes, ou tratamento endoscópico, que é indicado em aproximadamente 29% dos casos e, como tem sido referenciado na literatura, após o tratamento cirúrgico, o desaparecimento da dor, ou, pelo menos, a sua redução substancial, podem ser observados em 67-94% dos doentes, a curto prazo, visto que os bons resultados são obtidos em 50-88% dos indivíduos, a longo prazo. Dessa forma, a abordagem médica tradicional, baseia-se na administração de octreotida de longa duração, antidepressivos tricíclicos, narcóticos ou bloqueio do nervo plexo celíaco por meio de CT ou ecoendoscopia (Pezzilli & Morselli-Labat, 2009).

Neste contexto, existem situações em que, apesar da abordagem terapêutica mencionada, a dor pode assumir um caráter de possível intratabilidade, impondo a necessidade de novas perspectivas terapêuticas e, neste sentido, uma possibilidade terapêutica, reside na chamada bomba intratecal de narcóticos, que tem mostrado eficácia em alguns doentes, muito embora, o risco que esta acarreta seja bastante elevado, tendo como principais complicações, infecção do sistema nervoso central, fuga de líquido cefalorraquidiano, exigindo laminectomia e abscesso perispinal com meningite bacteriana, que exigem a remoção da bomba (Kongkam *et al.*, 2009).

Outras possíveis estratégias no alívio da dor, mas ainda em estudo, incluem a inibição das enzimas pancreáticas, o uso de antioxidantes e também de abordagens invasivas, como o bloqueio do nervo plexo celíaco, não tendo sido nenhum destes procedimentos objeto de ensaios clínicos (Apte & Wilson, 2003).

Relativamente à insuficiência exócrina, segundo os estudos de Witt *et al.* (2007), teoricamente, as enzimas pancreáticas estão indicadas nos pacientes com esteatorreia (gordura fecal > 7g/dia) e perda ponderal. No entanto, na prática clínica, raramente se realiza a medição da gordura fecal, sendo a decisão para a reposição enzimática baseada na avaliação do estado clínico do doente e a dose de enzimas pancreáticas para o tratamento da esteatorreia deve ser suficientemente elevada (aproximadamente 25000-50000U de lipase/refeição ou combinação com inibidor da bomba de prótons), mas raramente se consegue um aumento significativo do peso corporal.

No que se refere à dietoterapia, segundo os relatos de Witt *et al.* (2007), não existe uma dieta pancreática específica, sendo recomendada abstinência alcoólica e ingestão de refeições menores mas mais frequentes. Se a insuficiência pancreática exócrina for

amplamente compensada com a terapia de substituição enzimática, não se aconselha a restrição de ingestão de gorduras e, esta restrição e a da administração de triglicéridos de cadeia média (MCTs) estão indicadas apenas nos casos graves de má digestão, podendo os MCTs agravar a diarreia em muitos doentes. Por outro lado, os suplementos vitamínicos são recomendados nos casos de deficiência em vitaminas solúveis em gordura, que acontece principalmente com os doentes que continuam o consumo de álcool (Witt *et al.*, 2007).

Em relação à insuficiência endócrina, nomeadamente a diabetes, o tratamento é semelhante ao aplicado aos pacientes com diabetes tipo I, visto que, de acordo com a *American Diabetes Association*, a diabetes é do tipo IIIc e caracteriza-se pela destruição das células que produzem insulina e das células produtoras de glucagon, sendo que, devido à deficiência na síntese de glucagon, os doentes com pancreatite crónica têm um risco maior nas situações de hipoglicemia, o que representa um problema adicional nos doentes com baixa adesão à terapia e/ou com consumo continuado de álcool ou neuropatia autónoma, cujo objetivo terapêutico, nesses casos, é evitar a hipoglicemia através de um regime de insulina simples, e com isso, o regime de insulina intensivo é indicado apenas nos pacientes com uma boa adesão à terapia e nos que cessam o consumo de álcool (Witt *et al.*, 2007).

Tal como foi descrito na literatura (Witt *et al.*, 2007), no caso clínico em questão foram utilizados analgésicos como tramadol e paracetamol, antidepressivos tricíclicos como a imipramina e hidratação venosa, tendo sido verificada uma melhoria significativa. Adicionalmente foram administrados anti-eméticos como a metoclopramida e o inibidor da bomba de prótons (pantoprazol) e, optou-se, ainda, pela pausa alimentar e nutrição parentérica, conduta também sugerida por alguns autores (Apte & Wilson, 2003).

Em relação ao surgimento de pseudocisto, a probabilidade de resolução espontânea é bastante variável, dependendo da sua etiologia, localização e tamanho (Aghdassi *et al.*, 2006).

O algoritmo clínico usado na Universidade de Geifswald para o tratamento de pseudocistos pancreáticos (**figura 6**), refere que estes resultam de pancreatite aguda, crónica ou da lesão pancreática e, a decisão sobre o seu tratamento depende do tamanho e localização do pseudocisto e da ocorrência de complicações secundárias, de modo que, no caso de um cisto pequeno (< 5 cm) ou inexistência de complicações

secundárias, a estratégia é expetante e, se o tamanho exceder os 5 cm e/ou ocorrerem complicações, o tratamento pode ser cirúrgico ou endoscópico, com os mesmos resultados (Aghdassi *et al.*, 2006).

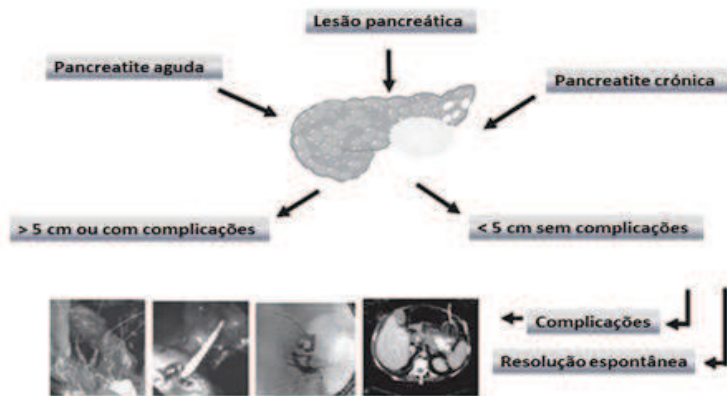


Figura 6 – Algoritmo clínico usado na Universidade de Geifswald para o tratamento de pseudocistos pancreáticos (Fonte: Aghdassi *et al.*, 2006).

Apesar da existência de diferentes estratégias terapêuticas, como o tratamento endoscópico (transpapilar e transmural) e percutâneo, a cirurgia continua a ser o método principal no tratamento do pseudocisto pancreático, que inclui, a drenagem interna (cistogastroanastomose, cistojejunoanastomose e cistoduodenoanastomose), externa e a ressecção do pseudocisto (Lopes *et al.*, 2013; Muraro *et al.*, 1997; Aghdassi *et al.*, 2006).

O tratamento endoscópico representa uma alternativa razoável à cirurgia, principalmente nos pseudocistos crônicos, exibindo uma morbidade e mortalidade ainda mais baixas. Contudo, falhas na drenagem endoscópica transpapilar e transmural, como drenagem inadequada devido ao tamanho do orifício ou obstrução dos drenos, exigem o re-tratamento, cirúrgico se necessário. No entanto, a drenagem endoscópica é o método eleito nos pacientes com pancreatite crônica associada a pseudocistos grandes (Aghdassi *et al.*, 2006).

Na drenagem percutânea, as principais indicações são pacientes sintomáticos, pseudocistos imaturos com crescimento progressivo ou doentes sépticos com pseudocisto infetado, apresentando riscos como fistulas e a ocorrência de infecção via catéter (Aghdassi *et al.*, 2006).

Assim, a cirurgia é o método tradicional no tratamento de pseudocistos, sendo indicada em pacientes com pseudocistos infetados ou necróticos, pseudocistos associados a alterações no duto pancreático, suspeita de neoplasia cística, coexistência de

pseudocistos e estenose do duto biliar e em complicações como a compressão do estômago ou do duodeno, perfuração e hemorragia devido à erosão dos vasos sanguíneos (Cooperman, 2001).

Das técnicas cirúrgicas, a drenagem interna (cistoduodenostomia, cistojejunostomia e cistogastrostomia) apresenta a vantagem do aproveitamento das secreções pancreáticas e evita a persistência de fistulas, estando indicada quando as paredes do pseudocisto estão já bem formadas e quando não existe infecção, enquanto que, no caso de pseudocisto com paredes finas e frágeis, ou infetado, deve optar-se pela drenagem tubular externa (Muraro *et al.*, 1997).

A ressecção é uma alternativa à drenagem interna no tratamento de pseudocistos crónicos e está indicada na pancreatite crónica dolorosa, no caso de múltiplos cistos, hemorragia gastrointestinal e obstrução do duto biliar ou duodenal (Grace & Williamson, 1993).

A laparoscopia tem tido resultados animadores, associados a uma baixa taxa de complicações e, embora, a cistogastrostomia e a cistojejunostomia laparoscópicas resultem numa drenagem adequada e morbidade mínima, aguardam-se resultados de estudos a longo prazo (Bhattacharya & Ammori, 2003).

Confirmando os dados da literatura (Aghdassi *et al.*, 2006), o doente em questão, evoluiu com o desenvolvimento de um pseudocisto, cuja dimensão (3,8 cm) exige seguimento e vigilância.

IV. Conclusão

O consumo excessivo de álcool representa a maior causa de inflamação crônica do pâncreas.

Existem cada vez mais estudos que indicam que a lesão crônica pancreática poderá resultar de crises agudas repetidas de inflamação do pâncreas.

A pesquisa direciona-se agora para as células acinares, que produzem os sucos digestivos pancreáticos e, está estabelecido que estas células, tal como os hepatócitos, têm a capacidade de metabolizar o álcool, produzindo metabolitos tóxicos como o acetaldeído e FAEEs, produtos que têm mostrado exercer efeitos diretos na célula que promovem a ativação intracelular prematura das enzimas digestivas, predispondo a glândula à lesão autodigestiva.

A investigação sobre a patogênese da PA tem se baseado em duas observações clínicas fundamentais: a primeira é que apenas uma minoria dos alcoólicos desenvolve pancreatite, o que indica a necessidade de um fator “gatilho” adicional para iniciar a lesão pancreática (fatores de suscetibilidade individual), a segunda observação clínica é que o risco de desenvolver pancreatite aumenta, com o aumento da dose e duração do consumo de álcool, o que sugere a presença de efeitos persistentes no pâncreas relacionados com a dose de álcool.

O papel das PSCs na fibrose da PA deverá e continuará a ser examinado, particularmente no que se refere às estratégias para prevenir ou reverter a sua ativação.

O principal sintoma na PA é a dor abdominal, normalmente acompanhada da subida dos níveis séricos de enzimas pancreáticas, e com o auxílio de estudos de imagem é evidente a lesão pancreática.

A analgesia é o principal objetivo, e geralmente, as estratégias terapêuticas incluem: abstinência de álcool, correção da insuficiência exócrina e endócrina, suporte nutricional e, caso haja indicação, como a existência de pseudocisto com determinadas características, há intervenção endoscópica ou cirúrgica.

O caso clínico apresentado confirma os dados da literatura, tanto no que se refere à etiopatogenia, às manifestações clínicas, medidas diagnósticas e procedimentos terapêuticos.

Assim sendo, a pesquisa exaustiva da literatura existente acerca da PA e o estudo do caso clínico em questão, vieram fortalecer o conhecimento acerca desta doença, contribuindo para uma melhoria nos serviços prestados enquanto profissional de Ciências Farmacêuticas.

V. Bibliografia

Abela, J. E., Carter, C. R. (2010). Acute pancreatitis – a review. *Surgery – Oxford International Edition*, 28 (5), pp. 205-211.

Agdassi, A. A., Mayerle, J., Kraft, M. (2006). Pancreatic pseudocysts – when and how to treat. *HPB*, 8, pp. 432-441.

Ammann, R. W., Muellhaupt, B. (1994). Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut*, 35, pp. 552-556.

Ammann, R.W., Raimondi, S., Maisonneuve, P., Mullhaupt, B. (2010). Is obesity an additional risk factor for alcoholic chronic pancreatitis?. *Pancreatology*, 10, pp. 47-53.

Apte, M. V., Haber, P. S., Darby, S. J., Rodgers, S. C., McCaughan, G. W., Korsten, M. A., Pirola, R. C., Wilson, J. S. (1999). Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*, 44, pp. 534-541.

Apte, M. V., Haber, P. S., Norton, I. D., Wilson, J. S. (1998). Alcohol and the pancreas. *Addiction Biology*, 3, pp. 137-150.

Apte, M. V., Phillips, P. A., Fahmy, R. G., Darby, S. J., Rodgers, S. C., McCaughan, G. W., Korsten, M. A., Pirola, R. C., Naidoo, D., Wilson, J.S. (2000). Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*, 118, pp. 780-794.

Apte, M. V., Pirola, R. C., Wilson, J. S. (2008). Individual susceptibility to alcoholic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23 (1), pp. 63-68.

Apte, M. V., Pirola, R. C., Wilson, J. S. (2010). Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 25, pp. 1816-1826.

Apte, M. V., Pirola, R. C., Wilson, J. S. (2005). Molecular mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Digestive Diseases*, 23, pp. 232-240.

Apte, M. V., Wilson, J. S. (2003). Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 17 (4), pp. 593-612.

Apte, M. V., Wilson, J. S. (2004). Stellate cell activation in alcoholic pancreatitis. *Pancreas*, 27, pp. 316-320.

Apte, M. V., Wilson, J. S., Korsten, M. A. (1997). Alcohol-related pancreatic damage. *Alcohol Health and Research World*, 21, pp. 13-20.

Bachem, M. G., Schneider, E., Gross, H., Weidenbach, H., Schmid, R. M., Menke, A., Siech, M., Beger, H., Grunert, A., Adler, G. (1998). Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. *Gastroenterology*, 115, pp. 421-432.

Bhattacharya, D., Ammori, B. J. (2003). Minimally invasive approaches to the management of pancreatic pseudocysts: review of the literature. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.*, 13, pp. 141-148.

Chowdhury, P., Gupta, P. (2006). Pathophysiology of alcoholic pancreatitis: an overview. *World Journal of Gastroenterology*, 12 (46), pp. 7421-7427.

Cooperman, A. M. (2001). Surgical treatment of pancreatic pseudocysts. *Surg. Clin. North Am.*, 81, pp. 411-419.

Grace, P. A., Williamson, R. C. (1993). Modern management of pancreatic pseudocysts. *Br. J. Surg.*, 80, pp. 573-581.

Guimarães-Filho, M. A. C., Maya, M. C. A., Leal, P. R. F., Melgaço, A. S. (2009). Pancreatite aguda: etiologia, apresentação clínica e tratamento. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*, 5, pp. 61-69.

Gullo, L., Migliori, M., Brunetti, M. A., Manca, M. (2005). Alcoholic pancreatitis: new insights into an old disease. *Current Gastroenterology Reports*, 7, pp. 96-100.

Haber, P. S., Apte, M. V., Applegate, L. A., Norton, I. D., Korsten, M. A., Pirola, R.C., Wilson, J. S. (1998). Metabolism of ethanol by rat pancreatic acinar cells. *J. Lab. Clin. Med.*, 132, pp. 294-302.

Haber, P. S., Apte, M. V., Moran, C., Applegate, T. L., Pirola, R. C., Korsten, M. A., MacCaughan, G. W., Wilson, J. S. (2004). Non-oxidative metabolism of ethanol by rat pancreatic acini. *Pancreatology*, 4, pp. 82-89.

- Haber, P. S., Wilson, J. S., Apte, M. V., Korsten, M. A., Pirola, R. C. (1994). Chronic ethanol consumption increases the fragility of rat pancreatic zymogen granules. *Gut*, 35 (10), pp. 1474-1478.
- Herreros-Villanueva, M., Hijona, E., Bañales, J. M., Cosme, A., Bujanda, L. (2013). Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 19 (5), pp. 638-647.
- Howard, J. M., Ehrlich, E. W. (1960). The etiology of pancreatitis: a review of a clinical experience. *Annals of Surgery*, 152, pp. 135-137.
- Kongkam, P., Wagner, D. L., Sherman, S., Fogel, E. L., Whittaker, S. C., Watkins, J. L., McHenry, L., Lehman, G. A. (2009). Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis: a pilot series. *Am. J. Gastroenterol.*, 104, pp. 1249-1255.
- Law, R., Parsi, M., Lopez, R., Zuccaro, G., Stevens, T. (2010). Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology*, 10, pp. 54-59.
- Lopes, V. C., Lima, P. C. J., Macagnan, P., Giovannini, M. (2013). Drenagem de pseudocisto de pâncreas guiada por ecoendoscopia: relato do 1º caso no Rio Grande do Sul. *Revista da AMRIGS*, 57 (1), pp. 56-60.
- Maisonneuve, P., Lowenfels, A. B., Cavallini, G., Lankisch, P. G., Andersen, J. R., DiMagno, E. P., Andrén-Sandberg, A., Domellof, L., Frulloni, L., Ammann, R. W. (2005). Cigarette Smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 54, pp. 510-514.
- Miyasaka, K., Ohta, M., Takano, S., Hayashi, H., Higuchi, S., Maruyana, K. (2005). Carboxylester lipase gene polymorphism as a risk of alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*, 30, pp. 87-91.
- Muraro, C. P. M., Campos, A. P. S., Aquino, J. L. B., Bordin, A. R., Steger, A. A. (1997). Tratamento cirúrgico do pseudocisto do pâncreas através da cistojejunoanastomose à Y de Roux. *Revista de Ciências Médicas – PUCAMP*, 6 (2/3), pp. 76-80.
- Norton, I., Apte, M. V., Haber, P. (1996). P45002E1 is present in rat pancreas and is induced by chronic ethanol administration. *Gut*, 42, pp. 426-430.

Norton, I. D., Apte, M. V., Lux, O., Haber, P. S., Pirola, R. C., Wilson, J. S. (1998). Chronic ethanol administration causes oxidative stress in the rat pancreas. *J. Lab. Clin. Med.*, 131 (5), pp. 442-446.

Pacheco, R. C., Nishioka, S. A., Oliveira, L. C. M. (2003). Validade da amilase e da lipase no diagnóstico diferencial entre pancreatite aguda/crónica agudizada e outras causas de dor abdominal aguda. *Arq. Gastroenterol.*, 40, pp. 233-238.

Pacheco, R. C., Oliveira, L. C. M. (2007). Relação lipase/amilase nas pancreatites agudas de causa biliar e nas pancreatites agudas/crónicas agudizadas de causa alcoólica. *Arquivos de gastroenterologia*, 44 (1), pp. 35-38.

Pezzili, R., Morselli-Labate, A. M. (2009). Alcoholic Pancreatitis: Pathogenesis, Incidence and Treatment with special reference to the associated Pain. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6, pp. 2763-2782.

Reeves, H. L., Burt, A. D., Wood, S., Day, C. P. (1996). Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J. Hepatol.*, 25, pp. 677-683.

Sarles, H. (1971). Alcoholism and pancreatitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 6 (3), pp. 193-198.

Sarles, H. (1974). Chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, 66, pp. 604-616.

Sarner, M., Cotton, P. B. (1984). Classification of pancreatitis. *Gut*, 25, pp. 756-759.

Strate, T., Knoefel, W. T., Yekebas, E., Izbicki, J. R. (2002). Chronic pancreatitis: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *International Journal of Colorectal Diseases*, 18, pp. 97-106.

Tenner, S., Freedman, S. D. (1996). Alcohol's effect on membrane trafficking in the exocrine pancreas: implications in the pathogenesis of alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology*, 110, pp. 436.

Vonlaufen, A., Wilson, J. C., Pirola, R. C., Apte, M. V. (2007). Role of alcohol metabolism in chronic pancreatitis. *Alcohol Research and Health*, 3 (1), pp. 48-54.

Werner, J., Saghir, M., Fernandez-del Castillo, C., Warshaw, A. L., Laposata, M. (2001). Linkage of oxidative and nonoxidative ethanol metabolism in the pancreas and toxicity of nonoxidative ethanol metabolites for pancreatic acinar cells. *Surgery*, 129 (6), pp. 736-744.

Werner, J., Saghir, M., Warshaw, A. L., Lewandrowsky, K. B., Laposata, M., Iozzo, R. V., Carter, E. A., Schatz, R. J., Fernandez-del Castillo, C. (2002). Alcoholic pancreatitis in rats: injury from nonoxidative metabolites of ethanol. *Am. J. physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 283 (1), pp. 65-73.

Whitcomb, D. C., Gorry, M. C., Preston, R. A. (1996). Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nature Genetics*, 14, pp. 141-145.

Wilson, J. S., Apte, M. V., Thomas, M. C., Haber, P. S., Pirola, R. C. (1992). Effects of ethanol, acetaldehyde and cholesteryl esters on pancreatic lysosomes. *Gut*, 33 (8), pp. 1099-1104.

Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., Wilson, J. S. (2007). Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis and therapy. *Gastroenterology*, 132, pp. 1557-1573.