

JÚLIA DE FÁTIMA GONÇALVES SANTOS

**PREVALÊNCIA DA PANCREATITE CRÔNICA EM PACIENTES PORTADORES
DE CIRROSE HEPÁTICA ALCOÓLICA: ESTUDO HISTOPATOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Uberlândia – MG
2005

JÚLIA DE FÁTIMA GONÇALVES SANTOS

**PREVALÊNCIA DA PANCREATITE CRÔNICA EM PACIENTES PORTADORES
DE CIRROSE HEPÁTICA ALCOÓLICA: ESTUDO HISTOPATOLÓGICO**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Ademir Rocha

Uberlândia - MG
2005

DEDICATÓRIA

Ao meu pai **Manuel** e à minha mãe **Genoveva**, *in memoriam*, por terem me proporcionado, sem medir esforços, todas as oportunidades para a minha realização profissional.

Ao meu marido **Fernando Augusto**, pelo apoio e companheirismo dedicados para que fosse possível mais esta realização.

À minha sogra, **Luiza Terezinha**, pela generosidade e apoio, fazendo o papel de minha mãe, principalmente nos momentos difíceis.

Ao meu filho, **Fernando Augusto Filho**, fonte infindável de inspiração para todos os meus projetos e realizações.

A vocês, pessoas mais importantes da minha vida,

Dedico este estudo

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira**, orientador desta dissertação, pela dedicação e por repartir sua experiência, que foram o alicerce para a realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Ademir Rocha**, meu co-orientador, pelo estímulo a mim dispensado e pela participação que foi fundamental para a conclusão deste estudo.

AGRADECIMENTOS

A toda equipe de funcionários do Laboratório de Anatomia Patológica do HC-UFU, pela colaboração na realização das necropsias, pelo empenho na busca dos blocos de parafina e preparo das lâminas, sem os quais este trabalho não seria realizado. Edvânia Oliveira Araújo Borges, Kátia Arantes de Abreu Pontes, Maria de Fátima Pereira Souza, Willian Tronconi, Michelle Rodrigues Oliveira (secretaria), Dagmar do Carmo Oliveira Sales, Ignez Candelori, Marcos Humberto Pires, Márcio da Costa Silva (técnicos de laboratório), Carlos Alberto Castro, Edson Luiz Gonçalves, Ildeon Ricardo de Souza, José Alves da Silva, José Divino Pereira e Marcos Antônio Silva (sala de necropsia).

A equipe do Laboratório de Imuno-histoquímica, da Divisão de Patologia do Instituto Adolfo Lutz, Prof. Dr. Venâncio Avancini Ferreira Alves e as pesquisadoras científicas, Dra. Cristina Takami Kanamura e, especialmente, a Dra. Regina Maria Catarino, os quais tiveram participação fundamental na realização da pesquisa imuno-histoquímica deste estudo;

A todos os colegas de trabalho do Serviço de Endoscopia Digestiva do HC-UFU, médicos, secretárias e técnicas de enfermagem pela colaboração e incentivo;

À Dra. Laura Helman, pelo incentivo e cooperação dispensados para a conclusão deste estudo;

À bibliotecária Maira Nani França Moura Goulart pela imprescindível orientação nas citações das referências bibliográficas.

Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível,
e de repente
você estará fazendo o impossível.

São Francisco de Assis

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH – Enzima álcool-desidrogenase

CH – Cirrose hepática

CHA – Cirrose hepática alcoólica

CHC – Carcinoma hepatocelular

CPER – Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

DHA – Doença hepática alcoólica

ES – Evento sentinela

ESPA – Evento sentinela de pancreatite aguda

FI – Fibrose intralobular

FM – Fibrose mista

FP – Fibrose interlobular

HC-UFU – Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

HLA - Antígenos leucocitários humanos

IM – Infiltrado mononuclear

IHQ – Imuno-histoquímica

PA – Pancreatite aguda

PC – Pancreatite crônica

PCA – Pancreatite crônica alcoólica

SAME – Serviço de arquivo médico

S-C – Teste da secretina-colecistocinina

TC - Tomografia computadorizada

US – Ultra-sonografia abdominal

USE – Ultra-sonografia endoscópica

VHB – Vírus da hepatite B

VHC – Vírus da hepatite C

RESUMO

Objetivo - Avaliar a prevalência de pancreatite crônica (PC) em pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica (CHA) através da histopatologia.

Casuística - Analisaram-se necropsias de 18 homens e sete mulheres portadores de CHA com idade média (desvio padrão) de $47,2 \pm 13,8$ anos (24 a 83 anos) que consumiam em média $239,6 \pm 155,3$ gramas de etanol/dia por um período de $16,7 \pm 7,2$ anos. O grupo controle foi composto por dez homens sem cirrose hepática, com idade média de $43,1 \pm 21,8$ anos (22 a 77 anos), submetidos a necropsias obrigatórias por mortes violentas.

Métodos - O diagnóstico histopatológico de cirrose hepática baseou-se na fibrose sistematizada com formação de septos delimitando nódulos de tamanhos variados, associada a inflamação crônica inespecífica. O diagnóstico histopatológico de pancreatite crônica fundamentou-se no infiltrado mononuclear (IM) presente em torno dos ductos e no tecido conjuntivo inter e intralobular. A PC foi classificada como leve, quando havia discreto IM em região periductal, interlobular ou intralobular, eventualmente acompanhado por finas traves de fibrose; moderada, pelo aumento da intensidade do exsudato e da fibrose, ocasionalmente associado com pequena dilatação dos ductos e, a forma grave, caracterizou-se pelo IM, densa fibrose, rolhas com ou sem cálculos nos ductos, dilatação dos ductos, atrofia glandular e às vezes, calcificação.

Resultados - Observou-se PC nos 25 pacientes portadores de CHA (100%), sendo leve em 18 (72%), moderada, em dois (8%) e grave em cinco pacientes (20%). No grupo controle, dois pacientes (20%) tinham PC leve.

Conclusão - A pancreatite crônica está frequentemente associada à cirrose hepática alcoólica, sendo leve na maioria dos casos.

Palavras-chave - Cirrose hepática alcoólica. Pancreatite crônica alcoólica. Diagnóstico histopatológico.

ABSTRACT

Objective – To evaluate the prevalence of chronic pancreatitis (CP) in alcoholic liver cirrhosis patients (ALC) based on the histopathological features.

Subjects - We retrospectively analyzed the autopsies of 25 patients with alcoholic liver cirrhosis, eighteen men and seven women, mean age (standard deviation) of 47.2 ± 13.8 years, range from 24 to 83 years. The daily alcohol consumption was 239.6 ± 155.3 g in average, and the mean duration of alcohol abuse was 16.7 ± 7.2 years. A control group was composed of ten men, mean age of 43.1 ± 21.8 years, range from 22 to 77 years, without liver cirrhosis submitted to obligatory autopsies because of violent deaths.

Methods - Liver cirrhosis histopathological diagnosis was based on the findings of systemized fibrosis with septa formation delimiting nodules of varied sizes and unspecific chronic inflammation. Chronic pancreatitis histopathological diagnosis was based, especially, on the identification of foci of exudate of lymphocytes, histiocytes and, eventually, plasma cells (called mononuclear cell infiltration) around the ducts and in the inter and intralobular conjunctive tissue. The CP was classified as mild when it had discrete mononuclear infiltrated (MI) in periductal, interlobular or intralobular area, eventually with the presence of thin strands of fibrosis; moderate pancreatitis was defined by the increase of the exudate and fibrosis intensity, occasionally associated with small ducts dilatation. The severe form of the CP was characterized by MI, dense fibrosis with or without calculi in the ducts, irregular ductal dilatation, glandular (acinar) atrophy and, sometimes calcification.

Results - CP was observed in the 25 patients (100%) with ALC, considered mild in 18 (72%), moderate in two (8%) and severe in five (20%). In the control group two out of the ten (20%) had mild chronic pancreatitis.

Conclusion - Chronic pancreatitis is frequently associated with the alcoholic liver cirrhosis, with the mild form predominance.

Keyword: Alcoholic liver cirrhosis. Alcoholic chronic pancreatitis. Histopathology diagnoses.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	ÁLCOOL E FÍGADO.....	1
1.2	ÁLCOOL E PÂNCREAS.....	6
1.2.1	DIAGNÓSTICO CLÍNICO E ATRAVÉS DE EXAMES COMPLEMENTARES DA PC	12
1.2.2	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO DA PC.....	13
1.3	CONCOMITÂNCIA DE PANCREATITE CRÔNICA E CIRROSE HEPÁTICA ALCOÓLICA.....	13
2	OBJETIVO.....	15
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	16
4	RESULTADOS.....	23
5	DISCUSSÃO.....	37
6	CONCLUSÕES.....	49
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

1.1. ÁLCOOL E FÍGADO

O alcoolismo crônico é um grave problema de saúde pública no Brasil, como pode ser observado pelo “I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas”, realizada no ano de 2001, nas 107 maiores cidades brasileiras (CARLINI et al., 2001).

O álcool é reconhecido como uma hepatotóxina há várias décadas (LIEBER, 1979). A despeito disto, o consumo de bebidas alcoólicas tem aumentado, uma vez que pode proporcionar sensação de prazer e é aceito e até estimulado nas sociedades ocidentais (MINCIS, 1997), e o aumento do consumo alcoólico também tem ocorrido nos países orientais (TAKADA; TAKASE; TSUTSUMI, 1993). A ingestão do etanol proporciona uma percepção inicial de euforia e outras sensações prazerosas que, associadas a um período de latência geralmente prolongado até o surgimento dos sintomas das doenças a ele relacionadas, contribuiriam para um uso nocivo (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). Somando-se a isto, a facilidade de aquisição de bebidas alcoólicas, sobretudo no nosso meio, muitas vezes com custo acessível à população em geral (DANI et al., 1990), ter-se-iam disponíveis muitos pré-requisitos necessários para o desenvolvimento de doenças associadas ao abuso de álcool.

O álcool é responsável por lesões em praticamente todos os órgãos (LIEBER, 1995), sobretudo no fígado, local onde sofre oxidação obrigatória e de forma quase integral, já que não pode ser estocado (LIEBER; GUADAGNINI, 1990). Apenas uma pequena parte do etanol é oxidada no estômago, através da enzima álcool-desidrogenase (ADH) e somente 2-10% da quantidade absorvida são eliminados através dos rins ou dos pulmões (LIEBER; GUADAGNINI, 1990). Esta relativa especificidade pode explicar porque o

etanol pode produzir notável desequilíbrio no fígado. No entanto, nem todos os indivíduos que abusam da ingestão alcoólica desenvolvem lesões importantes no fígado. Alguns fatores que contribuem para o surgimento da doença hepática alcoólica (DHA), além da quantidade e da duração do consumo de etanol, são o sexo feminino (SAUNDERS; DAVIS; WILLIAMS, 1981; NORTON et al., 1987), a concomitância de infecções por vírus hepatotrópicos (TAKADA; TAKASE; TSUTSUMI, 1993), fatores genéticos (REED et al., 1996; FERNÁNDEZ-CHECA; BELLENTANI; TIRIBELLI, 2002) e, talvez, o aspecto nutricional (CORRAO et al., 1998).

A incidência de cirrose hepática entre os alcoolistas pesados é de cerca de 10-20% (FERNÁNDEZ-CHECA; BELLENTANI; TIRIBELI, 2002; FRANK; RAICHT, 1985; GRANT; DUFOUR; HARFORD, 1988; SHERLOCK; DOOLEY, 2002). Alcoolista pesado é definido pelo consumo de mais que três ou quatro drinques por dia (36 a 48g de etanol) para as mulheres e mais que cinco a seis drinques por dia (60 a 72g de etanol) para os homens (ENOCH; GOLDMAN, 2002). Acredita-se que o risco de desenvolvimento da cirrose hepática alcoólica (CHA) aumenta proporcionalmente com a quantidade de álcool ingerida. A quantidade necessária para o surgimento da CHA ainda é discutida, mas aceita-se, atualmente, que a ingestão média diária de etanol superior a 80 gramas para o homem e 40 gramas para a mulher é suficiente para a ocorrência da doença em indivíduos predispostos (PATON; SAUNDERS, 1981; ARTEEL et al., 2003), embora, valores menores, como 40 gramas e 20 gramas para homens e mulheres, respectivamente, já tenham sido descritos em pacientes com cirrose hepática (CH) - (LIEBER; DeCARLI, 1991; DIEHL, 2002).

O tempo de consumo alcoólico é outro fator importante; tem-se observado que ele pode ser bastante variável até o aparecimento de CHA. Varia de 10 ou 12 anos (ARTEEL

et al., 2003), até cerca de 20 anos ou mais (GRANT; DUFOUR; HARFORD, 1988) para o surgimento da CHA.

Também se tem observado que o gênero feminino tem um risco maior para a DHA, por vários motivos. Quando mulheres consomem 60 a 80 gramas de etanol por dia, têm pelo menos 35 vezes mais chances de desenvolver a CHA, comparando-se ao mesmo consumo no sexo masculino (SAUNDERS; DAVIS; WILLIAMS, 1981). A atividade da enzima álcool-desidrogenase (ADH), que metaboliza o etanol na mucosa gástrica, é menor no sexo feminino, o que acarreta uma maior etanolemia e, conseqüentemente, uma maior suscetibilidade para a DHA em relação ao homem (LIEBER; GUADAGNINI, 1990; GOLDIN, 1994). As mulheres apresentam, comparadas aos homens, taxas mais altas de etanol no soro após ingestão de uma dose padrão, o que pode ser explicado por possuírem menor quantidade de água corporal e, assim, menor diluição, uma vez que o álcool absorvido no estômago e nos intestinos é distribuído através da água do organismo (MINCIS, 1997). Relata-se ainda que as mulheres progridem mais facilmente da hepatite alcoólica para a cirrose, mesmo quando interrompem o consumo de bebidas alcoólicas (MINCIS, 1997).

Com relação aos vírus hepatotrópicos, aceita-se que o vírus C tem um papel patogênico importante na formação e evolução de lesões hepáticas alcoólicas. Alcoolistas têm maior prevalência de anti-HCV no soro do que não-alcoolistas (OLIVEIRA et al., 1999; OLIVEIRA; PEREIRA; REIS, 2001) e aqueles com hepatite C crônica podem apresentar uma evolução mais rápida para cirrose e, ainda, para o hepatocarcinoma. Um trabalho japonês (TAKADA; TAKASE; TSUTSUMI, 1993) mostrou que a taxa de sobrevivência dos pacientes com cirrose hepática alcoólica foi significativamente menor e a taxa de desenvolvimento do carcinoma hepatocelular (CHC) foi estatisticamente maior nos

portadores de infecção crônica pelo vírus da hepatite C (VHC), quando comparados com aqueles que não eram infectados com este vírus.

No Japão, doença hepática sem CHC é responsável por 17.000 mortes anualmente, sendo 60% relacionadas com VHC e 15% relacionadas ao VHB. A hepatopatia alcoólica na ausência de infecção viral responde por 13% das cirroses hepáticas e por uma pequena porcentagem de casos de CHC. Entre os etilistas pesados, cerca de 80% com CHA e 30% com CHC não apresentam marcadores sorológicos para os vírus das hepatites B ou C. Esses achados sugerem que o uso abusivo do álcool, por si, contribui para o desenvolvimento da CH e do CHC naquela população (HORIE; ISHII, 2004).

O fato de somente cerca de 10-20% dos etilistas pesados desenvolverem CH pode dever-se à influência de outros fatores predisponentes para o desenvolvimento desta doença como, por exemplo, os fatores genéticos. No entanto, os resultados de pesquisas nesta área são conflitantes. Em um estudo, em caucasianos, no qual se associou a presença de antígenos leucocitários humanos (HLA) com a DHA, concluiu-se que nenhum fenótipo de HLA foi significativamente mais comum em indivíduos com DHA quando comparado com aqueles sem DHA (FERNÁNDEZ-CHECA; BELLENTANI; TIRIBELLI, 2002). Outra pesquisa, em que se estudaram os genes das enzimas álcool desidrogenase (ADH2, ADH3), mostrou que o polimorfismo da ADH3 parece diminuir o risco de dependência alcoólica, mas, ao mesmo tempo aumentar o risco de doença hepática entre os alcoolistas (WHITFIELD, 1997). Em outro estudo, no norte da Itália, observou-se que a presença de um ou mais alelos no locus C2 do citocromo P450E1 ou do homozigoto para o alelo 2 da isoenzima hepática ADH3 são fatores predisponentes para o desenvolvimento de DHA. De acordo com este estudo, alcoolistas pesados que não possuem nenhum desses dois genótipos estariam 3 a 4 vezes menos propensos ao desenvolvimento de DHA

(BELLENTANI et al., 1994). Uma pesquisa com gêmeos evidenciou que houve maior índice de concordância em monozigóticos do que em dizigóticos com relação à prevalência de alcoolismo e ao desenvolvimento de cirrose hepática (REED et al., 1996). Diferentes taxas de metabolização alcoólica têm sido relatadas como consequência do polimorfismo genético de duas enzimas, a MEOS – sistema de oxidação microsomal do etanol e a ADH – álcool-desidrogenase (SHERLOCK; DOOLEY, 2002).

A associação entre a malnutrição e a hepatotoxicidade do álcool na patogênese da cirrose é outro aspecto controverso. A demonstração de que o álcool exerce uma hepatotoxicidade intrínseca independente das deficiências nutricionais foi observada tanto em macacos (LIEBER; DeCARLI, 1991) quanto em humanos (PATEK Jr, 1979). O efeito tóxico do etanol no fígado sem a necessidade de outros fatores tem sido defendido (LIEBER, 1978, 1979, 1985, 1990, 1991, 1997) e há trabalhos demonstrando o desenvolvimento de cirrose hepática alcoólica sem evidências da participação da dieta (PEQUIGNOT, 1962 apud LIEBER, 1979; LELBACH, 1975 apud LIEBER, 1979); entretanto, há a possibilidade de que o etanol e a nutrição atuem sinergicamente, visto que o álcool pode desencadear a malnutrição secundariamente ao seu efeito direto no trato digestório alto, o que pode interferir na absorção, transporte e utilização de nutrientes essenciais (LIEBER, 1984). Em outro trabalho, foi sugerido que alguns micronutrientes, tais como o ferro e as vitaminas A, B2 e B12 estão relacionados ao risco de desenvolvimento de CH, seja independentemente, seja em combinação com outros determinantes conhecidos para a doença, como o álcool. O consumo elevado de vitamina A e ferro relaciona-se positiva e independentemente com o abuso do etanol na gênese da CHA, enquanto que a baixa ingestão de vitaminas B2 e B12 estaria associada ao surgimento desta hepatopatia crônica, mas não de forma independente em relação ao uso

nocivo do álcool, já que o mesmo risco não foi identificado nos indivíduos que não ingeriam etanol (CORRAO et al., 1998).

O exame histopatológico do fígado é considerado padrão ouro para o diagnóstico da cirrose hepática. A doença caracteriza-se pela presença de septos fibrosos e nódulos regenerativos, com conseqüente distorção da arquitetura lobular, distribuídos difusamente pelo parênquima hepático (FLEMING; McGEE, 1984; RENNER et al., 1984). Na prática clínica, muitos pacientes chegam ao médico numa fase tardia da hepatopatia crônica, já com sérios distúrbios de coagulação, o que impossibilita a realização da biópsia hepática. Nesses casos, o diagnóstico pode ser feito seguramente por sinais clínicos de insuficiência hepática e/ou hipertensão portal, por exames laboratoriais para avaliação hepática e de hiperesplenismo e exames de imagem os quais podem demonstrar alterações na arquitetura hepática (SHERLOCK; DOOLEY, 2002). Da mesma forma, a etiologia pode ser suspeitada pela amamnese (história de abusiva ingestão alcoólica, epidemiologia para hepatites virais etc.) e exames sorológicos para VHB ou VHC, entre outros.

1.2. ÁLCOOL E PÂNCREAS

Assim como para a CH, em muitos países o álcool é o agente etiológico mais comum da pancreatite crônica (PC) - (DANI et al., 1990; AMMANN, 1997; PITCHUMONI, 1998; HORIE; ISHII, 2004; STEVENS; CONWELL; ZUCCARO, 2004).

As células acinares pancreáticas, assim como os hepatócitos, são capazes de metabolizar o álcool, ainda que em menor quantidade, pelas vias oxidativa e não-oxidativa (STEVENS; CONWELL; ZUCCARO, 2004; GULLO, 2005). A quantidade e o tempo de consumo do etanol também são fatores importantes para o desenvolvimento da pancreatite crônica alcoólica (PCA). A quantidade mínima diária de consumo de álcool necessária para

desenvolvimento da PC não está claramente definida, mas parece que a ingestão de aproximadamente 40 a 50 gramas é suficiente para causar a pancreatopatia (GULLO, 2005). Outros pesquisadores citam que para o desenvolvimento de PC haveria necessidade de ingestão de uma quantidade maior, de pelo menos 80 gramas por dia (HANCK; SCHNEIDER; WHITCOMB, 2003).

De maneira geral, aceita-se que o tempo de ingestão do etanol necessário para o surgimento da PC é menor do que para o desenvolvimento da CH, geralmente 10 a 20 anos menos (BISCEGLIE; SEGAL, 1984). Tem-se descrito que a pancreatite crônica pode ocorrer após 6 a 8 anos de ingestão etílica (KOCHHAR et al., 2003). Na França, observou-se que o tempo médio de consumo de álcool antes dos primeiros sintomas de PC foi de 18 ± 11 anos para homens e 11 ± 8 anos para mulheres (DURBEC; SARLES, 1978). No mesmo trabalho, relatou-se uma média de $29,9 \pm 10,5$ anos para o desenvolvimento da CHA. Noel-Jorand e Bras (1994) também observaram que o tempo de etilismo necessário para o desenvolvimento da CH (29 anos) é maior que para a PC (19 anos). Para as mulheres, a quantidade diária de consumo do etanol e o tempo necessários para desenvolver a PC também são menores quando comparados com aqueles observados no sexo masculino (PITCHUMONI, 1998).

Apesar de as características clínicas, morfológicas e etiológicas da PCA serem relativamente bem conhecidas, o mecanismo patogênico ainda não está totalmente esclarecido. As teorias clássicas para a fisiopatologia da PCA são:

1. teoria do estresse oxidativo (BRAGANZA, 1983): subprodutos oxidados no fígado, que estão geralmente dentro do hepatócito, são secretados na bile. A bile pode refluir para dentro do ducto pancreático e causar danos nas células acinares

e ductais. A mistura das secreções biliar e pancreática potencializa a capacidade de oxidação, e, cronicamente, desencadearia a fibrose pancreática. O estresse oxidativo pode ser exacerbado quando aumenta-se o nível de substratos (por exemplo, gorduras), ou de indutores (por exemplo, álcool). Críticos desta hipótese alegam que o estresse oxidativo representa apenas um fenômeno da PC e que os produtos oxidados seriam um resultado da inflamação pancreática (SIDHU; TANDON, 1995). De qualquer forma, aceita-se que o estresse oxidativo possa ter o seu papel, mas não seria o principal fator desencadeante;

2. teoria tóxico-metabólica (BORDALO et al., 1977): este modelo é muito semelhante ao que ocorre na doença hepática alcoólica. O álcool, pelo efeito tóxico direto sobre as células acinares, causaria alterações no metabolismo destas células, o que pode produzir acúmulo de lipídeos no citoplasma (degeneração gordurosa), seguido de necrose celular e, eventualmente, fibrose difusa, o que levaria à PC;
3. teoria dos cálculos e obstrução ductal (SARLES, 1990): o álcool modula a função exócrina do pâncreas provocando aumento na litogenicidade da secreção pancreática, através da hipersecreção de proteínas. Isto permite a formação de rolhas protéicas e, posteriormente, cálculos. O contato crônico das rolhas com o epitélio das células ductais produz úlceras e cicatrizes, resultando em obstruções, estase e formação adicional de cálculos. Rolhas protéicas nem sempre são encontradas na PCA, particularmente nos estágios precoces da doença; portanto, não está muito bem estabelecido se a formação das rolhas intraductais precederia a fibrose pancreática;

4. teoria da necrose-fibrose (AMMANN; MUELLHAUPT, 1994): esta teoria sugere que o desenvolvimento da fibrose ocorre a partir da pancreatite aguda (PA) recorrente. Inflamação e necrose decorrentes da PA levariam à cicatrização nas áreas periductais. As cicatrizes causariam obstrução dos ductos, permitindo estase e, secundariamente, formação de cálculos. Obstruções graves resultariam em atrofia e fibrose glandular.

Os conceitos aceitos atualmente, os quais podem, parcial ou totalmente, coincidir com aqueles descritos acima, são:

1. hipótese ductal primária (CAVALLINI, 1993): o fator patogênico primário que resulta na destruição ductal é imunológico; segue-se a cicatrização e, conseqüentemente, alterações da arquitetura dos ductos pancreáticos. Por esta teoria, toda pancreatite crônica é uma doença primariamente auto-imune, que tem como fator desencadeante, a autodestruição ductal. O álcool pode iniciar esta seqüência através da modulação dos antígenos alvo dentro do epitélio ductal e também pode exercer um efeito tóxico direto relacionado à estase do suco pancreático dentro do lume.
2. células estelares pancreáticas (HABER et al., 1999): Recentemente foram identificadas também no pâncreas humano e atuam, similarmente ao que ocorre no fígado, na fibrogênese pancreática. Estas células, triangulares quando inativas, contêm lípidos e localizam-se nas regiões perivasculares. Quando ativadas, perdem o conteúdo lipídico, adquirem um formato semelhante ao dos fibroblastos e migram para as áreas periacinares. Nesta forma, são capazes de sintetizar colágeno dos tipos I e II e fibronectina. O álcool, assim como o seu

metabólito, o acetaldeído, foi relacionado como sendo um gatilho para ativar as células estelares *in vitro*, da mesma forma que o estresse oxidativo;

3. citocinas (SAURER et al., 2000): é sabido que o perfil das citocinas dentro do pâncreas com PC é diferente daquele observado no pâncreas normal. O infiltrado celular presente nos estágios precoces da PC é atraído, provavelmente, por um complexo de múltiplas citocinas. As células estelares pancreáticas, que tem papel conhecido na fibrogênese que ocorre na pancreatite, também são estimuladas por uma variedade de citocinas, tais como PDGF, TGF- β 1, IL-1, IL-6, FNT- α , durante a fase inflamatória da pancreatite aguda. Além disso, estas citocinas, em especial a TGF- β 1, desempenham um importante papel na fibrogênese pancreática (VAN LAETHEM et al., 1995) e promoveriam uma ponte entre pancreatite aguda e pancreatite crônica. Isto dá suporte aos defensores da antiga teoria necrose-fibrose.
4. evento sentinela de pancreatite aguda - ESPA (WHITCOMB; SCHNEIDER, 2002): em indivíduos predispostos, as células acinares pancreáticas, sob estímulo do álcool, estresse oxidativo ou outros agentes agressores, sofrem a ação da tripsina ativada desencadeando o primeiro episódio de PA, chamado evento sentinela (ES). Este ES produz uma resposta inflamatória maciça, tanto na fase aguda como na fase tardia. Citocinas liberadas na fase precoce da inflamação atraem, posteriormente, células pró-fibróticas, incluindo as células estelares, constituindo a fase tardia da PA. A atração e ativação das células estelares iniciam o estágio de desenvolvimento da fibrose pancreática. Se os fatores predisponentes (álcool, estresse oxidativo) são retirados, o pâncreas volta

ao estado normal. Caso as células acinares continuem produzindo citocinas em resposta ao uso continuado do álcool, estresse oxidativo e/ou outros agressores, as células estelares são novamente ativadas, causando depósito de colágeno e permitindo a fibrose periacinar e, eventualmente, a PC.

A ESPA engloba os conhecimentos recentes sobre os mecanismos molecular e celular da patogênese da PC e unifica teorias prévias (necrose-fibrose, tóxico-metabólica e estresse oxidativo). Entretanto, nenhuma teoria atual explica a formação de rolhas e calcificações pancreáticas e as suas possíveis contribuições na patogênese da PC.

Similarmente à CH, uma minoria de etilistas pesados (menos de 10%) desenvolve PCA (DENG et al., 2004). Assim, outros fatores seriam necessários para o desenvolvimento de PC; alguns já descritos são o tabagismo e fatores genéticos e nutricionais.

O tabagismo já foi descrito como sendo um fator de risco para a gênese da PC (PITCHUMONI, 1998; BOURLIERE et al., 1991). Um trabalho realizado na Itália detectou que quase todos os pacientes portadores de PCA eram também tabagistas pesados (GULLO, 2005). Sabe-se que há uma forte relação fumo-álcool, ou seja, bebedores pesados também costumam ser grandes tabagistas (BOURLIERE et al., 1991). Lévy et al. (1995), avaliando pacientes com PCA na França, não encontraram nenhuma relação entre esta doença e o tabagismo; desse modo, a relação entre tabagismo e pancreatite crônica necessita de estudos mais conclusivos.

A nutrição é mais um aspecto que gerou grande controvérsia na literatura. Segundo Durbec e Sarles (1978), dietas ricas em proteínas e gorduras teriam papel importante na gênese da PCA. Os mesmos autores descrevem que o baixo consumo de gorduras também seria um fator predisponente da PC, mas não esclarecem de que forma esse fator causaria a

alteração no pâncreas. Um trabalho comparando três grupos de indivíduos, sendo um de pacientes com PCA, outro de portadores de cirrose alcoólica e o terceiro, de indivíduos etilistas sem doença hepática ou pancreática, demonstrou que os pacientes com PCA consumiam maior quantidade de gorduras e proteínas (LÉVY et al., 1995). O contrário havia sido anteriormente observado, ou seja, que altos consumos de gorduras e proteínas não seriam fatores predisponentes para o desenvolvimento de PC em etilistas (MEZEY et al., 1988).

1.2.1. Diagnóstico clínico e através de exames complementares da PC

O diagnóstico de PCA é suscitado pela história clínica de pesado etilismo crônico, pela sintomatologia de dor abdominal epigástrica e, nas fases tardias, pelo aparecimento de sinais de insuficiência pancreática exócrina (esteatorréia) e/ou endócrina (diabetes). O diagnóstico pode ser confirmado por exames de imagem quando se observam calcificações do pâncreas à radiografia ou outras alterações estruturais do órgão, além da calcificação, à ultra-sonografia e/ou à tomografia computadorizada de abdome; alterações ductais podem ser percebidas à colangiopancreatografia endoscópica retrógrada - CPER (GRENDALL; CELLO, 1994). O diagnóstico histológico de PCA, que seria o padrão ouro, não é feito de rotina devido às dificuldades em se biopsiar o pâncreas, diferentemente do fígado (AMMANN, 1997). Os exames de imagem têm baixa sensibilidade para a pancreatite crônica, particularmente nos estágios iniciais da doença. Além disso, o pâncreas na PCA pode apresentar alterações histológicas sem manifestações clínicas óbvias (AMMANN, 1997).

1.2.2. Diagnóstico histopatológico da PC

Ao exame histológico, considera-se que para o diagnóstico de PCA a fibrose é um item obrigatório, mas sua distribuição no parênquima glandular é motivo de controvérsia. Geralmente, aceita-se que a fibrose irregular nos espaços perilobulares ou interlobulares, com destruição e perda dos parênquimas exócrino e endócrino, a infiltração mononuclear e as anormalidades ductais dariam o diagnóstico histológico de PC (SARNER; COTTON, 1984; MARTIN; BEDOSSA, 1989; SUDA; AKAI; NAKAMURA, 1993; SUDA et al., 1994; HOMMA; HARADA; KOIZUMI, 1997). Há autores que consideram os mesmos critérios anteriormente citados, mas afirmam que a fibrose deveria ser intralobular (SHIMIZU; HIROKAWA; MANABE, 1996). Rolhas protéicas, cálculos pancreáticos, dilatação dos ductos pancreáticos, hiperplasia e metaplasia do epitélio ductal e formações císticas são alterações que podem estar presentes e seriam critérios adicionais para o diagnóstico de PC (HOMMA; HARADA; KOIZUMI, 1997).

1.3. CONCOMITÂNCIA DE PANCREATITE CRÔNICA E CIRROSE HEPÁTICA ALCOÓLICAS

Embora o álcool seja fator etiológico comum, tanto para a PC quanto para a CH, a frequência da associação das duas entidades tem sido descrita como variável. Em um trabalho, observou-se que apenas 1% dos indivíduos que abusam do consumo de bebidas alcoólicas desenvolveria, simultaneamente, a CH e a PC (KOCHHAR et al., 2003). Entretanto, outros estudos mostram que esta associação poderia ocorrer em frequência bastante variável, dependendo do método utilizado para o diagnóstico de PC.

Quando se utilizou a CPER, esta concomitância variou de 7,7% (DEL OLMO MARTINEZ et al., 1992) a 63,6% (RAMIREZ DEGOLLADO et al., 1981). Em testes funcionais com secretina-colecistocinina (S-C), encontraram-se 17,3% (SOFIA et al., 1992) e 28,5% (ANGELINI et al., 1985) de associação entre PC e CHA.

Em estudos histológicos do pâncreas, também se observaram diferentes frequências de concomitância destas duas doenças, variando de 8,9% (ICHIHARA; SATO; KOZUKA, 1992) a 46% (SOBEL; WAYE, 1963).

Considerando que: 1. diferentes relatos da literatura, em relação à associação CHA/PCA, mostram resultados discrepantes; 2. nesses trabalhos foram utilizados métodos diferentes (CPER, S-C etc.) para o diagnóstico de PC; 3. o padrão ouro para tal diagnóstico é o exame histopatológico do pâncreas; 4. não existem em nosso meio, relatos de frequência desta associação, justifica-se a realização do presente estudo para avaliar a frequência da associação entre CHA e PCA em nosso meio, através do exame histopatológico de pâncreas obtidos em necropsias de indivíduos portadores de cirrose hepática alcoólica.

2. OBJETIVO

Avaliar a frequência da pancreatite crônica em pacientes portadores de cirrose hepática de etiologia alcoólica, através de análise histopatológica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Inicialmente, fizemos um levantamento nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), buscando todos os casos de necropsias de pacientes com cirrose ocorridas no período de janeiro de 1990 até dezembro de 2003. Em seguida, consultamos os prontuários destes pacientes no Serviço de Arquivo Médico (SAME) do HC-UFU, visando selecionar apenas os casos de cirrose alcoólica.

Encontramos 25 pacientes com diagnóstico de cirrose hepática alcoólica, sendo dezoito homens (72%) e sete mulheres (28%), com idade média de $47,2 \pm 13,8$ anos, variando de 24 a 83 anos. Quinze eram leucodermas (60%), seis faiodermas (24%) e quatro melanodermas (16%) (Tabela 1 – p. 22).

Em 23 prontuários havia a história detalhada de alcoolismo dos pacientes, os quais ingeriram em média $239,6 \pm 155,3$ gramas de etanol por dia, por um período médio de $16,7 \pm 7,2$ anos, sendo a quantidade média total de etanol ingerido de $1.588,6 \pm 1.282,5$ kg (g etanol/dia x 365 x número de anos / 1.000). Não havia detalhes sobre a quantidade diária de álcool ingerido em dois prontuários e sobre o tempo de ingestão alcoólica em três, mas todos os pacientes tinham o diagnóstico firmado de cirrose hepática alcoólica devido a história de pesada ingestão alcoólica.

Vinte e um pacientes ingeriam cachaça isoladamente (84%), enquanto três (12%) consumiam cachaça e cerveja, e um (4%) bebia cachaça e conhaque. Não havia, nos prontuários, história de consumo de outras bebidas alcoólicas.

Para o cálculo da ingestão de etanol puro, utilizamos como referência os seguintes valores: para a cachaça, uma dose de 50 ml, uma garrafa de 660 ml e um litro da bebida, correspondem a 17 gramas, 220 gramas e 340 gramas de etanol, respectivamente; para o conhaque, considerou-se a dose de 50 ml equivalente a 16 g de etanol puro e para a cerveja, cada garrafa de 660 ml contém 25 gramas de etanol (NEVES; BORGES; VILELA, 1989).

Dos 25 pacientes portadores de CHA incluídos no trabalho, 13 (52%) não tinham em seus prontuários os resultados dos exames sorológicos para o vírus da hepatite B. Entre os demais, 11 tinham este exame sorológico negativo e um, positivo. Dezenove pacientes (76%) não tinham a sorologia para o vírus da hepatite C (VHC), enquanto os seis casos restantes possuíam o anti-HCV negativo.

Nenhum paciente tinha diagnóstico de pancreatite, aguda ou crônica, no prontuário.

Para a análise histológica do fígado dos pacientes cirróticos, o número de amostras hepáticas previamente examinadas variou entre um e quatro por caso. Os fragmentos mediam, em geral, cerca de 2,0 X 1,5 cm. Sempre havia cortes corados por hematoxilina-eosina, mas dispôs-se, eventualmente, de cortes corados por outros métodos como tricrômico de Gomori, tricrômico de Masson e reticulina.

O diagnóstico histopatológico de cirrose hepática baseou-se nos achados de fibrose sistematizada, com formação de septos delimitando nódulos de tamanhos variados, hiperplasia regenerativa de hepatócitos e inflamação crônica inespecífica, septal, periportal e lobular (FLEMING; McGEE, 1984).

Para o exame do pâncreas, o número de amostras analisadas oscilou entre um e três por caso. Da mesma forma que as amostras de fígado, as de pâncreas mediam em torno de 2,0 X 1,5 cm. Os cortes disponíveis se achavam corados, quase sempre, por hematoxilina-eosina e houve uma ou outra lâmina corada por método tricrômico (de Gomori ou Masson).

Estabelecemos o diagnóstico histopatológico de pancreatite crônica em função, especialmente, da identificação de focos de exsudato de linfócitos, macrófagos e, eventualmente, plasmócitos (chamado exsudato mononuclear) em torno de ductos e no tecido conjuntivo inter e intralobular. A pancreatite crônica foi classificada como leve, quando havia infiltrado mononuclear (IM) discreto, em região interlobular, periductal ou intralobular, eventualmente acompanhada de finas traves de fibrose. Pancreatite crônica moderada foi definida pelo aumento da intensidade do exsudato e da fibrose, ocasionalmente associado a pequena dilatação dos ductos. A forma grave da pancreatite crônica caracterizou-se por IM, densa fibrose, dilatação irregular dos ductos, atrofia glandular e às vezes, calcificação intraductal (RENNER et al., 1984).

Como nenhum paciente possuía soro estocado, optamos por fazer a pesquisa do VHB no tecido hepático, de todos os pacientes, através de imuno-histoquímica. Como no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFU os métodos imuno-histoquímicos para os vírus da hepatite não são feitos rotineiramente, encaminhamos blocos de parafina, anteriormente preparados e armazenados, para o Laboratório de Imuno-Histoquímica do Serviço de Patologia do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo. Não foi possível localizar os blocos de fígado de sete dos 13 pacientes que não tinham a sorologia para o VHB, os quais eram, em sua maioria, casos de necropsias mais antigas. A identificação imuno-histoquímica do antígeno *core* do VHC não foi testada, devido à baixa sensibilidade inerente ao método, que é em torno de 30% (ALVES, 1998).

Com a finalidade de se observar se as alterações encontradas nos pâncreas destes pacientes não seriam comuns na população geral, avaliamos um outro grupo formado por 10 indivíduos que foram submetidos a necropsias por morte violenta, a partir de outubro de 2003. Todos eram do sexo masculino, com a idade média de $44,0 \pm 20,8$ anos, variando de

22 a 77 anos (Tabela 2 – p. 23). Não houve diferença estatisticamente significativa entre as idades deste grupo e as do grupo com CH. Todas as necropsias foram realizadas entre 8 e 10 horas após o óbito e nenhum paciente apresentava autólise pancreática.

Nesses pacientes, após a exclusão inicial de cirrose hepática, avaliamos histologicamente o pâncreas, nas mesmas condições descritas anteriormente para os pacientes com CH.

Todas as lâminas foram vistas e revisadas no Serviço de Anatomia Patológica do HC-UFU, por um único patologista, no período de janeiro a abril de 2004.

Dos 10 controles, sete tinham prontuários no HC-UFU antes do óbito, sendo que em cinco prontuários (71%) havia história negativa de alcoolismo e em dois existiam dados sugestivos de que os pacientes pudessem ser etilistas. Dos outros três indivíduos controle, nenhum dado sobre alcoolismo pôde ser obtido. Resultados de exames sorológicos para VHB e VHC não constavam dos prontuários. Também foram encaminhados, em blocos de parafina, tecido hepático de oito destes pacientes, para o Instituto Adolfo Lutz, para a pesquisa viral (HBsAg e HBcAg), pelo método de imuno-histoquímica. Dos outros dois pacientes, não foram encontrados os blocos para esta determinação.

Para a pesquisa imuno-histoquímica de HBsAg e HBcAg, nos pacientes cirróticos e não cirróticos, os tecidos hepáticos foram cortados com 4 μ m de espessura, montados em lâminas cobertas com 3-aminopropil-trietoxi-silano (SIGMA-Aldrich Co., St. Louis, USA) e depois desparafinados e hidratados por meio de xilóis e álcoois. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada por imersão em peróxido de hidrogênio a 6%. Os cortes foram incubados com anticorpos primários (policlonais em coelho) diluídos em solução de albumina bovina a 1% (SIGMA-Aldrich Co., St. Louis, USA) e azida sódica 0,1%

(SIGMA-Aldrich Co., St. Louis, USA) em tampão fosfato (PBS 0,01M) pH 7,4 por 18 horas durante a noite, a 4°C, em câmara úmida. Os anticorpos para o HBsAg (antígeno de superfície do VHB) foram produzidos e gentilmente cedidos pela Seção de Imunologia do Instituto Adolfo Lutz, sendo utilizados nas reações, diluídos a 1:20.000. Os anticorpos para o HBcAg (antígeno nuclear do VHB) foram produzidos pela DAKO A/S, Dinamarca (cod. Catálogo B0586) e empregados na diluição 1:10.000. O sistema de amplificação de sinal foi realizado através do complexo ENVISION-plus DAKO EnVision™ Labelled Polymer peroxidase – DAKO Corporation, Carpinteria, CA, USA), que contém numerosas moléculas de anticorpo secundário anti-IgG de camundongo e coelho e moléculas de peroxidase conjugadas a um mesmo polímero, por 1 hora, a 37°C. O precipitado cromógeno foi obtido da imersão dos cortes em solução contendo 3,3'-diaminobenzidina-tetrahydroclorato (SIGMA-Aldrich Co., St. Louis, USA) 100 mg % e peróxido de hidrogênio a 0,1%, em tampão fosfato (PBS 0,01M) pH 7,4, por 1 minuto. Foram adicionados controles positivos adequados para cada reação. Os cortes foram contracolorados com hematoxilina de Harris e desidratados; em seguida, procedeu-se à montagem das lâminas com meio Entellan® neu (Merck KgaA-Alemanha).

Para a comparação entre as idades dos pacientes do grupo com CH e daqueles sem CH utilizamos o teste “t” de *student* (SOKAL; ROHLF, 1969) e para a redação desta dissertação seguimos as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT, 2002).

Neste trabalho utilizaremos os termos álcool e etanol como sinônimos.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia em 15 de dezembro de 2003 e protocolado sob o número 156/2003.

Tabela 1 - Características gerais e ingestão etílica dos pacientes com cirrose hepática alcoólica

Indivíduos	Idade (anos)	Sexo	Cor	Ingestão etílica		
				g etanol/dia	Duração (anos)	Total (kg)
01	24	M	leuco	340	8	993
02	44	M	faio	340	25	3.102
03	45	F	faio	340	18	2.239
04	65	M	leuco	170	10	620
05	42	M	faio	170	9	558
06	63	F	leuco	120	25	1.095
07	38	M	leuco	400	24	3.504
08	37	F	faio	192	23	1.612
09	37	F	leuco	100	8	292
10	50	M	faio	340	10	1.241
11	45	M	leuco	170	20	1.241
12	37	F	leuco	510	20	3.723
13	71	M	leuco	100
14	33	M	leuco	100	8	292
15	33	M	melano	340	13	1.613
16	52	M	leuco	100	10	365
17	60	F	faio	100	9	328
18	36	M	melano	680	20	4.964
19	59	M	leuco	125	30	1.369
20	42	M	melano	113	23	948,6
21	34	M	leuco	100	10	365
22	83	M	leuco
23	56	F	leuco	220	25	2.008
24	48	M	melano	340	20	2.482
25	45	M	leuco
X	47,2			239,6	16,7	1.588,6
DP	13,8			155,3	7,2	1.282,5

... dado não disponível X: média DP: desvio padrão M: masculino F: feminino
leuco: leucoderma faio: faioderma melano: melanoderma

Tabela 2 – Características gerais dos pacientes do grupo controle

Indivíduos	Idade (anos)	Sexo	Cor
01	76	M	leuco
02	30	M	leuco
03	23	M	faio
04	52	M	leuco
05	77	M	melano
06	38	M	melano
07	34	M	leuco
08	29	M	faio
09	22	M	leuco
10	59	M	leuco
X ± DP	44 ± 20,8		
X: média DP: desvio padrão M: masculino F: feminino Leuco: leucoderma Faio: faioderma Melano: melanoderma			

4. RESULTADOS

Os pesos e os resultados dos exames histológicos do fígado e do pâncreas nos pacientes cirróticos e nos controles estão expostos nas Tabelas 3 a 6. A Tabela 7 traz as características sorológicas para os vírus das hepatites B e C e os resultados das pesquisas imuno-histoquímicas do VHB no fígado dos pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica. A Tabela 8 demonstra os resultados das pesquisas imuno-histoquímicas do VHB no grupo controle.

As figuras 1 a 9 expõem aspectos morfológicos e imuno-histoquímicos observados no grupo cirrótico.

Tabela 3 – Características anátomo-patológicas do fígado e do pâncreas dos pacientes cirróticos

Indivíduo	Peso do fígado (gramas)	Histologia do fígado	Peso do pâncreas (gramas)	Histologia do pâncreas
01	2020	CH micro Esteatose CM	260	PC grave
02	2400	CH micro Esteatose	180	PC leve
03	1220	CH micro Esteatose	100	PC leve
04	837	CH macro Esteatose	120	PC leve
05	1500	CH micro Esteatose	98	PC leve
06	...	CH micro Esteatose	...	PC leve
07	...	CH micro Esteatose	...	PC leve
08	2520	CH micro	105	PC leve
09	...	CH macro Esteatose	...	PC leve
10	490	CH micro	100	PC leve
11	...	CH micro Esteatose CM	...	PC leve
12	3750	CH micro Esteatose	89	PC leve
13	800	CH micro Esteatose	160	PC leve

(continua)

Tabela 3 – Características anátomo-patológicas do fígado e do pâncreas dos pacientes cirróticos

Indivíduo	Peso do fígado (gramas)	Histologia do fígado	Peso do pâncreas (gramas)	Histologia do pâncreas
14	1700	CH micro esteatose	140	PC leve
15	1800	CH micro Esteatose	80	PC grave
16	3820	CH micro Esteatose	150	PC moderada
17	1005	CH micro	60	PC leve
18	2240	CH micro Esteatose CM	40	PC grave
19	1800	CH micro CHC	200	PC grave
20	1500	CH micro Esteatose	100	PC grave
21	3800	CH micro Esteatose	150	PC leve
22	1050	CH micro	190	PC moderada
23	...	CH micro esteatose	...	PC leve
24	1320	CH micro Esteatose	126	PC leve
25	...	CH micro Esteatose	...	PC leve
X ± DP (g)	1872,2 ± 1013,8	-	128,9 ± 53,4	-
CH: cirrose hepática micro: micronodular PC: pancreatite crônica macro: macronodular	CHC: carcinoma hepatocelular X: média CM: corpúsculos de <i>Mallory</i> DP: desvio padrão		peso do pâncreas normal**: 60-140 g ... dado não disponível peso do fígado normal**: 1.400-1.600 g	

**Fonte: Robbins, 1989.

Tabela 4 – Características histológicas do fígado e do pâncreas dos pacientes do grupo controle

Indivíduos	Histologia do fígado	Histologia do pâncreas
01	esteatose	normal
02	DH/esteatose	PC leve
03	DH	normal
04	normal	normal
05	DH	normal
06	DH/esteatose	normal
07	DH	normal
08	esteatose	normal
09	DH/esteatose	normal
10	DH/esteatose	PC leve

DH: degeneração hidrópica dos hepatócitos

PC leve: infiltrado mononuclear leve em ambos os pacientes (02 e 10) e discreta fibrose interlobular em um deles

Tabela 5 - Frequência e distribuição da pancreatite crônica, de acordo com a sua gravidade histológica, nos pacientes cirróticos (n=25) e controles (n=10)

GRUPO	PANCREATITE			TOTAL
	LEVE	MODERADA	GRAVE	
CIRRÓTICO	18 (72%)	2 (8%)	5 (20%)	25 (100%)
CONTROLE	2 (20%)	0	0	2 (20%)

Leve: infiltrado mononuclear (IM) discreto em região interlobular, periductal ou intralobular, eventualmente acompanhada de finas traves de fibrose.

Moderada: aumento da intensidade do exsudato e da fibrose, às vezes com pequena dilatação ductal.

Grave: IM, densa fibrose, dilatação irregular dos ductos, atrofia glandular e às vezes, calcificação.

Tabela 6 – Classificação da fibrose pancreática nos pacientes com cirrose hepática alcoólica e controles

FIBROSE	CHA n (%)	CONTROLE n (%)
FI	10 (40%)	1 (10%)
FII	10 (40%)*	0 (0%)
ausente	5 (20%)	0 (0%)
Total	25 (100%)	1 (10%)

FI: fibrose interlobular

FII: fibrose interlobular e intralobular

* 5 predominantemente interlobular e 5 predominantemente intralobular

CHA: cirrose hepática alcoólica

Tabela 7 – Características sorológicas para os vírus das hepatites B e C (HBsAg e anti HCV) e imuno-histoquímicas para o VHB no fígado dos portadores de cirrose hepática alcoólica

indivíduos	HBsAg	anti.-HCV	IHQ (VHB)	
			HBsAg	HBcAg
01	Negativo
02
03	Negativo	...	Negativo	Negativo
04	Negativo
05	Negativo	...	Negativo	Negativo
06	Negativo	Negativo
07	Negativo	Negativo
08	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
09	Negativo	Negativo
10	Positivo	...	Positivo	Positivo
11	Negativo
12
13	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
14	Negativo	Negativo
15
16
17	Negativo	Negativo
18	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
19	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
20
21	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
22	Positivo	Positivo
23
24	Negativo	Negativo
25

IHQ: imuno-histoquímica VHB: vírus da hepatite B (HBsAg e anti-HBc) ... não determinado

Tabela 8 – Características imuno-histoquímicas para o vírus da hepatite B nos pacientes do grupo controle

Indivíduos	IHQ	
	HBsAg	HBcAg
01	negativa	negativa
02	negativa	negativa
03
04	negativa	negativa
05	negativa	negativa
06	negativa	negativa
07	negativa	negativa
08	negativa	negativa
09
10	negativa	negativa

IHQ: imuno-histoquímica

... dado não disponível

5. DISCUSSÃO

O álcool é importante agente etiológico de cirrose hepática (LEEVEY; LEEVEY, 1994; OLIVEIRA et al., 1999; ARTEEL et al., 2003) e de pancreatite crônica (DUTTA; MOBRAHAN; IBER, 1978; MEZEY et al., 1988; DENG et al., 2004). A concomitância destas duas entidades clínicas é descrita tanto como infreqüente (BISCEGLIE; SEGAL, 1984; KOCHHAR et al., 2003) quanto como comum (HAYAKAWA et al., 1991). O tempo médio de consumo alcoólico necessário para o desenvolvimento de PC tem sido descrito como sendo menor do que aquele para a CH, entretanto, o tempo mínimo de alcoolismo para que ocorra cada uma das entidades é muito variável. Tem-se observado que a PC pode ocorrer após um período mínimo de ingestão etílica de seis a oito anos (KOCHHAR et al., 2003), de cinco a 15 anos (PITHUMONI, 1998), de dez a 15 anos (APTE; WILSON, 2003), ou até 19 (NOEL-JORAND; BRAS, 1994) ou 20 anos (PARODI et al., 1984). Para o desenvolvimento da CH, este tempo tem sido descrito como de oito a dez anos (MINCIS, 1997), 15 anos (KOCHHAR et al., 2003), 20 anos (GRANT; DUFOUR; HARFORD, 1988) e até 29 anos (NOEL-JORAND; BRAS, 1994). Em relação à quantidade de ingestão diária de etanol que seria necessária para o desenvolvimento de ambas as doenças, também têm sido observados valores variáveis, mas, de forma geral, aceita-se que 80 gramas de etanol para homens e 40 gramas para mulheres são quantidades suficientes para o desenvolvimento tanto da CH (PATON; SAUNDERS, 1981) como da PC (HANCK; SCHNEIDER; WHITCOMB, 2003). Assim, como o tempo de ingestão etílica para o aparecimento de PC é geralmente menor do que aquele para a CH esperar-se-ia que a maioria dos pacientes portadores de CHA tivesse concomitantemente PCA, se o tempo de alcoolismo fosse o único fator a ser levado em conta para o aparecimento destas duas doenças.

No entanto, outros fatores são imputados como predisponentes para o aparecimento da PCA, como o polimorfismo genético, descrito recentemente. Apesar da necessidade de estudos adicionais para melhor elucidação, já se fala em genes relacionados com a função pancreática e com a regulação da inflamação no órgão, o que poderia determinar a suscetibilidade individual, tanto para o desenvolvimento da pancreatite quanto para a sua gravidade (GRENDALL, 2003; HANCK; SCHNEIDER; WHITCOMB, 2003).

A dieta é outro fator muitas vezes associado à patogênese da PC. Durbec e Sarles (1978) descreveram que o risco relativo para o desenvolvimento da PC aumenta linearmente com a quantidade de álcool e proteína consumidos e se correlaciona fortemente com a quantidade de ingestão lipídica, podendo, neste último caso, estar relacionada tanto com o baixo consumo de lipídeos (< 85 g/dia) quanto com o excessivo (> 110 g/dia). Outros autores encontraram uma associação positiva entre a proporção de ingestão calórica às custas de gordura e proteína, tanto animal quanto vegetal, e o desenvolvimento de PC em alcoolistas (NOEL-JORAND; BRAS, 1994; LÉVY et al., 1995). O tabagismo também foi descrito como coadjuvante do álcool na patogênese da PC (BOURLIERE et al., 1991), no entanto, em outro trabalho não se observou esta evidência, o que foi descrito é que o tabagismo aumentaria a incidência de calcificações pancreáticas em pacientes com PCA (MAISONNEUVE et al., 2005). No presente estudo não havia anotações suficientes nos prontuários para avaliarmos dieta e tabagismo dos pacientes.

Nossos pacientes com CH ingeriram bebidas alcoólicas por um período médio de $16,7 \pm 7,2$ anos, variando entre oito e 30 anos. O consumo médio diário de etanol entre eles foi de $239,6 \pm 155,3$ gramas, variando de 100 a 680 gramas. Assim, a duração do alcoolismo e a quantidade de consumo etílico diário destes pacientes são compatíveis com aqueles descritos como suficientes para o desenvolvimento tanto da CH quanto da PC.

Além disso, como o presente estudo é retrospectivo, devemos considerar que o tempo de ingestão a quantidade diária de etanol consumida podem estar subestimados nos prontuários, uma vez que história rigorosa sobre ingestão etílica, de modo geral, não é feita no HC-UFU (OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2005).

O pâncreas, por ser um órgão retroperitoneal, é de difícil acesso à biopsia e até mesmo aos exames de imagem, o que dificulta o diagnóstico precoce da pancreatite crônica. Alguns autores que estudaram a concomitância de PCA e CHA o fizeram a partir de pacientes sabidamente portadores de PC. Este diagnóstico havia sido confirmado pelo estágio avançado da doença pancreática, com o pâncreas apresentando calcificações e/ou alterações evidentes aos exames de imagem ou endoscópico, ou ainda, pela presença de sinais clínicos e laboratoriais de insuficiência exócrina e/ou endócrina pancreática. Assim, posteriormente foram realizadas avaliações do fígado, cujo acesso pela biopsia é fácil e cuja avaliação laboratorial é feita rotineiramente. Nestes trabalhos, a CH tem sido encontrada com uma frequência de 6% (CHEBLI et al., 1997), 12,5% (ANGELINI et al., 1985), 14% (GULLO et al., 1995) e até 50% (DUTTA; MOBRAHAN; IBER, 1978). Pesquisadores que acompanharam 245 pacientes portadores de PCA por 20 anos, em um estudo longitudinal, observaram o desenvolvimento da CHA em cinco deles (2%) (AMMANN et al., 1984). Em um dos trabalhos em que se observou pequena associação das duas doenças, levantou-se a hipótese de que isso ocorresse porque muitos pacientes interrompem a ingestão de bebidas alcoólicas após o primeiro surto de dor pancreática, evitando-se a progressão da doença hepática para cirrose (GULLO et al., 1995).

Em trabalhos nos quais se avaliou o pâncreas em pacientes sabidamente portadores de cirrose hepática alcoólica, também foram encontrados resultados bastante variáveis em relação à frequência de concomitância destas duas doenças. Esta frequência dependia do método utilizado para o diagnóstico de PC; mesmo utilizando-se o mesmo método, diferentes trabalhos apresentaram resultados conflitantes.

A colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER), embora seja considerada um exame padrão para o diagnóstico de pancreatite crônica, mostra apenas o sistema ductal do pâncreas, o qual pode ser normal em 15-20% dos pacientes com esta doença (CALETTI et al., 1982). Nos estudos em que se avaliou o pâncreas utilizando-se a CPER, descreveu-se concomitância de PC em pacientes com CHA em 7,7% (DEL OLMO MARTINEZ et al., 1992), 18,7% (ANGELINI et al., 1985), 19,7% (HASTIER et al., 1999), 38,7% (KOCHHAR et al., 2003), 41,8% (NAKAMURA et al., 2004) e em 63,6% dos pacientes (RAMIREZ DEGOLLADO et al., 1981).

A ultra-sonografia abdominal (US) e a tomografia computadorizada (TC) permitem melhor avaliação do parênquima pancreático do que a CPER. No entanto, a US pode perder sensibilidade, tanto pela interposição de alças intestinais quanto pela espessura do panículo adiposo do abdome do paciente, o que pode proporcionar até 25% de resultados falsos negativos (BOLONDI et al., 1989). A TC tem maior acurácia para o diagnóstico naqueles casos em que a PC encontra-se em estágios mais avançados, mas a sua sensibilidade fica em torno de 75% (BUSCAIL et al., 1995).

A ultra-sonografia endoscópica (USE) foi mencionada como um exame com índice de sensibilidade de 88% e especificidade de 100% (BUSCAIL et al., 1995). Quando se comparou este método com a CPER, Hastier et al. (1999) observaram que, de 14 pacientes com CHA e PC diagnosticada por CPER, 13 também apresentaram achados compatíveis

com a PC à USE. No mesmo trabalho, quando se avaliaram 10 pacientes com diagnóstico de PC à USE, em nenhum se observou alterações na CPER. Isto demonstra como o método utilizado pode interferir no diagnóstico de PC, o que explicaria as diferentes frequências de concomitância de PC e CHA observadas em diversos estudos.

Em um estudo em que se compararam quatro métodos para o diagnóstico de PC, ou seja, a USE, a US, a TC e a CPER, observou-se que a sensibilidade dos exames foi de 88%, 58%, 75% e 74%, respectivamente, com especificidade de 100%, 75%, 95% e 100% (BUSCAIL et al., 1995). Para se obter um alto valor de sensibilidade, podendo chegar a 95%, haveria necessidade da associação de três exames, que seriam, a USE, a TC e a CPER (LEES, 1986). Outra variável a ser considerada quando se utiliza a investigação baseada em imagens é o fato de os exames serem examinador-dependentes (SARNER; COTTON, 1984).

O grupo que participou do Encontro Internacional em Cambridge, 1983, enfatizou que as anormalidades pancreáticas encontradas nos exames de imagem nem sempre se correlacionam com o verdadeiro estado da glândula, o qual poderia ser melhor demonstrado por outros métodos, tais como a histopatologia ou testes funcionais, uma vez que a CPER e a tomografia podem ser normais em pacientes com diagnóstico histológico de PC (SARNER; COTTON, 1984). No entanto, quando pesquisadores italianos utilizaram dois métodos de avaliação, sendo um de imagem (CPER) e o outro funcional (S-C), observaram que de 35 pacientes portadores de CHA, 11 (31,4%) apresentavam alterações à CPER, e o teste da S-C estava alterado somente em dois casos com graves alterações à CPER (CARADONNA et al., 1996).

Em outros trabalhos, avaliando-se o pâncreas de pacientes com CHA através de estudos funcionais (S-C), foi observada insuficiência exócrina em 17,3% (SOFIA et al.,

1992) e em 28,5% (ANGELINI et al., 1985) da casuística estudada. Hayakawa et al. (1991) também avaliaram funcionalmente o pâncreas de quatro grupos de indivíduos, ou seja, cirróticos alcoólicos, cirróticos não alcoólicos, alcoólicos sem cirrose e não cirróticos-não alcoólicos. Observaram que a associação de PC com CH ocorreu apenas quando a etiologia da CH era alcoólica. Entretanto, não houve diferença na prevalência de PC entre os alcoolistas cirróticos e os não cirróticos sugerindo que o álcool seja o principal fator para o surgimento da pancreatopatia crônica e que esta se desenvolve antes da CHA.

Nos trabalhos em que se fez a avaliação histológica do pâncreas de pacientes submetidos a necropsia, a associação de PC com CHA foi observada em menor número de casos que no presente estudo. Ichihara; Sato; Kozuka (1992) encontraram uma frequência de apenas 8,9% de PC em pacientes com CHA, Renner et al. (1984) observaram uma concomitância de 20%, comparados com apenas 2,6% nos pacientes sem CH; Marin et al. (1969) observaram 28,6% desta coexistência e Sobel e Waye (1963) observaram uma frequência de 46% de PC nos pacientes com CHA, sendo três vezes mais freqüente que no grupo controle, ou seja, sem CHA.

Stinson et al. (1952) também estudaram o pâncreas de 75 pacientes portadores de CH que foram submetidos a necropsia e os comparou com 75 pacientes sem esta doença. Entre os portadores de CH, 29 (38,7%) tinham história de uso abusivo de bebidas alcoólicas e, em relação aos demais, nenhuma menção foi feita em relação à etiologia da CH. As lesões pancreáticas mais freqüentemente encontradas nos pacientes com CH, independentemente da etiologia, foram: infiltração intersticial de linfócitos ou polimorfonucleares (68%), fibrose interlobular (78,6%), sendo moderada ou grave em 49,3% dos casos, e dilatação acinar (48%) e ductal (52%). Neste trabalho, os autores

comentam que nem a característica nem a extensão das lesões pancreáticas parecem ter sido a causa da CH e levantam a hipótese de que o fator responsável pelo desenvolvimento da CH seria o mesmo que aquele da PC. Na década de 50, quando aquela pesquisa foi realizada, o álcool era aceito como fator etiológico para o desenvolvimento de CH, mas não para a PC. Estes autores questionam, ainda, se as alterações pancreáticas encontradas seriam suficientes para desencadear alterações mensuráveis da função do pâncreas. A alta concomitância de alterações da histologia do pâncreas nos pacientes com CH encontrada naquele estudo nos leva a supor que a incidência de alcoolismo entre os pacientes avaliados fosse maior do que a descrita.

A diferença observada entre os resultados do presente estudo e aqueles dos trabalhos citados acima, os quais também avaliaram a histologia do pâncreas a partir de necropsias, pode ter variadas explicações. Em relação ao trabalho de Ichihara; Sato; Kozuka (1992), a frequência de somente 8,9% de associação de PC em CHA pode dever-se ao fato, como os próprios autores relatam, de ser baixa a prevalência de pancreatite crônica de etiologia alcoólica no Japão. Como o estudo foi feito em pacientes sabidamente alcoolistas, este fato pode refletir diferenças genéticas e/ou nutricionais. Em relação aos trabalhos de Marin et al. (1969) e de Renner et al. (1984), nos quais os critérios para o diagnóstico de PC moderadas e graves são semelhantes àqueles usados no presente estudo, a diferença pode dever-se ao fato de termos considerado para o diagnóstico de PC leve a presença, mesmo isolada, de infiltrado mononuclear, o que foi observado em cinco pacientes (20%). Mesmo que desconsiderássemos os cinco casos de pancreatite leve em que o diagnóstico histológico se baseou exclusivamente na presença de infiltrado mononuclear, ainda teríamos 80% de concomitância entre PCA e CHA, frequência ainda maior que os 20% de Renner et al. (1984) e os 28,6% de Marin et al. (1969).

Os trabalhos nos quais se observaram altos índices de coexistência de PC e CHA em avaliação histopatológica são criticados por alguns autores. Eles alegam que nestes estudos geralmente são incluídos pacientes mais velhos e, portanto, a fibrose encontrada poderia ser decorrente do próprio envelhecimento pancreático (ANGELINI et al., 1985). Esta crítica não é pertinente ao presente estudo porque a distribuição e a frequência de fibrose pancreática intra e interlobular foram semelhantes, entre os pacientes mais velhos e os mais jovens. Além disso, observamos fibrose em apenas um paciente do grupo controle, o qual não era idoso (30 anos); neste caso, a fibrose se acompanhava de discreto IM, caracterizando PC leve.

Também se tem proposto que a fibrose isolada possa ser uma entidade diferente da PC, o que poderia levar a se superestimar este diagnóstico (SHIMIZU et al., 1989). A fibrose que não faria parte da PC seria exclusivamente intralobular e não acompanhada de infiltração leucocitária ou de lesões dos ductos pancreáticos (MARTIN; BEDOSSA, 1989; SHIMIZU; HIROKAWA; MANABE, 1996). Outro trabalho descreveu como deveria ser a distribuição da fibrose no pâncreas para se firmar o diagnóstico de PC (SUDA; AKAI; NAKAMURA, 1993). Os autores utilizaram a classificação de Martin (MARTIN, 1984) que divide a fibrose em predominantemente perilobular ou interlobular (FP), predominantemente intralobular (FI) ou mista (FM). A FP seria característica de PC, a FI e a FM, apesar de muito frequentes em alcoolistas, não seriam características desta doença. No estudo, encontraram rolhas protéicas, características de PC, nos três tipos de fibrose: em 20% dos casos de FI, em 71% daqueles com FP e em 50% com FM. A Sociedade Japonesa para o Estudo do Pâncreas considera que, para o diagnóstico histológico de PC, é necessária a presença de fibrose irregular nos espaços interlobulares, com destruição e perda do parênquima exócrino. Rolhas protéicas, cálculos pancreáticos, dilatação ductal, hiperplasia

e metaplasia epitelial e formações císticas são alterações adicionais para o diagnóstico de PC (HOMMA; HARADA; KOIZUMI, 1997).

Pitchumoni et al. (1984) referem que o diagnóstico da PCA pode ser histologicamente bem definido pela presença de fibrose, perda do parênquima exócrino e proliferação ductal, ressaltando a importância da presença da fibrose e lembrando que ela pode aparecer em outras doenças raras, como fibrose cística e deficiência de alfa 1 anti-tripsina.

Além do padrão de distribuição da fibrose, a sua intensidade também é importante na classificação da gravidade da PC. Assim, Marin et al. (1969) classificaram a pancreatite de acordo com a sua gravidade, em leve, quando havia menos de cinco focos de fibrose de pequeno diâmetro, com ou sem infiltração mononuclear; em moderada, quando existiam mais de cinco focos de fibrose com diâmetro maior de 0,3 cm e com moderada infiltração mononuclear, e em grave quando a fibrose pancreática era difusa e acompanhada de dilatação ductal, infiltração intersticial de linfócitos e histiócitos e atrofia glandular, às vezes com cálculos intraductais.

A distribuição lobular das lesões no pâncreas também é descrita como uma característica da PCA, onde lóbulos intactos estão lado a lado com outros lóbulos lesados ou desaparecidos. Os tampões protéicos irritam o epitélio ductal que se atrofia e depois desaparece. Esta perda do epitélio permite o desenvolvimento de tecido conjuntivo periductal que leva à obstrução progressiva e definitiva. A obstrução ductal é seguida de hipotrofia progressiva do lóbulo drenado por esse ducto, com conseqüente fibrose intra e interlobular. Esta distribuição da fibrose seria responsável pela morfologia do padrão lobular das lesões pancreáticas (BRANDÃO, 1994).

Outra alteração freqüentemente encontrada na PCA, em até 83% dos casos, é o infiltrado mononuclear, geralmente com predomínio linfocitário. Estes linfócitos liberariam citocinas capazes de estimular fibroblastos a produzir colágeno com conseqüente fibrose pancreática e eventual evolução para PC (BRANDÃO, 1994).

No presente estudo encontramos fibrose intralobular em 20% dos pâncreas dos pacientes portadores de CHA, sempre acompanhada de infiltrado mononuclear e de fibrose interlobular. Observamos também que a PC foi caracterizada como leve em 18 (72%) dos pacientes avaliados. Nesta forma, pode não haver manifestações clínicas e seu diagnóstico por exames de imagem é mais difícil. Isto poderia explicar a discrepância entre os nossos resultados, ou seja, alta prevalência de PC em pacientes com CHA, e aqueles dos trabalhos que avaliaram o pâncreas através de exames de imagem, os quais observaram concomitância de PC e CHA em menor porcentagem dos pacientes.

Chamou a atenção o fato de que sete pacientes (36,8%) com PC tinham o peso do pâncreas acima do limite considerado normal. Isto poderia ser explicado pelo fato de que o pâncreas na fase inicial da PC pode apresentar-se anatomicamente normal e, posteriormente tornar-se alargado e duro, principalmente pela deposição de tecido fibroso e dilatação dos ductos. Estas alterações podem causar um aumento difuso ou segmentar da glândula. Somente nos estágios mais avançados da PC o pâncreas pode, eventualmente, atrofiar-se (RODE, 1992). O pâncreas que pesou 260 g apresentava um pseudocisto com 6 cm de diâmetro, o que deve ter sido responsável pelo aumento do peso da glândula.

Avaliamos, histologicamente, o pâncreas de 10 pacientes não cirróticos submetidos à necropsia obrigatória por causa de morte violenta. Isto não estava previsto inicialmente,

mas decidimos fazê-lo com o objetivo de observar se os achados histopatológicos no pâncreas dos pacientes cirróticos também poderiam ser comuns na população geral. Em oito deles, o pâncreas foi considerado normal; em dois (20%) havia alterações histopatológicas caracterizadas por infiltrado mononuclear, e, em um deles também havia discreta fibrose interlobular, compatíveis com o diagnóstico de PC leve. Apesar destes pacientes não terem história de alcoolismo em seus prontuários, o encontro de PC em apenas dois deles foi importante para mostrar que os achados histopatológicos de PC não são freqüentes na população geral, ou seja, provavelmente não superestimamos o diagnóstico de PC nos pacientes portadores de CH. Além disso, como estes dois pacientes não eram portadores de CH, se as alterações pancreáticas encontradas fossem conseqüentes a um possível uso abusivo de etanol, elas teriam aparecido antes da CH.

Sete dos 25 pacientes com CHA (28%) não tiveram a análise de infecção pelo VHB, seja por exames sorológicos ou pela imuno-histoquímica, e 19 (76%) não foram avaliados quanto ao VHC. Assim, não podemos afirmar com certeza que não havia concomitância de infecção crônica pelos VHB e VHC nesses indivíduos. Todos os pacientes sem marcadores de infecção pelo VHB tinham esteatose ao exame histopatológico do fígado, inclusive os sete pacientes que não foram examinados pela IHQ. A esteatose não é uma alteração patognomônica, mas é muito comum nos pacientes com CH de etiologia alcoólica, podendo estar presente em mais de 70% dos casos (DIEHL, 2002). Vinte e três pacientes (92%) apresentavam cirrose hepática micronodular a qual é o padrão morfológico mais comum de CHA (SHERLOCK; DOOLEY, 2002; ARTEEL et al., 2003). Os dois pacientes (8%) que apresentavam cirrose macronodular tinham os marcadores sorológicos negativos para o VHB e, um deles também tinha negativo o marcador do VHC. Um dos pacientes com cirrose hepática tinha infecção ativa pelo HBV (HBsAg positivo) e outro, sem exame

sorológico, teve positivo o teste de imuno-histoquímica para este vírus. Estes dois pacientes tinham um consumo de álcool diário, descrito em seus prontuários, de 340 gramas/dia por 10 anos e 18 anos, respectivamente. De qualquer modo, todos os pacientes tinham o diagnóstico de CH de etiologia alcoólica em vida, e com este diagnóstico eram acompanhados ambulatorialmente, o que nos faz supor que eles pudessem ter a investigação sorológica para VHB e VHC apenas não anotada em seus prontuários. Além disso, não há relato na literatura de que os vírus da hepatite sejam agentes etiológicos de PC.

Um dos pacientes com CH também era portador de carcinoma hepatocelular (CHC), e tinha os marcadores sorológicos de infecção pelo VHB e VHC negativos. O CHC é uma complicação conhecida e tardia da cirrose hepática que pode ser encontrado em 5-15% dos casos de etiologia alcoólica (HALL, 1994).

Corpúsculos de *Mallory* foram observados em 12% dos fígados cirróticos. Esta estrutura é encontrada freqüentemente (95%) na CHA quando há concomitância de hepatite alcoólica (ARTEEL et al., 2003) e podem desaparecer, sobretudo, se não houve consumo recente de etanol (FLEMING; McGEE, 1984).

Por estes motivos, acreditamos que a ausência de comprovação de infecção viral (VHB e VHC) crônica em alguns dos pacientes com CH não deve ter interferido nos resultados, os quais mostraram alta prevalência de PCA em pacientes portadores de CHA, ao exame histopatológico.

6. CONCLUSÕES

Observamos que ao exame histopatológico do pâncreas de pacientes portadores de cirrose hepática alcoólica:

1. a pancreatite crônica é um achado freqüente;
2. na maioria dos casos a pancreatite crônica caracteriza-se por ser da forma leve.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, V. A. F. Hepatite C crônica: estudo de marcadores histológicos e imunohistoquímicos do vírus e da resposta imune dos pacientes. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. 107-112, jan./fev. 1998.

AMMANN, R. W. A clinical based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. **Pancreas**, New York, v. 14, n. 3, p. 215-221, 1997.

AMMANN, R. W.; AKOVBIANTZ, A.; LARGIADÈR, F.; SCHUELER, G. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 86, p. 820-828, May 1984.

AMMANN, R. W.; MUELLHAUPT, B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. **Gut**, London, v. 35, n. 4, p. 552-556, Apr. 1994.

ANGELINI, G.; MERIGO, F.; DEGANI, G.; CAMPLANI, N.; BOVO, P.; FRATTA, PA.; CAVALLINI, G.; BROCCO, G.; SCURO, L. A. Association of chronic alcoholic liver and pancreatic disease: a prospective study. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 80, n. 12, p. 998-1003, Dec.1985.

APTE, M. V.; WILSON, J. S. Alcohol-induced pancreatic injury. **Best Practice and Research Clinical of Gastroenterology**, London, v. 17, n. 4, p. 593-612, 2003.

ARTEEL, G.; MARSANO, L.; MENDEZ, C.; BENTLEY, F.; McCLAIN, C. J. Advances in alcoholic liver disease. **Best Practice and Research Clinical Gastroenterology**, London, v. 17, n. 4, p. 625-647, 2003.

BELLENTANI, S.; TIRIBELLI, C.; SACCOCCIO, G.; SODDE, M.; FRATTI, N.; DE MARTIN, C.; CRISTIANINI, G. and THE DIONYSOS STUDY. Prevalence of chronic liver disease in the general population northern Italy: the Dionysos study. **Hepatology**, Orlando, v. 20, n. 6, p. 1442-1449, 1994.

BISCEGLIE, A. M.; SEGAL, L. Cirrhosis and chronic pancreatitis in alcoholics. **Journal of Clinical Gastroenterology**, Philadelphia, v. 6, n. 3, p. 199-200, June 1984.

BOLONDI, L.; LI BASSI, S.; GAIANI, S.; BARBARA, L. Sonography of chronic pancreatitis. **Radiologic Clinics of North America**, Philadelphia, v. 27, n. 4, p. 815-833, July 1989.

BORDALO, O.; GONÇALVES, D.; NORONHA, M.; CRISTINA, M. L.; SALGADINHO, A.; DREILING, D. A. Newer concept for pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 68, n. 3, p. 278-285, 1977.

BOURLIERE, M.; BARTHET, M.; BERTHEZENE, P.; DURBEC, J. P.; SARLES, H. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? **Gut**, London, v. 32, p. 1392-1395, 1991.

BRAGANZA, J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic "detoxification"? **Lancet**, London, v. 2, n. 8357, p. 1000-1003, Oct. 1983.

BRANDÃO, H. J. S. Pâncreas exócrino. In: Bogliolo, L. **Patologia**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 655-664.

BUSCAIL, L.; ESCOURROU, J.; MOREAU, J.; DELVAUX, M.; LOUVEL, D.; LAPEYRE, F.; TREGANT, P.; FREXINOS, J. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. **Pancreas**, New York, v. 10, n. 3, p. 251-257, Apr. 1995.

CALETTI, G.; BROCCHI, E.; AGOSTINI, D.; BALDUZZI, A.; BOLONDI, L.; LABO, G. Sensitivity of endoscopic retrograde pancreatography in chronic pancreatitis. **British Journal of Surgery**, Guildford, v. 69, n. 9, p. 507-509, Sept. 1982.

CARADONNA, P.; COSTAMAGNA, G.; BENEDETTI, G.; GENTILONI, N.; GASBARRINI, G. B. Chronic pancreatitis prevalence in liver cirrhosis: morphological and functional study. **Italian Journal of Gastroenterology**, Padova, v. 28, n. 2, p. 91-94, Feb./Mar. 1996.

CARLINI, E. A.; GALDURÓZ, J. C. F.; NOTO, A. R.; NAPPO, S. A. **I Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 107 maiores cidades do país**. São Paulo: UNIFESP, 2001. v. 202, 380p.

CAVALLINI, G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic ducts? A new pathogenetic hypothesis. **Italian Journal of Gastroenterology**, Padova, v. 25, p. 400-407, 1993.

CHEBLI, J. M. F.; LOBO, E.; LANZONI, V. P.; NEVES, M. M. Asymptomatic hepatopathy is frequent in chronic alcoholic pancreatitis. **Mount Sinai Journal of Medicine**, New York, v. 64, n. 2, p. 125-129, Mar. 1997.

CORRAO, G.; TORCHIO, P.; ZAMBON, A.; D'AMICIS, A.; LEPORE, A. R.; DI ORIO, F. Alcohol consumption and micronutrient intake as risk factors for liver cirrhosis: a case-control study. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 8, n. 3, p. 154-159, Apr. 1998.

DANI, R.; MOTT, C. B.; GUARITA, D. R.; NOGUEIRA, C. E. D. Epidemiology and etiology of pancreatitis in Brazil: a tale of two cities. **Pancreas**, New York, v. 5, n. 4, p. 474-478, 1990.

DEL OLMO MARTINEZ, M. L.; MERONO, G. E.; MOREIRA, V. V.; BARBA, B. M.; CARO-PATON, G. A. Función y morfología pancreática em el alcoholismo crónico con y sin cirrosis. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, Madrid, v. 82, n. 4, p. 225-229, Oct. 1992.

DENG, X., WOOD, P. G.; EAGON, P. K.; WHITCOMB, D. C. Chronic alcohol-induced alterations in the pancreatic secretory control mechanisms. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 49, n. 5, p. 805-819, May 2004.

DIEHL, A. M. Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective. **Alcohol**, Fayetteville, v. 27, p. 7-11, 2002.

DURBEC, J. P.; SARLES, H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases: relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption. **Digestion**, Basel, v. 18, p. 337-350, 1978.

DUTTA, S. K.; MOBRAHAN, S.; IBER, F. L. Associated liver disease in alcoholic pancreatitis. **American Journal of Digestive Diseases**, Fort Wayne, v. 23, n. 7, p. 618-622, July 1978.

ENOCH, M.-A.; GOLDMAN, D. Problem drinking and alcoholism: diagnosis and treatment. **American Family Physician**, Kansas City, v. 65, n. 3, p. 441-448, Feb. 2002.

FERNANDEZ-CHECA, J. C.; BELLENTANI, S.; TIRIBELLI, C. Alcohol-induced liver disease: from molecular damage to treatment. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 130, p. 681-690, 2002.

FLEMING, K. A.; MCGEE, JO' D. Alcohol induced liver disease. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 37, p. 721-733, 1984.

FRANK, D.; RAICHT, R. F. Alcohol-induced liver disease. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, New York, v. 9, n. 1, p. 66-82, Jan./Feb. 1985.

GOLDIN, R. The pathogenesis of alcoholic liver disease. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 75, p. 71-78, 1994.

GRANT, B. F.; DUFOUR, M. C.; HARFORD, T. C. Epidemiology of alcoholic liver disease. **Seminars in Liver Disease**, New York, v. 8, n. 1, p. 12-25, 1988.

GRENDALL, J. H. Genetic factors in pancreatitis . **Current Gastroenterology Reports**, Philadelphia, v. 5, p. 105-109, 2003.

GRENDALL, J. H.; CELLO, J. P. Pancreatitis crónica. In: Sleisenger, M. H.; Fordtran, J. S. **Enfermedades gastrointestinales: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento**. 5. ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1994. p. 1701-1730.

GULLO, L. Alcohol and chronic pancreatitis: leading or secondary etiopathogenetic role? **Journal of the Pancreas**, (on line), [Bologna], v. 6, n. 1, p. 68-72, 2005.

GULLO, L.; CASADEI, R.; CAMPIONE, O.; GRIGIONI, W.; MARRANO, D. Alcoholic liver disease in alcoholic chronic pancreatitis study. **Italian Journal of Gastroenterology**, Padova, v. 27, n. 2, p. 69-72, Mar. 1995.

HABER, P. S.; KEOGH, G. W.; APTE, M. V.; MORAN, C. S.; STEWART, N. L.; CRAWFORD, D. H.; PIROLA, R. C.; McCAUGHAN, G. W.; RAMM, G. A.; WILSON, J. S. Activation of pancreatic stellate cells in human and experimental pancreatic fibrosis. **American Journal of Pathology**, Bethesda, v. 155, n. 4, p. 1087-1095, Oct. 1999.

HALL, P. de la M. Alcoholic liver disease. In: MacSWEEN, R. N. M.; ANTHONY, P. P.; SCHEUER, P. J.; BURT, A. D.; PORTMANN, B. C. (Ed.). **Pathology of the liver**. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994. p. 317-348.

HANCK, C.; SCHNEIDER, A.; WHITCOMB, D. C. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. **Best Practice and Research Clinical of Gastroenterology**, London, v. 17, n. 4, p. 613-623, Aug. 2003.

HASTIER, P.; BUCKLEY, M. J. M.; FRANÇOIS, E.; PETEN, E. P.; DUMAS, R.; CAROLI-BOSC, F.-X.; DELMONT, J-P. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. **Gastrointestinal Endoscopy**, Denver, v. 49, n. 6, p. 705-709, June 1999.

HAYAKAWA, T.; KONDO, T.; SHIBATA, T.; KITAGAWA, K.; SAKAI, Y.; SOBAJIMA, H.; ISHIGURO, H.; NAKAE, Y.; KATO, K. Exocrine pancreatic function in chronic liver disease. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 86, n. 2, p. 201-204, Feb. 1991.

HOMMA, T.; HARADA, H.; KOIZUMI, M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. **Pancreas**, New York, v. 15, n. 1, p. 14-15, 1997.

HORIE, Y.; ISHII, H. What factors play a crucial role in the pathogenesis of alcohol-related chronic pancreatitis and liver cirrhosis? **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 39, n. 9, p. 915-917, Sept. 2004.

ICHIHARA, S.; SATO, M.; KOZUKA, S. Prevalence of pancreatitis in liver diseases of various etiologies: an analysis of 107,754 adult autopsies in Japan. **Digestion**, Basel, v. 51, p. 86-94, 1992.

KOCHHAR, R.; KUMAR, S. P.; SOOD, A.; NAGI, B.; SINGH, K. Concurrent pancreatic ductal changes in alcoholic liver disease. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Carlton, v. 18, n. 9, p. 1067-1070, Sept. 2003.

LEES, W. R. Endoscopic ultrasonography of chronic pancreatitis and pancreatic pseudocysts. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, Oslo, v. 21, p. 123-129, 1986. Supplement.

LEEVY, C. B.; LEEVY, C. M. Alcoholic liver disease. **Comprehensive Therapy**, Skokie, v. 20, n. 1, p. 6-9, 1994.

LÉVY, P.; MATHURIN, P.; ROQUEPLO, A.; RUEFF, B.; BERNADES, P. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. **Pancreas**, New York, v. 10, n. 3, p. 231-238, 1995.

LIEBER, C. S. Pathogenesis and early diagnosis of alcoholic liver injury. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 20, p. 888-893, 1978.

LIEBER, C. S. Ethanol and the liver: a decreasing "threshold" of toxicity. **American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 32, p. 1177-1180, June 1979.

LIEBER, C. S. Alcohol-nutrition interaction. **Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico**, Santurce, v. 76, n. 10, p. 445-447, Oct. 1984.

LIEBER, C. S. Alcohol and the liver: metabolism of ethanol, metabolic effects and pathogenesis of injury. **Acta Medica Scandinavica**, Stockholm, v. 703, p. 11-55, 1985. Supplement.

LIEBER, C. S. Mechanism of ethanol induced hepatic injury. **Pharmacology and Therapeutics**, Oxford, v. 46, p. 1-41, 1990.

LIEBER, C. S. Alcohol, liver, and nutrition. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v. 10, n. 6, p. 602-632, 1991.

LIEBER, C. S. Medical disorders of alcoholism. **New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 333, p. 1058-1065, 1995.

LIEBER, C. S. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. **Clinica Chimica Acta**, Amsterdam, v. 257, p. 59-84, 1997.

LIEBER, C. S.; DeCARLI, L. M. Hepatotoxicity of ethanol. **Journal of Hepatology**, Oxfordshire, v. 12, p. 394-401, 1991.

LIEBER, C. S.; GUADAGNINI, K. S. The spectrum of alcoholic liver disease. **Hospital Practice**, New York, v. 28, p. 51- 69, Feb. 1990.

MAISONNEUVE, P.; LOWENFELS, A. B.; MULLHAUPT, B.; CAVALLINI, G.; LANKISCH, P. G.; ANDERSEN, J. R.; DIMAGNO, E. P.; ANDREN-SANDBERG, A.; DOMELLOF, L.; FRULLONI, L.; AMMANN, R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. **Gut**, London, v. 54, n. 4, p. 510-514, Apr. 2005.

MARIN, G. A.; CLARK, M. L.; SENIOR, J. R. Studies of malabsorption occurring in patients with Laennec's cirrhosis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 56, n. 4, p. 727-736, 1969.

MARTIN, E. D. Different pathomorphological aspects of pancreatic fibrosis, correlated with etiology: anatomical study of 300 cases. In: GYR, K. E.; SINGER, M. V.; SARLES, H. (Ed.). **Pancreatitis: concepts and classification**. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984. p. 77-83.

MARTIN, E.; BEDOSSA, P. Diffuse fibrosis of the pancreas: a peculiar pattern of pancreatitis in alcoholic cirrhosis. **Gastroenterologie Clinique et Biologique**, Masson, v. 13, p. 579-584, 1989.

MEZEY, E.; KOLMAN, C. J.; DIEHL, A. M.; MITCHELL, M. C.; HERLONG, H. F. Alcohol and dietary intake in the development of chronic pancreatitis and liver disease in alcoholism. **American Journal Clinical of Nutrition**, New York, v. 48, p. 148-151, 1988.

MINCIS, M. Doença hepática alcoólica. In: _____. **Gastroenterologia e hepatologia: diagnóstico e tratamento**. São Paulo: Lemos Editorial, 1997. p. 669-690.

NAKAMURA, Y.; KOBAYASHI, Y.; ISHIKAWA, A.; MARUYAMA, K.; HIGUCHI, S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. **Journal of Gastroenterology**, Tokyo, v. 39, p. 879-887, 2004.

NEVES, M. M.; BORGES, D. R.; VILELA, M. P. Concentração de etanol em bebidas alcoólicas mais consumidas no Brasil. **GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 17-20, jan./mar. 1989.

NOEL-JORAND, M. C.; BRAS, J. A comparison of nutritional profiles of patients with alcohol-related pancreatitis and cirrhosis. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 29, n. 1, p. 65-74, 1994.

NORTON, R.; BATEY, R.; DWYER, T.; MacMAHON, S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. **British Medical Journal**, Edinburgh, v. 295, n. 11, p. 80-82, July 1987.

OLIVEIRA, L. C. M.; BUSO, A. G.; OLIVEIRA, A. T. R.; ARANTES, C. A.; BORGES, L. V.; VALENTE, S. R. G. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C markers in alcoholics with and without clinically evident hepatic cirrhosis. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 69-73, Mar./Apr. 1999.

OLIVEIRA, L. C. M.; PEREIRA, R. G.; REIS, U. C. Prevalence of human immunodeficiency virus infection in alcoholics. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 96, n. 1, p. 21-23, Jan. 2001.

OLIVEIRA, V. R.; OLIVEIRA, L. C. M. Reconhecimento de alcoolismo em um Hospital Geral Universitário. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2005. No prelo.

PARODI, H. C.; COLOMBATO, L. O.; VILLAFANE, V. A.; GUTIÉRREZ, S. C. Pancreatitis cronica calcificada: nuestra experiencia. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, Buenos Aires, v. 14, n. 1, p. 1-12, 1984.

PATEK Jr., A. J. Alcohol, malnutrition, and alcoholic cirrhosis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, New York, v. 32, p. 1304-1312, June 1979.

PATON, A.; SAUNDERS, J. B. ABC of alcohol. **British Medical Journal**, Edinburgh, v. 283, n. 7, p. 1248-1250, Nov. 1981.

PITCHUMONI, C. S. Chronic pancreatitis: a historical and clinical sketch of the pancreas and pancreatitis. **Gastroenterologist**, [New York], v. 6, p. 24-33, 1998.

PITCHUMONI, C. S.; GLASSER, M.; SARAN, R. M.; PANCHACHARAM, P.; THELMO, W. Pancreatic fibrosis in chronic alcoholics and nonalcoholics without clinical pancreatitis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 79, n. 5, p. 382-388, 1984.

RAMIREZ DEGOLLADO, J.; RODRIGUEZ, J. J.; BLASCO, C.; BARINAGARREMENTERIA, R. Alteraciones pancreáticas en los pacientes con cirrosis por alcoholismo. **Revista de Gastroenterologia de México**, Mexico, v. 46, n. 4, p. 159-162, Oct./Dec. 1981.

REED, T.; PAGE, W. F.; VIKEN, R. J.; CHRISTIAN, J. C. Genetic predisposition to organ-specific endpoints of alcoholism. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, New York, v. 20, n. 9, p. 1528-1533, Dec. 1996.

RENNER, I. G.; SAVAGE, W. T.; STACE N. H.; PANTOJA, J. L.; SCHULTHEIS, W. M.; PETERS, R. L. Pancreatitis associated with alcoholic liver disease: a review of 1022 autopsy cases. **Digestive Diseases and Sciences**, New York, v. 29, n. 7, p. 593-599, July 1984.

ROBBINS, S. L. The pancreas: the exocrine pancreas. In: _____. **Robbins pathologic basis of disease**. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989. p. 981-992.

RODE, J. The exocrine pancreas. In: MCGEE, J. O. D.; ISAACSON, P. G.; WRIGHT, N. A. (Ed.). **Oxford textbook of pathology**. Oxford: Oxford University Press, 1992. p. 1429-1442.

SARLES, H. Pathogenesis of chronic pancreatitis. **Gut**, London, v. 31, p. 629-632, 1990.

SARNER, M.; COTTON, P. B. Classification of pancreatitis (International workshop, King's College, Cambridge, 23-25 March 1983). **Gut**, London, v. 25, p. 756-759, 1984.

SAUNDERS, J. B.; DAVIS, M.; WILLIAMS, R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? **British Medical Journal**, Edinburgh, v. 282, n. 4, p. 1140-1143, Apr. 1981.

SAURER, L.; REBER, P.; SCHAFFNER, T.; BUCHLER, M. W.; BURI, C.; KAPPELER, A.; WALZ, A.; FRIESS, H.; MUELLER, C. Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 118, n. 2, p. 356-367, Feb. 2000.

SHERLOCK, S.; DOOLEY, J. Alcohol and the liver. In: _____. **Diseases of the liver and biliary system**. 11th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 2002. p. 381-398.

SHIMIZU, M.; HIROKAWA, M.; MANABE, T. Histological assessment of chronic pancreatitis at necropsy. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 49, p. 913-915, 1996.

SHIMIZU, M.; HAYASHI, T.; SAITOH, Y.; ITOH, H. Interstitial fibrosis in the pancreas. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 91, n. 5, p. 531-534, May 1989.

SIDHU, S. S.; TANDON, R. K. The pathogenesis of chronic pancreatitis. **Postgraduate Medicine**, New York, v. 71, n. 832, p. 67-70, Feb. 1995.

SOBEL, H. J.; WAYE, J. D. Pancreatic changes in various types of cirrhosis in alcoholics. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 45, p. 341-344, Sept. 1963.

SOFIA, C.; CADIME, A.; COTRIM, I.; SOUTO, P.; FREITAS, D.; MONTEIRO, G. Coexistência de doença hepática e pancreática no alcoólico crônico: situação rara ou frequente? **Acta Medica Portuguesa**, Lisboa, v. 5, n. 5, p. 235-238, May 1992.

SOKAL, R. R.; ROHLF, F. J. Estimation on hypotesis testing introduction to analyses of variance. In: _____. **Biometry**. San Francisco: W. H. F. Freeman, 1969. p. 143-246.

STEVENS, T.; CONWELL, D. L.; ZUCCARO, G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 99, p. 2256-2270, 2004.

STINSON Jr., J. C.; BAGGENSTOSS, A.; H.; MORLOCK, C. G. Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. **American Journal of Clinical Pathology**, Philadelphia, v. 22, p. 117-126, 1952.

SUDA, K.; AKAI, J.; NAKAMURA, T. Pancreatic fibrosis in patients with alcoholic dependence syndrome. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, Chicago, v. 117, p. 1013-1016, Oct. 1993.

SUDA, K.; SHIOTSU, H.; NAKAMURA, T.; AKAI, J.; NAKAMURA, T. Pancreatic fibrosis in patients with chronic alcohol abuse: correlation with alcoholic pancreatitis. **American Journal of Gastroenterology**, New York, v. 89, n. 11, p. 2060-2062, July 1994.

TAKADA, A.; TAKASE, S.; TSUTSUMI, M. Characteristic features of alcoholic liver disease in Japan: a review. **Gastroenterologia Japonica**, Tokyo, v. 28, n. 1, p. 137-148, 1993.

VAN LAETHEM, J. L.; DEVIERE, J. RESIBOIS, A.; RICKAERT, F.; VERTONGEN, P.; OHTANI, H.; CREMER, M.; MIYAZONO, K.; ROBBERECHT, P. Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 108, n. 6, p. 1873-1881, June 1995.

WHITCOMB, D. C.; SCHNEIDER, A. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory disease of the pancreas. **Best Practice and Research Clinical Gastroenterology**, London, v. 16, p. 347-363, 2002.

WHITFIELD, J. B. Meta-analysis of the effects of alcohol dehydrogenase genotype on alcohol dependence and alcoholic liver disease. **Alcohol and Alcoholism**, Oxford, v. 32, p. 613-619, 1997.