

doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v.95i1p39-41>

## CARTA AO EDITOR

### Efeito do diozóxido na pancreatite necrotizante experimental

**Roberta de Oliveira Andrade, Tiago Kunitake, Marcia Kiyomi Koike, Heraldo Possolo de Souza**

A pancreatite aguda (PA) é um processo inflamatório do pâncreas de intensidade clínica variável, podendo ocasionar desde leve desconforto abdominal a um acometimento e falência de múltiplos órgãos e sistemas<sup>1,2</sup>. Tem incidência anual de 13 a 45/100000 pessoas<sup>3-5</sup>. Diversas são etiologias da PA, sendo que a biliar e a alcoólica são as mais prevalentes<sup>6-8</sup>. Independente do fator etiológico, ocorre uma ativação inapropriada das enzimas pancreáticas, com consequente lesão das células acinares e inflamação local e sistêmica<sup>9-12</sup>. A maioria dos doentes apresenta um quadro de pancreatite aguda intersticial edematosa, com mortalidade de 3% e resolução geralmente em uma semana. Porém, em 5 a 10% dos casos, há necrose do parênquima pancreático ou do tecido peripancreático, levando a uma maior mortalidade (15%), especialmente se houver infecção do tecido necrótico<sup>13-15</sup>. A severidade da doença pode ser leve (sem disfunção orgânica ou complicações locais ou sistêmicas), moderada (disfunção orgânica transitória ou complicações locais ou exacerbação de comorbidade preexistente) ou grave (disfunção orgânica persistente). As duas últimas cursam com alta morbimortalidade e custos de tratamento e suporte elevados<sup>13,16</sup>. As manifestações sistêmicas da doença são determinadas por uma variedade de mediadores inflamatórios produzidos em resposta à lesão da célula acinar, como o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a interleucina (IL)-1 $\beta$ , a IL-6, a IL-8 e o fator ativador de plaquetas (PAF)<sup>17-21</sup>.

A despeito dos avanços em cuidados intensivos e na identificação e no manejo das complicações clínicas,

poucos benefícios na evolução dos pacientes com a forma grave de PA foram encontrados<sup>22</sup>.

O diazóxido é uma droga que age no canal de potássio sensível ao ATP na membrana celular. Foi demonstrado que, além do seu efeito anti-hipertensivo e hiperglicemiante, tem ação também em trato gastrointestinal. Rahgozar et al.<sup>23</sup> demonstraram que o diazóxido acelera a recuperação da mucosa em modelos experimentais de úlcera gástrica em ratos. Em outro trabalho experimental, o diazóxido reduziu as lesões em intestino delgado de ratos induzidas por indometacina<sup>24</sup>.

Wang et al.<sup>25</sup> demonstraram um efeito antiinflamatório do diazóxido administrado previamente em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica, o que nos leva a questionar seu possível efeito benéfico em patologias que cursem com uma resposta inflamatória sistêmica, como a pancreatite aguda.

Considerando-se que a pancreatite aguda tem um componente inflamatório importante e tendo em vista o efeito antiinflamatório do diazóxido, nossa hipótese foi que o diazóxido possa ter um papel na evolução da resposta inflamatória na pancreatite aguda e assim reduza a mortalidade desta doença.

Neste estudo foram utilizados ratos Wistar machos submetidos à pancreatite aguda grave. Para o estudo das lesões pancreáticas e citocinas inflamatórias, os animais foram eutanasiados após 3 horas de pancreatite. As lâminas feitas a partir do tecido pancreático coletado e processado foram analisadas através de visualização por microscopia óptica. Para classificar o grau de pancreatite,

---

Carta referente ao trabalho "Efeito do diozóxido na pancreatite aguda necrotizante experimental" premiado no 34º COMU - Congresso Médico Universitário da FMUSP, SP, 2015.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Endereço para correspondência:** Av. Dr. Arnaldo, 455, sala 3189, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 01246-903. E-mail: roberta.oliveira.andrade@usp.br.

foi utilizada a escala de Schmidt<sup>26,27</sup>. A determinação quantitativa dos mediadores inflamatórios foi realizada por ensaio imunoenzimático (ELISA) Multiplex para dosagem de IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 e TNF- $\alpha$ . Para o estudo da mortalidade, os animais foram observados por 72 horas.

Não houve redução estatisticamente significativa da mortalidade no grupo que recebeu o dióxido. Apesar do efeito antiinflamatório do dióxido demonstrado em outros estudos, não houve efeito nas citocinas inflamatórias e no infiltrado inflamatório pancreático. A indução da pancreatite aguda ocasionou um grande edema intersticial, o qual não foi alterado pelo uso prévio de dióxido. Achados semelhantes foram encontrados para focos de hemorragia e necrose gordurosa e para a quantificação do infiltrado de células inflamatórias no tecido pancreático. No entanto,

o uso prévio de dióxido diminuiu significativamente a necrose acinar, quando comparados esses animais com o grupo controle.

Em 20% dos casos, a PA se apresenta de forma grave com necrose pancreática e/ou peripancreática, cuja evolução e o quadro clínico estão relacionados com a intensidade e extensão da lesão pancreática e presença ou não de infecção<sup>28</sup>. A infecção do tecido necrótico piora muito o prognóstico dos pacientes, sendo que a mortalidade pode chegar a 34,5% nos pacientes infectados<sup>29</sup>.

Assim, a redução da intensidade da necrose acinar como efeito do uso do dióxido na pancreatite aguda pode vir a ser de aplicação clínica, melhorando o prognóstico dos pacientes acometidos pela doença. Mais estudos são necessários para demonstrar tal efeito.

## REFERÊNCIAS

- Jukemura J. Tomografia computadorizada de abdome no tratamento cirúrgico da pancreatite aguda necrótica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1992.
- Cunha JEM, Machado MCC, Penteado S, et al. Pancreatic necrosis in Brazil. In: Bradley III EL, editors. Acute pancreatitis: diagnosis and therapy. New York: Raven Press; 1994. p.121-5.
- Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*. 2012;143:1179-87. doi: 10.1053/j.gastro.2012.08.002.
- Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2011;40:503-7. doi: 10.1097/MPA.0b013e318214812b.
- Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41:696-702. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823db941.
- Bank S, Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(3):571-89.
- Sakorafas GH, Tsiotou AG. Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30(4):343-56.
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2008;371(9607):143-52. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60107-5.
- Bettinger JR, Grendell JH. Intracellular events in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1991;6(Suppl 1):S2-6.
- Glasbrenner B, Adler G. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 1993;40(6):517-21.
- Steer ML. Frank Brooks Memorial Lecture: The early intraacinar cell events which occur during acute pancreatitis. *Pancreas*. 1998;17(1):31-7. Available from: [http://journals.lww.com/pancreasjournal/Citation/1998/07000/Frank\\_Brooks\\_Memorial\\_Lecture\\_\\_The\\_Early.3.aspx](http://journals.lww.com/pancreasjournal/Citation/1998/07000/Frank_Brooks_Memorial_Lecture__The_Early.3.aspx).
- van Acker GJ, Perides G, Steer ML. Co-localization hypothesis: a mechanism for the intrapancreatic activation of digestive enzymes during the early phases of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2006;12(13):1985-90. doi: 10.3748/wjg.v12.i13.1985.
- Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
- Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:1098-103. doi: 10.1016/j.cgh.2011.08.026.
- van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. *Gastroenterology*. 2011;141:1254-63. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.073.
- Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2013;144:1272-81. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.075.
- Mayer J, Rau B, Gansauge F, et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications. *Gut*. 2000;47:546-52. doi: 10.1136/gut.47.4.546.
- Norman J. The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Am J Surg*. 1998;175:76-83. doi: 10.1016/S0002-9610(97)00240-7.
- Coelho AMM, Machado MCC, Cunha JEM, et al. Influence of pancreatic enzyme content on experimental acute pancreatitis. *Pancreas*. 2003;26:230-4.
- Machado MCC, Bacchella T, Cunha JEM, et al. Evolução das necroses pancreáticas. Influência do fator infecção. *Rev*

- 
- Hosp Clin Fac Med S Paulo. 1985;40:120-4.
21. Yamanari MGI, Kunitake TA, Almeida JJJ, et al. Efeito da hipertermia na pancreatite aguda grave experimental. *Rev Col Bras Cir.* 2007;34:35-40.
  22. Chan YC, Leung PS. Acute pancreatitis: animal models and recent advances in basic research. *Pancreas.* 2007;34:1-14. doi: 10.1097/01.mpa.0000246658.38375.04.
  23. Rahgozar M, Pazokitoroudi H, Bakhtirian A, et al. Diazoxide, a K-ATP opener, accelerates restitution of ethanol or indomethacin-induced gastric ulceration in rats independent of polyamines. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001;16:290-6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02433.x.
  24. Menozzi A, Pozzoli C, Poli E, et al. Diazoxide attenuates indomethacin-induced small intestinal damage in the rat. *Eur J Pharmacol.* 2011;650:378-83. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.09.078.
  25. Wang X, Wei M, Laurikka J, et al. The anti-inflammatory effect of diazoxide in coronary artery bypass grafting. *Shock.* 2004;22(1):23-8.
  26. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg.* 1992;215(1):44-56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1242369/pdf/annsurg00083-0066.pdf>.
  27. Schmidt J, Lewandrowski K, Warshal AL, Compton CC, Rattner DW. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat. *Int J Pancreatol.* 1992;12(1):41-51.
  28. Coelho AMM. Mecanismos de ação da solução salina hipertônica na pancreatite aguda experimental [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5154/tde-07052010-170926/>.
  29. Machado MC, Bacchella T, Cunha JE, Jukemura J, Penteadó S, Giovanolli AC, et al. Evolução das necroses pancreáticas. Influência do fator infecção. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1985;40(3):120-4.