

Efeito do diazóxido na pancreatite aguda necrotizante experimental

Effect of diazoxide in experimental acute necrotizing pancreatitis

Acadêmica: **Roberta de Oliveira Andrade**

Orientadores: **Heraldo Possolo de Souza, Marcia Kiyomi Koike, Tiago Kunitake**

Introdução: A pancreatite aguda (PA) é grave e cursa com inflamação local e sistêmica. O diazóxido tem efeito antiinflamatório em modelos experimentais e clínicos.

Objetivos: Avaliar efeito do diazóxido na mortalidade, lesão pancreática e resposta inflamatória dos animais submetidos à PA.

Métodos: A PA foi induzida injetando ácido taurocólico 2,5% via ducto bileopancreático. Foram utilizados 58 ratos Wistar machos pesando de 200g a 400g divididos aleatoriamente em dois grupos: *Controle:* administração venosa prévia de salina estéril (3mL/kg); *Tratamento:* administração venosa prévia de diazóxido 45mg/kg. A curva de mortalidade (n=38) foi estudada observando-se os ratos por 72 horas e analisada pelo teste de Log-rank (Mantel-Cox). Para estudo das lesões pancreáticas e da inflamação sistêmica, os ratos (n=20) foram sacrificados 3 horas após indução da PA, mensurou-se volume de ascite, coletou-se sangue e pâncreas. Lesão histológica foi avaliada segundo critérios de Schmidt e analisada pelos testes *t* e de Mann-Whitney. Citocinas plasmáticas foram dosadas por multiplex e analisadas pelo teste *t* de Student, bem como volume de ascite.

Resultados: Mortalidade em 72 horas foi 33% no controle e 60% no tratamento, $p=0,07$. A necrose acinar foi menor no grupo Tratamento comparado ao Controle (3,5 (3,0-3,5) vs. 3,75 (3,5-4,0), $p=0,015$). Os demais critérios histológicos foram similares. O nível de marcadores inflamatórios foi igual entre os grupos. O volume de ascite foi igual nos dois grupos, $p=0,172$.

Conclusão: O tratamento com diazóxido reduziu a necrose acinar na pancreatite aguda experimental, porém não alterou a mortalidade em 72 horas.

Palavras-chave: Pancreatite; Diazóxido; Modelos animais.

Introduction: Acute pancreatitis (AP) is severe and progresses with local and systemic inflammation. Diazoxide has anti-inflammatory effects in experimental and clinical models.

Purpose: To assess diazoxide effects in mortality, pancreatic injury and inflammatory response of the animals submitted to PA.

Methods: The PA was induced by injecting 2.5% taurocholic acid via bileopancreatic duct. 58 male Wistar rats weighing 200g to 400g were utilized and randomly divided into two groups: *Control:* previous intravenous administration of sterile saline (3 ml/kg); *Treatment:* previous intravenous administration (15 minutes) of diazoxide 45mg/kg. The study of mortality (n=38) was performed by observing the mice for 72 hours and analyzed by Log-rank test (Mantel-Cox). To study pancreatic lesions and systemic inflammation, rats (n=20) were sacrificed 3 hours after induction of AP, ascites volume was verified

and blood and pancreas were collected. Pancreatic injury has been assessed according to Schmidt's criteria and analyzed by *t* test and Mann-Whitney; plasma cytokines were evaluated by multiplex and analyzed by *t* test, as well as ascites volume.

Results: Mortality at 72 hours was 33% in the control and 60% in the treatment with $P = 0.07$. Acinar necrosis was lower in treatment group compared to control (3.5 (3.0-3.5) vs. 3.75 (3.5-4.0), $p=0.015$). Other histological criteria were similar. The level of inflammatory markers was similar between groups. The volume of ascites was similar in both groups, $p=0.172$.

Conclusion: Treatment with diazoxide reduced acinar necrosis in experimental acute pancreatitis, but did not affect mortality in 72 hours.

Keywords: Pancreatitis; Diazoxide; Animal models.