

LUIZ ROBERTO RIGO WENDT

**EFEITOS DO OCTREOTIDE NA PREVENÇÃO E NO
TRATAMENTO DA PANCREATITE AGUDA
EXPERIMENTAL EM RATOS**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Faculdade de
Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul**

Orientador: Prof. Dr. LUIZ ROHDE

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. MARIA ISABEL ALBANO EDELWEISS

Porto Alegre

1997

W473e Wendt, Luiz Roberto Rigo

Efeitos do octreotide na prevenção e no tratamento da pancreatite aguda experimental em ratos / Luiz Roberto Rigo Wendt ; orient. Luiz Rohde. - Porto Alegre : UFRGS, 1997.

108 p. : il. color.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia.

1. Pancreatite aguda : Terapia. 2. Octreotide. 3. Ratos. I. Rohde, Luiz. II. Título.

C.D.D. 616.37

C.D.U. 616.37-002.1

Aos meus pais, **Rubens e Izaltina**, e à minha esposa, **Liliane**,
pelo amor, estímulo, apoio e compreensão.

Aos meus irmãos, que me ensinaram a perseverar
na busca de meus ideais.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a execução desta dissertação e, em especial:

Ao Prof. Dr. **Luiz Rohde**, modelo de profissionalismo e sábio orientador, pela amizade, paciência e incentivo. Seu espírito científico e sua orientação precisa foram determinantes na realização deste trabalho. Agradeço sinceramente por ter acreditado e investido em mim. A ele, minha amizade, admiração e gratidão.

À Prof.^a Dr.^a **Maria Isabel Albano Edelweiss**, co-orientadora, exemplo de pesquisadora, pelo incessante estímulo e apoio irrestrito. Seu suporte científico e sua supervisão competente foram fundamentais na elaboração desta dissertação.

Ao Prof. Dr. **Antônio Carlos Pütten**, Chefe do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que possibilitou a realização deste estudo.

Às Prof.^{as} **Mara de Souza Motta e Luíza Maria Gomes de Macedo Braga**, responsáveis pela Seção de Experimentação Animal (SEA) da Divisão de Produção e Experimentação Animal (DPEA) da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS), pela importante colaboração que possibilitou a realização da fase

experimental da investigação, bem como a todos os funcionários do biotério da DPEA, pelo cuidado e trato dos animais durante o experimento.

À Prof.^a **Maria do Horto Soares Motta**, pela cuidadosa e detalhada revisão ortográfica.

Ao bioquímico Dr. **Jarbas de Oliveira** e à estagiária **Mônica Bortolini**, pela essencial participação como responsáveis pelas dosagens laboratoriais.

Ao acadêmico **Fabiano Nagel**, pelo inestimável auxílio, desprendimento e dedicação durante todas as fases de realização desta pesquisa.

Ao Dr. **Mário Sérgio Trindade Borges da Costa**, pela amizade, incentivo e colaboração valiosa na documentação fotográfica.

Ao Dr. **Diego Uchoa**, pela importante colaboração na análise histológica e na elaboração das microfotografias.

À Sr.^a **Elhane Gomes** e ao Sr. **Jorge Alberto Lopes**, funcionários do Serviço de Patologia do HCPA, pela preparação das lâminas para a análise histológica.

Ao Sr. **Reno Roessler** e à Sr.^a **Eloá Roessler**, por terem me proporcionado condições para a consecução de meus objetivos. A eles, minha amizade, respeito e gratidão.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

	LISTA DE TABELAS.....	viii
	LISTA DE FIGURAS.....	ix
	LISTA DE ABREVIATURAS.....	xii
	LISTA DE SÍMBOLOS.....	xiii
	RESUMO.....	xiv
1-	INTRODUÇÃO.....	1
2-	OBJETIVOS.....	28
3-	MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.1-	Modelo Animal.....	29
3.1.1-	Divisão dos grupos.....	30
3.1.2-	Anestesia.....	32
3.1.3-	Procedimento operatório.....	32
3.1.4-	Pós-operatório.....	34
3.1.5-	Eutanásia dos animais.....	35
3.2-	Dosagens Laboratoriais.....	36
3.3-	Análise Histológica.....	36
3.4-	Análise Estatística.....	38

4-	RESULTADOS.....	39
4.1-	Peso do Pâncreas.....	41
4.2-	Dosagem Sérica de Amilase e Lipase.....	41
4.3-	Análise Histológica.....	43
5-	DISCUSSÃO.....	55
5.1-	Modelo Experimental.....	55
5.2-	Peso Médio do Pâncreas.....	60
5.3-	Níveis Séricos de Amilase e Lipase.....	62
5.4-	Análise Histológica.....	64
5.5-	Considerações Finais.....	72
6-	CONCLUSÕES.....	76
7-	ANEXOS.....	77
7.1-	ANEXO A - Peso do Pâncreas.....	77
7.2-	ANEXO B - Peso dos Animais.....	78
7.3-	ANEXO C - Níveis Séricos de Amilase.....	79
7.4-	ANEXO D - Níveis Séricos de Lipase.....	80
7.5-	ANEXO E - Escores Histológicos do Grupo Controle (L).....	81
7.6-	ANEXO F - Escores Histológicos do Grupo Não-Tratado (U)....	82
7.7-	ANEXO G - Escores Histológicos do Grupo Tratamento (I).....	83
7.8-	ANEXO H - Escores Histológicos do Grupo Profilático (Z).....	84
8-	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
	ABSTRACT	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Modalidades terapêuticas de eficácia não comprovada na pancreatite aguda.....	10
Tabela 2	Seqüência de aminoácidos da somatostatina nativa e de seu análogo sintético, o octreotide.....	16
Tabela 3	Caracterização dos grupos do experimento.....	31
Tabela 4	Peso médio do pâncreas e dos animais nos diferentes grupos.....	41
Tabela 5	Valores médios de amilase sérica nos diferentes grupos.....	42
Tabela 6	Valores médios de lipase sérica nos diferentes grupos.....	42
Tabela 7	Escores histológicos de pancreatite aguda em cada animal nos diferentes grupos.....	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Visualização do ducto bílio-pancreático até sua confluência com o duodeno.....	33
Figura 2	Peça cirúrgica removida.....	35
Figura 3	Peça cirúrgica removida, revelando edema e pontos hemorrágicos no pâncreas.....	40
Figura 4	Grupo Controle (L). Freqüência dos graus 0 e 1 em cada critério histológico.....	43
Figura 5	Grupo Não-tratado (U). Freqüência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico.....	44
Figura 6	Grupo Tratamento (I). Freqüência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico.....	45
Figura 7	Grupo Profilático (Z). Freqüência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico.....	46

Figura 8	Microfotografia de animal do grupo U (U ₇) revelando edema subseroso e intersticial acentuado, com esparsos neutrófilos.(Hematoxilina-Eosina, aumento de 100x).....	47
Figura 9	Microfotografia de animal do grupo U (U ₉), demonstrando quadro grave de pancreatite aguda necro-hemorrágica, infiltrado inflamatório intersticial e da ilhota pancreática. Presença de esteatonecrose e hemorragia recente. (Hematoxilina-Eosina, aumento de 100x).....	48
Figura 10	Microfotografia de animal do grupo U (U ₁₀), mostrando áreas de esteatonecrose, com microvacuolização de adipócitos e desaparecimento do núcleo celular. Áreas basofílicas correspondem à impregnação inicial de sais de cálcio. (Hematoxilina-Eosina, aumento de 400x).....	49
Figura 11	Microfotografia de animal do grupo I (I ₇), na qual pode ser observada necrose de coagulação do parênquima pancreático e marcado edema intersticial com focos de hemorragia recente. (Hematoxilina-Eosina, aumento de 100x).....	50

Figura 12	Microfotografia de animal do grupo I (I ₇), demonstrando área de pancreatite aguda, revelando necroses acinares focais, infiltrado neutrocitário intestinal e presença de ilhota de Langerhans preservada. (Hematoxilina-Eosina, aumento de 100x).....	51
Figura 13	Microfotografia de animal do grupo Z (Z ₃), mostrando edema intersticial. (Hematoxilina-Eosina, aumento de 100x).....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

S-14: Somatostatina 14

S-28: Somatostatina 28

S-28[1-12]:Peptídeo contendo os 12 aminoácidos iniciais da somatostatina 28

AMP: Adenosina monofosfato

SEA: Seção de Experimentação Animal

DPEA: Divisão de Produção e Experimentação Animal

FEPPS: Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde

HCPA: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

UFRGS: Universidade Federal do Rio Grande do Sul

SC: subcutânea

CI-PNP-G₇: 2-Cloro-4-nitrofenil-β, D-maltoeptaosídeo

HE: Hematoxilina-Eosina

CPER: Colangiopancreatografia endoscópica retrógrada

APACHE: *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*

TC: Tomografia computadorizada

Células D: Células delta

ANOVA: Análise de variância

AEQ: Amplitude entre quartis

LISTA DE SÍMBOLOS

cm: centímetro

ml: mililitro

kg: quilograma

g: grama

μg: micrograma

mm: milímetro

UI: unidade internacional

l: litro

%: porcento

RESUMO

O efeito do octreotide, análogo sintético da somatostatina de ação prolongada, foi avaliado na prevenção e no tratamento da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada. Quarenta ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos, com peso médio de 361g, foram divididos em quatro grupos. Nos grupos não-tratado (U), tratamento (I) e profilático (Z), foi induzida a pancreatite aguda experimental pela técnica da alça duodenal fechada, enquanto no grupo controle (L) o procedimento operatório foi simulado. Os animais do grupo tratamento (I) receberam octreotide na dose de 2µg/kg 6 horas após o procedimento cirúrgico, ao passo que os do grupo profilático (Z) receberam a mesma dose da substância 1 hora antes e 6 horas após a indução da pancreatite aguda. Peso do pâncreas, nível sérico de amilase e de lipase e escore histológico de pancreatite aguda foram significativamente maiores no grupo não-tratado (U) em relação ao grupo controle (L) ($p < 0,05$), demonstrando que o modelo experimental utilizado induziu a doença. No grupo tratamento (I), o octreotide reduziu significativamente o peso do pâncreas e o nível de amilase sérica ($p < 0,05$), não alterando o nível de lipase sérica e o escore histológico de pancreatite aguda ($p > 0,05$). No grupo profilático (Z), o octreotide reduziu significativamente o peso do pâncreas, o nível de amilase sérica e o escore histológico ($p < 0,05$). Os resultados indicam que esta droga possui efeitos na prevenção da pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos.

1- INTRODUÇÃO

Pancreatite aguda é definida como inflamação aguda do pâncreas, com alterações patológicas diversas, variando de edema intersticial leve até necrose hemorrágica grave (YEO; CAMERON, 1991). De doença leve até falência de múltiplos órgãos e sepse, a pancreatite aguda é patologia freqüente, cuja incidência vem aumentando, de inúmeras etiologias, com patogênese desconhecida, sem tratamento específico e com evolução não previsível (STEINBERG; TENNER, 1994).

AMBROISE PARÉ, em 1579 (*apud* RANSON, 1982), relacionou a doença pancreática à glutonia continuada e estabeleceu as primeiras diferenciações entre pancreatite aguda e crônica.

A pancreatite aguda é conhecida desde a antigüidade, mas a importância do pâncreas e de sua doença inflamatória só foi relatada na metade do século passado, quando foi estabelecida a função do pâncreas como órgão digestivo (YEO; CAMERON, 1991).

Em 1886, SENN (*apud* YEO; CAMERON, 1991) sugeriu que o tratamento cirúrgico na pancreatite aguda fosse indicado em pacientes com gangrena pancreática ou com formação de abscessos. Em 1889, FITZ (*apud* RANSON, 1982) apresentou descrição clínica e patológica clássica de pancreatite aguda e afirmou que a intervenção cirúrgica precoce, nesse caso, é geralmente inefetiva e extremamente difícil.

OPIE (*apud* STEINBERG; TENNER, 1994) foi o primeiro a descrever, em 1901, um mecanismo patogênico da pancreatite aguda biliar documentando cálculo biliar impactado na ampola de Vater durante uma necropsia de paciente que morreu de pancreatite aguda.

Em 1917, SYMMERS (*apud* STEINBERG; TENNER, 1994) estabeleceu que o álcool é um fator patogênico nesta doença. A importância da pancreatite aguda como causa maior de morbidade e de mortalidade foi enfatizada por MOYNIHAN (*apud* YEO; CAMERON, 1991) que, em 1925, descreveu-a como “a mais terrível de todas as calamidades que ocorrem com as vísceras abdominais”.

A pancreatite aguda é doença comum e fatal. Em 1987, houve 108.000 hospitalizações por esta patologia nos Estados Unidos, com 2.251 mortes. Sua incidência vem aumentando nas últimas décadas. As razões para o aumento são a melhora na capacidade de diagnosticar a doença e o elevado número de casos em certas populações, como nos pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (STEINBERG; TENNER, 1994).

A pancreatite aguda pode ter diferentes etiologias, estando comumente associada a cálculos na vesícula biliar, exposição ao etanol, drogas ou toxinas,

hiperlipidemia, hipercalcemia, trauma (acidental e iatrogênico) e outras condições mais raras (BECKER, 1981; RANSON, 1982).

Em 10-15% dos casos de pancreatite aguda, não se encontra etiologia definida (BECKER, 1981). Estudos prospectivos com pacientes com diagnóstico de pancreatite aguda idiopática detectaram que dois terços a três quartos dos pacientes eram portadores de microlitíase ou de barro biliar e que esta pode ser a explicação para o elevado número de casos de pancreatite aguda idiopática (ROS e cols., 1991; LEE e cols., 1992).

A ativação intra-acinar do tripsinogênio em tripsina é um dos eventos iniciais da pancreatite aguda. Essa transformação em tripsina ativa outras enzimas, como a fosfolipase A₂ e a elastase. A presença da fosfolipase A₂, enzima de potentes propriedades citolíticas, é responsável pelo dano pulmonar com degradação da membrana surfactante. A ativação da elastase leva à digestão dos componentes elásticos dos vasos sanguíneos pancreáticos, resultando em hemorragia intrapancreática (STEINBERG; TENNER, 1994). A isquemia, que acompanha este processo, agrava o dano pancreático. Enzimas ativadas podem entrar na circulação através dos vasos sanguíneos pancreáticos lesados. A tripsina ativa o complemento e as cininas, podendo desencadear coagulação intravascular disseminada, choque e insuficiência renal. A calicreína também é ativada pela tripsina circulante, levando à liberação da bradicinina que pode causar instabilidade vascular (NORMAN e cols., 1995; KAPLAN e cols., 1996).

A liberação da lipase na região peripancreática produz esteatonecrose, o que explica o fato de alguns autores citarem a obesidade como maior fator de risco para

pancreatite aguda grave (BEGER e cols., 1986; FUNNELL e cols., 1993). Esta observação pode ser explicada pelo aumento da deposição de gordura peripancreática nos pacientes obesos, o que pode levar à necrose mais extensa da gordura peripancreática após liberação local de lipase (STEINBERG; TENNER, 1994).

O tecido pancreático pode infectar-se secundariamente em 40-60% dos casos (BEGER e cols., 1986), usualmente por bactérias gram-negativas translocadas do trato gastrointestinal. A necrose pancreática infectada difere do abscesso pancreático, pois é uma infecção difusa do tecido pancreático agudamente inflamado e de áreas peripancreáticas que ocorre na primeira ou segunda semana da doença, e está associada com aumento da mortalidade. O abscesso pancreático, por sua vez, é uma coleção de pus bem delimitada que ocorre após algumas semanas do início da doença e está associado com baixas taxas de mortalidade (BITTNER e cols., 1987).

As principais etiologias de pancreatite aguda são cálculos biliares e consumo de álcool etílico (BECKER, 1981; RANSON, 1982; RENNER e cols., 1985; WILSON e cols., 1988a; LEE e cols., 1992).

A fisiopatologia precisa pela qual cálculos biliares provocam pancreatite aguda é controversa. OPIE, em 1901 (*apud* YEO; CAMERON, 1991), propôs que o cálculo biliar, obstruindo a ampola de Vater, permitiria o refluxo biliar para o interior do sistema ductal pancreático. Uma hipótese alternativa seria a de que o cálculo biliar causaria pancreatite aguda por obstrução transitória do ducto pancreático sem refluxo biliar, ocasionando aumento da pressão nos ductos pancreáticos.

O consumo prolongado de álcool pode levar à pancreatite crônica com ataques recorrentes de pancreatite aguda. A pancreatite aguda induzida pelo álcool é caracterizada pela precipitação de cálculos proteináceos em pequenos ductos pancreáticos. O álcool também possui efeito tóxico direto no pâncreas e pode estar associado com produção excessiva de radicais livres de oxigênio (SANFEY e cols., 1985), mecanismo que igualmente pode estar envolvido em outros tipos de pancreatite aguda (KAPLAN e cols., 1996).

A pancreatite aguda é doença rara em crianças, mas está associada a elevadas taxas de morbidade (ZIEGLER e cols., 1988). Sua etiologia difere da dos adultos (STEINBERG; TENNER, 1994) e usualmente pode ser determinada (ZIEGLER e cols., 1988). O trauma é a causa principal em crianças e está relacionado com maus tratos na infância (ZIEGLER e cols., 1988). As demais etiologias incluem doença do trato biliar, drogas, infecções, causas idiopáticas e anomalias congênitas (pâncreas *divisum* e cistos de colédoco). Fibrose cística e síndrome de Reye causam pancreatite aguda apenas em crianças (STEINBERG; TENNER, 1994).

As manifestações clínicas variam desde um episódio de desconforto abdominal leve até uma doença grave com hipotensão, seqüestro hídrico, alterações metabólicas, sepse e morte (RANSON, 1982; BEGER e cols., 1986; YEO; CAMERON, 1991).

Em aproximadamente 80-90% dos casos, a pancreatite aguda é uma doença inflamatória edematosa associada a baixos índices de morbidade e mortalidade. BÜCHLER e cols. (1994a) relatam que a forma edematosa é bem tratada com medidas conservadoras de suporte. Entretanto 10-20% dos pacientes podem

desenvolver pancreatite aguda mais grave, com necrose peri e intrapancreática e liberação de substâncias tóxicas e vasoativas para a circulação sistêmica, resultando em morbimortalidade elevada apesar do adequado tratamento clínico. Nestas formas graves, nenhuma terapia específica provou ser clinicamente efetiva (ZHU e cols., 1991).

O diagnóstico de pancreatite aguda depende de avaliação clínica cuidadosa, dosagens laboratoriais e exames radiológicos. A associação entre níveis elevados de amilase sérica e pancreatite aguda foi primeiramente descrita por ELMAN e cols. em 1929 (*apud* STEINBERG; TENNER, 1994). Existem muitas causas não-pancreáticas que determinam hiperamilasemia, o que dificulta a interpretação desse resultado em alguns casos. A dosagem da lipase tem demonstrado maior especificidade no diagnóstico de pancreatite aguda (STEINBERG; TENNER, 1994). Os níveis séricos de amilase tendem a normalizar mais rapidamente do que os de lipase, tornando a medida desta última particularmente útil no paciente que apresenta-se com dor após alguns dias de evolução. Os níveis de amilase tendem a não ser tão elevados na pancreatite de etiologia alcoólica como nas formas não-alcoólicas, enquanto os de lipase mostram-se igualmente elevados em ambas as formas de pancreatite aguda. O aumento de três vezes ou mais nos níveis basais da alanina aminotransferase sugere pancreatite aguda biliar com grande especificidade (ROS e cols., 1991).

As técnicas de imagem são fundamentais para confirmar o diagnóstico e sugerir a possível etiologia da doença. A ecografia abdominal permanece como método de maior sensibilidade para avaliar o trato biliar na pancreatite aguda. A

repetição do exame pode demonstrar ocasionalmente cálculos biliares apesar de estudos ecográficos anteriores normais (ROS e cols., 1991; LEE e cols., 1992). A tomografia computadorizada (TC) de abdômen é o método radiológico de escolha para avaliação do pâncreas e determinação das complicações da pancreatite aguda. A TC de abdômen pode mostrar pâncreas normal em 15-30% dos pacientes com doença leve, enquanto, na pancreatite aguda grave, a TC de abdômen demonstra geralmente alterações no pâncreas (BALTHAZAR, 1989).

O prognóstico pode ser determinado pela combinação de dados clínicos e laboratoriais nas primeiras 48 horas após a admissão do paciente, como descrito por RANSON e cols. (1974) e pelo grupo de Glasgow (BLAMEY e cols., 1984). O escore APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) também pode ser utilizado na avaliação da gravidade da pancreatite aguda (LARVIN; MCMAHON, 1989; WILSON e cols., 1990), com a vantagem de poder ser empregado não somente dentro das primeiras 48 horas de admissão do paciente, mas durante todo o período de hospitalização.

Alguns testes laboratoriais isolados também são úteis na avaliação da gravidade da pancreatite aguda. Os mais promissores são proteína C reativa (WILSON e cols., 1989), peptídeos de ativação do tripsinogênio (GUDGEON e cols., 1990) e elastase leucocitária (GROSS e cols., 1990).

As complicações da pancreatite aguda podem ser locais ou sistêmicas. Durante a primeira semana de hospitalização, é possível ocorrer falência de múltiplos órgãos e sistemas, envolvendo comumente os sistemas cardiovascular, pulmonar e renal.

O colapso cardiovascular pode resultar de sangramento ou exsudação para o retroperitônio. Infarto agudo do miocárdio também é possível nessa fase. As complicações respiratórias podem ser leves, como atelectasias e derrame pleural, ou graves, como pneumonias e insuficiência respiratória. Insuficiência renal, resultando da hipotensão com necrose tubular aguda, também ocorre na primeira semana (STEINBERG; TENNER, 1994). Nessa fase, necrose pancreática infectada não é facilmente diferenciável da necrose estéril. Somente aspiração percutânea guiada pela TC de abdômen é capaz de diferenciar as duas situações (GERZOF e cols., 1987).

Complicações tardias ocorrem após a segunda semana da doença e incluem formação de pseudocistos e de abscessos. Os pseudocistos complicam 1-8% dos casos e os abscessos, 1-4% (CORFIELD e cols., 1985; DEMMY e cols., 1988; BEGER, 1991).

Outras complicações menos comuns são hemorragia digestiva em consequência de úlceras de estresse, varizes gástricas resultando de trombose da veia esplênica (SIMPSON e cols., 1990), ruptura de pseudo-aneurismas pancreáticos (BIVINS e cols., 1978), encefalopatia pancreática (BOON e cols., 1991), retinopatia angiopática de Purtscher capaz de determinar cegueira súbita (SEMLACHER; CHAN-YAN, 1993), obstrução, necrose ou fistulização colônica usualmente à esquerda pelo envolvimento do cólon esquerdo pelo processo inflamatório pancreático (ALDRIDGE e cols., 1989), formação de hematoma ou ruptura esplênica (LANKISCH, 1990) e hidronefrose à direita (STEINBERG; TENNER, 1994).

A causa de morte por pancreatite aguda foi revisada em dois estudos de necropsias. RENNERT e cols. (1985), em uma revisão de 405 pacientes, verificaram haver distinção entre a causa dos óbitos precoces (ocorridos até 7 dias após a hospitalização) e a dos tardios (ocorridos após o 7º dia de hospitalização). Nos óbitos precoces, que corresponderam a 60% das mortes por pancreatite aguda, o achado patológico principal foi edema e congestão pulmonar em 95% dos pacientes, enquanto nos tardios a infecção foi o achado principal em 77% dos casos.

WILSON e cols. (1988b), em outro trabalho com 126 pacientes com pancreatite aguda fatal, descreveram que as complicações tardias, como abscesso pancreático e falência de múltiplos órgãos e sistemas foram as principais causas de óbitos.

RAPTIS; LADAS (1994) referem que muitas modalidades de tratamento têm sido propostas nesta doença, mas estudos prospectivos controlados não têm provado sua eficácia (Tabela 1). Apesar da ausência de comprovação da eficácia desses agentes terapêuticos, muitos ainda os utilizam para tratar pacientes com pancreatite aguda com o objetivo de colocar o pâncreas “em repouso”.

Tabela 1- Modalidades terapêuticas de eficácia não comprovada na pancreatite aguda

Medidas clínicas	Drogas anti-secretórias	Hormônios	Agentes diversos
Sonda nasogástrica	Anticolinérgicos	Corticosteróides	Dextran
Lavagem peritoneal	Antiácidos	Calcitonina	Heparina
Plasma fresco	Bloqueadores H ₂	Glucagon	Antibióticos
Nutrição parenteral	Prostaglandinas	Somatostatina	Indometacina

Fonte: RAPTIS; LADAS, 1994

O tratamento da pancreatite aguda é basicamente de suporte. Os portadores da forma leve são tratados com eliminação da via oral, hidratação intravenosa e analgesia parenteral. O uso da sonda nasogástrica é apropriado para pacientes com íleo adinâmico ou com vômitos persistentes. A remoção dos fatores desencadeadores, como álcool e drogas, é apropriada.

A forma grave geralmente requer internação em unidades de tratamento intensivo para controle das complicações cardiovasculares, pulmonares, renais e sépticas. PEDERZOLI e cols. (1993) verificaram que o imipenem reduziu a incidência de sepse pancreática em pacientes com pancreatite aguda necrosante (30% de incidência no grupo controle comparada com 12% no grupo do imipenem), embora a taxa de mortalidade não tenha sido afetada. BÜCHLER e cols. (1992b) demonstraram que o imipenem alcançou níveis bactericidas no tecido pancreático para a maioria das espécies bacterianas que causam infecção.

O papel da cirurgia na pancreatite aguda é tema amplamente debatido. As indicações tradicionais de cirurgia incluem laparotomia exploradora em pacientes com abdômen agudo, remoção de cálculos biliares impactados no colédoco junto com a vesícula biliar, tanto eletivamente quanto na urgência, drenagem de coleções líquidas pancreáticas e debridamento de tecido necrótico.

NEOPTOLEMOS e cols. (1988) relatam que a remoção de cálculos biliares impactados no colédoco nos casos de pancreatite aguda grave é melhor realizada endoscópica e não cirurgicamente. Embora coleções líquidas pancreáticas infectadas possam ser drenadas por radiologia intervencionista, a drenagem cirúrgica é mais efetiva (RATTNER e cols., 1992). Parece haver consenso na literatura de que pacientes com necrose pancreática infectada devam ser submetidos a debridamento cirúrgico (WILSON e cols., 1988a; BRADLEY III; ALLEN, 1991).

Não há terapia específica para pancreatite aguda, e esta pode ser a explicação para o fato de a taxa de mortalidade ser tão elevada (10-30%) na pancreatite aguda grave (BÜCHLER e cols., 1994b). A terapia específica, para ser clinicamente efetiva, deve alterar a história natural da doença, levando à diminuição da morbidade e da mortalidade. A ativação das enzimas digestivas no pâncreas desempenha papel importante no curso da doença (BECKER, 1981) e, portanto, a supressão da excreção exócrina do pâncreas deve ter efeito benéfico (BAXTER e cols., 1985a; CHOI e cols., 1989; MURAYAMA e cols., 1990; ZHU e cols., 1991; KO e cols., 1992; BÜCHLER e cols., 1994b), alterando a evolução clínica da doença.

Segundo BAXTER e cols. (1985a), substâncias como a calcitonina e o glucagon, que inibem a secreção pancreática, provaram ter pouco valor no

tratamento de pacientes com pancreatite aguda. A aprotinina, introduzida inicialmente por FREY em 1950, substância que inativa as enzimas proteolíticas pancreáticas *in vitro*, demonstrou ser clinicamente inefetiva no tratamento da pancreatite aguda estabelecida (IMRIE e cols., 1978; BAXTER e cols., 1985a).

A somatostatina e seu análogo sintético, o octreotide, além de serem potentes inibidores da secreção pancreática exócrina (GULLO e cols., 1987; WILLIAMS e cols., 1989; DAVLIAKOS e cols., 1990) , também possuem efeito citoprotetor no pâncreas e reduzem a endotoxemia sistêmica, podendo ser úteis no tratamento da pancreatite aguda (BAXTER e cols., 1985a; JENKINS; BEREIN, 1995).

O recente desenvolvimento de inúmeros modelos experimentais de pancreatite aguda tem permitido o estudo de alterações patológicas que ocorrem na doença, bem como o efeito de determinados fármacos (ZHU e cols., 1991). Entre os diversos modelos descritos na literatura destacam-se: administração retrógrada no canal pancreático de agentes indutores, como sais biliares, enzimas pancreáticas e bactérias; aplicação intraperitoneal de arginina e lisina; hiperestimulação pancreática por administração de ceruleína intravenosa ou colecistoquinina; isquemia do pâncreas; ligadura do canal pancreático; dieta deficiente em colina e suplementada com etionina por três a cinco semanas; e técnica da alça duodenal fechada.

A administração retrógrada no ducto pancreático de agentes indutores de pancreatite aguda, como sais biliares, enzimas pancreáticas e bactérias provoca pancreatite aguda necro-hemorrágica. Nesse tipo de modelo experimental, as lesões pancreáticas são imediatas e caracterizadas por edema intersticial, extensa necrose de células acinares e hemorragias durante as primeiras 24 horas após a administração. A

mortalidade aumenta de acordo com a quantidade de sais biliares injetados (AHO e cols., 1980a e AHO e cols., 1980b).

A aplicação intraperitoneal de doses excessivas de arginina determina pancreatite edematosa em 12 horas e necrose acinar focal em 24 horas. As alterações necróticas do tecido pancreático com infiltrado inflamatório atingem extensão máxima em 72 horas. Em 7 dias, as células acinares pancreáticas começam a se regenerar, e a arquitetura do tecido pancreático apresenta-se com aspecto normal após 14 dias (TANI e cols., 1990).

Hiperestimulação pancreática por aplicação intravenosa, intraperitoneal ou subcutânea de ceruleína pode ser realizada em ratos e camundongos. Nesse modelo experimental, aparece necrose acinar em 7 horas, e, em 12 horas, há necrose acinar maciça sem hemorragia que, posteriormente, evolui para atrofia e fibrose (KEIM e cols., 1985; NIEDERAU e cols., 1985).

O modelo experimental de isquemia pancreática pode ser realizado de diferentes formas: ligadura da irrigação arterial do pâncreas (tronco celíaco, artéria mesentérica superior, artéria gastroduodenal), ligadura da drenagem venosa do pâncreas (veia esplênica, veias gástricas curtas, veia gastroepiplóica esquerda), administração de microesferas e choque hemorrágico. Obtêm-se desde pancreatite aguda edematosa até necro-hemorrágica com esteatonecrose (SHIBAYAMA, 1987).

A ligadura do canal pancreático é modelo experimental de pancreatite aguda utilizado em ratos, levando somente a uma pancreatite edematosa com inflamação periductal (DUMONT; MARTELLI, 1968; MURAYAMA e cols., 1991).

A dieta deficiente em colina, suplementada com etionina por 3 a 5 semanas é modelo experimental de pancreatite aguda utilizado em camundongos, ratos, gatos e cães, desencadeando pancreatite edematosa até necro-hemorrágica. Em 40 horas, histologicamente, inicia-se a vacuolização, em 54 horas, a infiltração leucocitária e, em 60 horas, ocorre necrose, esteatonecrose e hemorragia (MANABE; STEER, 1979; COELLE e cols., 1983).

Na fisiopatologia da pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada, a ativação de enzimas pancreáticas é o principal fator de desencadeamento desta doença autodigestiva. O modelo experimental fundamenta-se na observação de que o refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático é o fator responsável pela ativação das enzimas pancreáticas, iniciando o dano tecidual. A obstrução experimental do duodeno em ambos os lados da papila de Vater proporciona um aumento da pressão intraduodenal, favorecendo o refluxo do conteúdo para o interior do ducto pancreático (NEVALAINEN; SEPPÄ, 1975).

Existem alguns componentes do conteúdo duodenal, como bactérias, ácido clorídrico, bile e enzimas como, por exemplo, a enteroquinase, que, quando presentes no ducto pancreático, podem causar dano tecidual tanto diretamente como via ativação enzimática. MCCUTCHEON, em 1968 (*apud* NEVALAINEN; SEPPÄ, 1975), cita que o refluxo do conteúdo duodenal para o ducto pancreático seria o mecanismo desencadeante de alguns casos de pancreatite aguda em humanos, mormente naqueles envolvendo irritação duodenal por álcool. A distensão gástrica secundária à obstrução duodenal poderia também ser um fator estimulante da secreção pancreática e desempenhar algum papel na patogênese da pancreatite aguda.

Contudo NEVALAINEN; SEPPÄ (1975) observaram, através do estudo de um grupo controle com obstrução proximal à papila de Vater e sem sinais de dano pancreático, que o desenvolvimento de lesões pancreáticas nos ratos com alça duodenal fechada foi independente da distensão gástrica.

TANI e cols. (1993), utilizando a técnica da alça duodenal fechada, concluíram que a colecistoquinina endógena está envolvida no desenvolvimento da pancreatite aguda neste modelo experimental. HA e cols. (1994), também estudando o mesmo modelo experimental, constataram que a colecistoquinina endógena liberada em resposta à alça duodenal fechada contribuiria para o desenvolvimento da pancreatite aguda edematosa, mas não para a pancreatite aguda hemorrágica.

A técnica da alça duodenal fechada produz pancreatite aguda edematosa em 6 horas e pancreatite necro-hemorrágica em 12 horas, sendo que, após a liberação do duodeno, a forma edematosa pode curar completamente em 7 a 14 dias e a hemorrágica, em 3 meses, com seqüelas residuais. Assim, o modelo é descrito como adequado para o desencadeamento e evolução da pancreatite aguda experimental (HA e cols., 1994).

A somatostatina, peptídeo inibidor da liberação do hormônio do crescimento, foi descoberta acidentalmente por KRULICH e cols., em 1968, no hipotálamo de ratos. Sua estrutura química foi determinada por BRAZEAU e cols. em 1973 como peptídeo cíclico endógeno em hipotálamo de ovinos. Essa substância está presente no sistema nervoso central e nas células delta (D) das ilhotas pancreáticas e na mucosa gástrica e duodenal (REICHLIN, 1983a; LAMBERTS, 1986).

A somatostatina foi originalmente descrita como peptídeo cíclico endógeno consistindo de 14 aminoácidos (Tabela 2). Atualmente sabe-se que esse peptídeo é apenas um de um grupo de peptídeos moduladores que inclui a somatostatina original (S-14), um peptídeo com 28 aminoácidos (S-28) e um fragmento com os 12 aminoácidos iniciais da somatostatina 28 (S-28[1-12]). A somatostatina 14 é a forma predominante no cérebro, enquanto a somatostatina 28 é a forma principal do trato gastrointestinal. A somatostatina 14 contém uma ponte dissulfídica entre os aminoácidos 3 e 14 (Tabela 2). Estudos de função estrutural têm demonstrado que aminoácidos de 7 a 10 (Phe-Trp-Lys-Thr) são essenciais para a atividade biológica da somatostatina. Essa estrutura de quatro aminoácidos e a ponte dissulfídica também estão presentes no octreotide (Tabela 2) (ASCOLI; SEGALOFF, 1996; DAVIS; GRANNER, 1996).

Tabela 2- Seqüência de aminoácidos da somatostatina nativa e de seu análogo sintético, o octreotide

Somatostatina-28:	S-----S
	Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
Somatostatina-14:	S-----S
	Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
Octreotide:	S-----S
	D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol

Fonte: ASCOLI; SEGALOFF, 1996

O nome somatostatina é atualmente considerado inapropriado por ser essa substância distribuída em células que não têm relação com a regulação do hormônio do crescimento (LAMBERTS, 1986).

A somatostatina secretada pelo pâncreas pode agir de diferentes maneiras: como neuro-hormônio, regulando a função hipofisária; como neurotransmissor ou neuromodulador no sistema nervoso; como agente parácrino no intestino, influenciando as funções das células adjacentes; como agente autócrino, inibindo a própria excreção pancreática; e como “lumônio”, ou seja, uma substância definida como fator regulatório, atuando no intestino após sua excreção no lúmen intestinal (REICHLIN, 1983a).

Essa substância é secretada em resposta a muitos nutrientes e hormônios que estimulam a secreção de insulina, incluindo glicose, arginina, leucina, glucagon e peptídeo intestinal vasoativo (DAVIS; GRANNER, 1996).

O trato gastrointestinal contém aproximadamente 70% da somatostatina corporal. Em seres humanos, a concentração de células D decresce do estômago até o cólon. Essas células estão localizadas principalmente no antro gástrico e no duodeno nas porções mais profundas das criptas (REICHLIN, 1983a). Considerando-se o acúmulo local de células produtoras de somatostatina nas adjacências de complexos celulares secretores, esse hormônio possui um amplo espectro de ações biológicas no trato gastrointestinal, principalmente de caráter inibitório (RAPTIS; LADAS, 1994). O peptídeo é secretado no espaço intersticial da

parede intestinal, podendo tanto entrar na drenagem venosa intestinal quanto ser excretado para o lúmen intestinal (REICHLIN, 1983a).

A somatostatina inibe a secreção de diversos hormônios e modula as funções gastrointestinais, reduzindo a secreção ácida gástrica, retardando o esvaziamento gástrico, diminuindo a motilidade intestinal, suprimindo as secreções exócrina e endócrina do pâncreas, diminuindo a contratilidade e o fluxo biliar, aumentando a produção de muco, estimulando a absorção intestinal de água e eletrólitos, reduzindo o fluxo sanguíneo esplâncnico e inibindo o crescimento tecidual (REICHLIN, 1983a; REICHLIN, 1983b, KUTZ e cols., 1986; MOREAU; DEFEUDIS, 1987; KAPLAN e cols., 1996; LAMBERTS e cols., 1996). Pelo efeito inibitório sobre muitas funções de vários órgãos, presume-se que a somatostatina possui valor terapêutico em condições clínicas que envolvam a hiperfunção desses órgãos.

Todas essas ações da somatostatina são mediadas por receptores específicos de membrana celular, que têm sido demonstrados em variados locais, como cérebro, leptomeninges, hipófise anterior, pâncreas, mucosa do trato gastrointestinal e células do sistema imunológico (REICHLIN, 1983b ; REUBI e cols., 1990; LAMBERTS e cols., 1996).

Foram caracterizados cinco subtipos de receptores da somatostatina, idênticos em 42-60% de sua seqüência de aminoácidos, e que pertencem à superfamília de receptores com sete locais de ligação. Seus genes estão localizados em diferentes cromossomas, sugerindo funções distintas em diferentes órgãos (LAMBERTS e cols., 1996).

Os cinco subtipos de receptores da somatostatina estão vinculados à adenilciclase através do mecanismo envolvendo a proteína G. Deste modo, a ativação dos receptores da somatostatina resulta na diminuição da concentração da adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular por meio da inibição da adenilciclase pela proteína G (LAMBERTS e cols., 1996).

Um outro mecanismo de ação da somatostatina é a redução da permeabilidade da membrana celular para o íon cálcio. Esse efeito provém da inibição direta dos canais de cálcio ou indiretamente por efeito estimulatório sobre o íon potássio (REICHLIN, 1983b; LAMBERTS e cols., 1996).

A ativação dos receptores subtipos 1 e 2 estimula a tirosina fosfatase, relacionada com os efeitos antimitóticos da somatostatina em alguns tipos de células, advindos da inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico pela tirosina fosfatase (LAMBERTS e cols., 1996).

BODEN e cols. (1975), observando que a somatostatina inibe a secreção exócrina do pâncreas em cães, foram os primeiros a sugerir que esse hormônio poderia ser benéfico no tratamento da pancreatite aguda. Desde então, inúmeros estudos clínicos e experimentais foram publicados procurando avaliar os efeitos da somatostatina e do octreotide, tanto na prevenção quanto no tratamento da pancreatite aguda e de suas complicações.

Em estudo clínico prospectivo randomizado e controlado com 71 pacientes para avaliar o efeito da somatostatina no tratamento da pancreatite aguda, CHOI e cols. (1989) concluíram que a substância reduz as complicações locais da doença, não havendo diferença na mortalidade entre os grupos tratamento e controle.

Os resultados de um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, realizado por GJØRUP e cols. (1992) para testar a somatostatina no tratamento da pancreatite aguda, não demonstraram benefícios com o uso da droga, mas apenas decréscimo mais rápido dos níveis de amilase sérica.

RAPTIS ; LADAS (1994) relatam que não foi evidenciado efeito benéfico da somatostatina na taxa de mortalidade da pancreatite aguda em estudos isolados, mas uma metanálise de estudos controlados com 416 pacientes demonstrou uma taxa de mortalidade de 6,2% no grupo tratado contra 14% no grupo placebo.

Contudo o uso clínico da somatostatina tornou-se limitado pela necessidade de administração intravenosa, meia-vida curta, inferior a 3 minutos, e efeito rebote após término da infusão intravenosa com hipersecreção de hormônios como insulina, hormônio do crescimento e glucagon (LAMBERTS e cols., 1996). Essa substância possui meia-vida curta por ser rapidamente metabolizada pelas aminoperoxidasas teciduais, aminopeptidasas e endopeptidasas. (TENNER; VAN DAM, 1995).

Com o objetivo de descobrir substâncias que não possuíssem tais desvantagens, realizaram-se tentativas de sintetizar análogos da somatostatina. O octreotide foi o primeiro análogo a ser usado clinicamente (LAMBERTS e cols., 1996).

Essa substância foi sintetizada por BAUER, em 1982, pela modificação da molécula da somatostatina mantendo sua parte ativa central. O octreotide é um octapeptídeo sintético (Tabela 2), com meia-vida de 2 a 5 horas, pode ser administrado por via subcutânea, não possui efeito rebote e é mais potente do que o hormônio nativo (BAXTER e cols., 1985a; KO e cols., 1992; ARCIDIACONO e

cols., 1994; KAPLAN e cols., 1996; LAMBERTS e cols., 1996). A droga é, no mínimo, 45 vezes mais potente do que a somatostatina em seu efeito inibitório sobre a secreção do hormônio do crescimento. É também altamente resistente à degradação por enzimas, o que explica sua ação inibitória mais potente e mais duradoura (LAMBERTS, 1986).

Os cinco subtipos de receptores da somatostatina têm a mesma afinidade com a somatostatina 14 e com a 28. O octreotide, no entanto, tem grande afinidade com os receptores subtipos 2 e 5, moderada afinidade com o subtipo 3 e não se liga aos subtipos 1 e 4 (LAMBERTS e cols., 1996).

O receptor da somatostatina subtipo 2 está distribuído no cérebro, rins e pâncreas, possui localização no cromossoma 17 e seu sistema efetor principal é o da tirosina fosfatase (já descrito anteriormente). O mecanismo de inibição da adenilciclase está reduzido nesse subtipo. O receptor da somatostatina subtipo 5 distribui-se no cérebro, coração, supra-renais, placenta, hipófise, intestino delgado e músculo esquelético, possui localização no cromossoma 16 e seu sistema efetor principal parece ser o da adenilciclase, mas o bloqueio dos canais de cálcio também está envolvido. O receptor do somatostatina subtipo 3 tem distribuição no cérebro e no pâncreas, possui localização no cromossoma 22 e seu sistema efetor principal parece ser o da adenilciclase (LAMBERTS e cols., 1996).

O octreotide foi aprovado para uso, nos Estados Unidos, somente no tratamento de tumores carcinóides metastáticos e de tumores secretores de peptídeos intestinais (ASCOLI; SEGALOFF, 1996).

Nessas doenças, a droga é efetiva no alívio do *rash* cutâneo, na melhora da diarreia e no restabelecimento do balanço eletrolítico. A dose utilizada em adultos varia de 50 a 750µg por dia, dividida em duas a quatro vezes. A dose pediátrica usual é de 1 a 10µg/kg. O octreotida não foi aprovado para o tratamento da acromegalia, mas ASCOLI; SEGALOFF (1996) relatam que é efetivo no tratamento dessa síndrome na dose de 300µg por dia. Além de diminuir a secreção do hormônio de crescimento, também inibe a liberação ectópica do fator liberador do hormônio de crescimento.

Os efeitos colaterais do octreotida estão relacionados com sua ação supressiva da secreção e da motilidade gastrointestinal e incluem diarreia, dor abdominal, náuseas, má-absorção de gorduras e flatulência. Intolerância à glicose ou hiperglicemia podem ocorrer durante a terapia, mas são transitórias. A formação de cálculos biliares de colesterol se verifica em aproximadamente 20-30% dos pacientes submetidos a tratamento de longo prazo (acima de um mês). Entretanto a maioria dos casos de colelitíase permanece assintomática, ou seja, aproximadamente 1% dos pacientes tem sintomas relacionados com colelitíase por ano de tratamento com octreotida (KUTZ e cols., 1986; LAMBERTS e cols., 1996; ASCOLI; SEGALOFF, 1996).

Devido a seu amplo efeito inibitório sobre uma variedade de funções do trato gastrointestinal, o octreotida vem sendo testado no tratamento de diversas doenças gastrointestinais, como as seguintes: pancreatite aguda (TULASSAY; PAPP, 1991; BINMOELLER e cols., 1992; BEECHEY-NEWMAN, 1993; NWARIAKU e cols., 1995), fistulas pancreáticas e enterocutâneas (REICHLIN, 1983b; KUTZ e cols.,

1986), pseudocistos pancreáticos (GULLO; BARBARA, 1991), cirurgias eletivas de ressecção pancreática (KUTZ e cols., 1996; BÜCHLER e cols., 1992a; PEDERZOLI e cols., 1994), hemorragias digestivas (REICHLIN, 1983b; CHRISTIANSEN; YOTIS, 1986; SUNG e cols., 1995; KUTZ e cols., 1996), diarréias em pacientes com ileostomias, síndrome do intestino curto, colite actínica, síndrome da imunodeficiência adquirida (LADEFOGED e cols., 1989; SUNG e cols., 1995; KUTZ e cols., 1996).

Recentemente o octreotide vem sendo testado no tratamento paliativo de uma variedade de tumores graças a sua ação antimitótica (KUTZ e cols., 1996).

O octreotide possui diversos mecanismos de ação na pancreatite aguda: inibição da secreção pancreática, redução da endotoxemia sistêmica e efeito citoprotetor (JENKINS; BEREIN, 1995).

A pancreatite aguda é caracterizada pela autodigestão da glândula por enzimas digestivas ativadas (BECKER, 1981). Inúmeros estudos têm indicado que tanto o octreotide quanto a somatostatina são potentes inibidores da secreção de enzimas pancreáticas (MURAYAMA e cols., 1990; JENKINS; BEREIN, 1995).

A endotoxemia é comum na pancreatite aguda grave (KIVILAAKSO e cols., 1984) e resulta da translocação bacteriana e de endotoxinas através da parede do trato gastrointestinal. Normalmente, as endotoxinas que chegam ao fígado pelo fluxo sanguíneo portal são removidas pelas células de Küpffer que compõem o sistema reticuloendotelial hepático. Na pancreatite aguda, a atividade desse sistema está diminuída. Por ser estimulador da atividade do sistema reticuloendotelial hepático, o octreotide reduz a endotoxemia sistêmica e, conseqüentemente, inibe a ativação das

citocinas, responsáveis pelas anormalidades na função imunológica associada com sepse e falência de múltiplos órgãos na pancreatite aguda (JENKINS; BEREIN, 1995).

O octreotide tem efeito citoprotetor no pâncreas, mas seu mecanismo é desconhecido, cogitando-se que possa ser via modulação das citocinas e produção de prostaglandinas (JENKINS; BEREIN, 1995).

TULASSAY ; PAPP (1991) realizaram estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego para avaliar o efeito do octreotide na elevação das enzimas pancreáticas após colangiopancreatografia endoscópica retrógrada (CPER) e concluíram que a droga diminui a elevação das enzimas pancreáticas após a realização do exame. No entanto BINMOELLER e cols. (1992), em outro estudo clínico com 245 pacientes submetidos a CPER, demonstraram que o octreotide não oferece proteção contra o desenvolvimento de pancreatite aguda.

Os primeiros a investigar o papel do octreotide no tratamento de pseudocistos pancreáticos foram GULLO ; BARBARA em 1991.

BÜCHLER e cols. (1992a), em estudo multicêntrico, controlado e duplo-cego, envolvendo 17 instituições na Alemanha e uma na Áustria, com 246 pacientes submetidos a ressecção pancreática eletiva, constataram que a administração do octreotide no período perioperatório reduz significativamente as complicações pós-operatórias, particularmente em pacientes com tumores pancreáticos e periampulares. PEDERZOLI e cols. (1994), em estudo semelhante com 252 pacientes, igualmente observaram que o octreotide reduz o risco de complicações associadas com cirurgias pancreáticas eletivas.

Em estudo clínico controlado com 19 pacientes consecutivos, BEECHEY-NEWMAN (1993) relataram que o octreotide em altas doses pode reduzir a gravidade da pancreatite aguda

NWARIAKU e cols. (1995), em estudo retrospectivo com 96 pacientes para avaliar o uso do octreotide no trauma pancreático, não chegaram a resultados conclusivos sobre seus benefícios.

Nos estudos experimentais para avaliar os efeitos do octreotide na pancreatite aguda utilizaram-se diferentes modelos experimentais e diversas formas de administração do fármaco, com resultados que ainda não permitem determinar com segurança seu papel na pancreatite aguda.

BAXTER e cols. (1985a), em trabalho experimental com ratos, utilizando o modelo da ligadura do ducto biliar, observaram que o uso do octreotide aumentou a sobrevida, produziu alterações no pâncreas compatíveis com organização e cicatrização, preveniu o acúmulo de ascite e reduziu os níveis de amilase e lipase, sugerindo provável efeito benéfico da droga no tratamento da pancreatite aguda em humanos.

De acordo com BAXTER e cols. (1985b), o octreotide estimula a atividade do sistema reticuloendotelial em ratos pela redução da endotoxemia, o que sugere sua possível aplicação em pacientes cirróticos e com hipertensão porta.

Utilizando o modelo de pancreatite aguda experimental da injeção retrógrada de sais biliares em cães, AUGELLI e cols. (1989) concluíram que o octreotide é efetivo se administrado anteriormente à indução da pancreatite aguda.

MURAYAMA e cols. (1990) constataram que o octreotide preveniu aumento da concentração sérica de amilase e do peso do pâncreas no modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela ceruleína em ratos.

ZHU e cols. (1991), em um modelo experimental da administração retrógrada de taurocolato de sódio a 4% no canal pancreático em ratos, evidenciaram que o octreotide possui valor na profilaxia da pancreatite aguda, mas sem efeitos benéficos na doença já estabelecida. Por outro lado, KO e cols. (1992) observaram, em cães, que o octreotide não melhorou os efeitos da pancreatite aguda grave.

VAN OOIJEN e cols. (1992) estudaram o efeito do octreotide na pancreatite aguda experimental, utilizando o modelo da injeção retrógrada de taurocolato de sódio a 5% em ratos, concluindo que a droga, se administrada anteriormente à indução da doença, aumenta significativamente os níveis da 6-ceto-prostaglandina $F_{1\alpha}$, um metabólito estável da prostaglandina I_2 . Tal resultado sugere que o octreotide é um ativador da prostaglandina I_2 , podendo modificar o curso da pancreatite aguda.

KAPLAN e cols. (1996) investigaram o efeito do octreotide na pancreatite aguda experimental em ratos. Com o modelo da injeção intrapancreática de taurocolato de sódio a 5%, concluíram que a substância exerce efeitos benéficos na pancreatite aguda experimental e tem sua efetividade aumentada quando administrada mais precocemente.

Revisando estudos experimentais e clínicos sobre os efeitos do octreotide na pancreatite aguda, BÜCHLER e cols. (1994a) não encontraram evidências conclusivas com o uso do mesmo no tratamento da pancreatite aguda, permanecendo o assunto controverso.

Tendo em vista os resultados diferentes referidos na literatura, a ausência, em nosso meio, de trabalhos similares e a importância do assunto, o presente trabalho, dentro de uma linha de pesquisa que vem sendo desenvolvida no Curso de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia, pretende avaliar o efeito do octreotide na prevenção e no tratamento da pancreatite aguda experimental em ratos, induzida pela técnica da alça duodenal fechada.

2- OBJETIVOS

Os objetivos do presente estudo são:

1) Avaliar os efeitos do octreotida na prevenção da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos.

2) Avaliar os efeitos do octreotida no tratamento da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos.

3- MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo experimental em ratos, com a finalidade de avaliar o efeito do octreotide na prevenção e no tratamento da pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada. A pancreatite aguda foi induzida conforme técnica descrita por NEVALAINEN; SEPPÄ (1975).

Os procedimentos experimentais foram efetuados na Seção de Experimentação Animal (SEA) da Divisão de Produção e Experimentação Animal (DPEA) da Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (FEPPS) do Rio Grande do Sul. As dosagens laboratoriais foram realizadas no laboratório de bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A análise histológica foi feita no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), e no Serviço de Patologia do mesmo hospital. Aplicaram-se as normas de Estrutura e Apresentação de Dissertações e Teses da Universidade de São Paulo (1991).

3.1- Modelo Animal

Foram utilizados 40 ratos Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos, adultos, com peso médio de 361g ($\pm 37,3$), provenientes do biotério do Instituto de Biociências da UFRGS. Os animais foram albergados no biotério do DPEA / FEPPS e mantidos em caixas de polipropileno com tampas de arame gradeadas e com dimensões de 35cm x 50cm x 20 cm. O fundo das caixas era recoberto com serragem esterilizada em autoclave trocada três vezes por semana. Os animais eram alimentados com ração labina (Purina®) e recebiam água *ad libitum*. Os animais foram mantidos em ciclo circadiano de luminosidade de 12 horas.

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA.

3.1.1- Divisão dos grupos

Os animais foram divididos por sorteio em quatro grupos (Tabela 3).

Grupo L - denominado grupo controle do modelo experimental. Neste grupo, os animais foram submetidos apenas a laparotomia mediana, dissecação e mobilização do duodeno. Foram administrados 2ml/kg de água destilada por via subcutânea (SC) 1 hora antes e 6 horas após o procedimento cirúrgico.

Grupo U - denominado grupo não-tratado e caracterizado como o grupo controle do experimento. Os animais que o compunham foram submetidos a laparotomia mediana, dissecação e ligadura do duodeno com fio de seda 4-0 na

primeira e terceira porções, criando uma alça duodenal fechada de 4 cm de extensão. Certificava-se sempre de que o ducto biliopancreático drenava para essa alça fechada através da visualização direta da confluência do ducto com a alça. Administração de 2ml/kg de água destilada por via SC era feita 1 hora antes e 6 horas após o procedimento cirúrgico.

Grupo I - denominado grupo tratamento. Nele, os animais foram submetidos a procedimento cirúrgico idêntico ao realizado no Grupo U. Foram administrados 2ml/kg de água destilada 1 hora antes e 2ml/kg de uma solução contendo 1µg/ml de octreotide (Sandostatin®, Sandoz, Lote 0410595) diluído em água destilada por via SC 6 horas após o procedimento cirúrgico, o que equivale a uma dose de 2 µg/kg de octreotide.

Grupo Z - denominado grupo profilático. Neste grupo, os animais foram submetidos a procedimento cirúrgico idêntico ao realizado no Grupo U. Foram administradas doses de 2ml/kg por via SC de uma solução contendo 1µg/ml de octreotide diluído em água destilada 1 hora antes e 6 horas após o procedimento cirúrgico.

Tabela 3 - Caracterização dos grupos do experimento

Grupo	Procedimento	1 hora antes	6 horas após
L	Simulado	Água Destilada	Água Destilada
U	Alça Fechada	Água Destilada	Água Destilada
I	Alça Fechada	Água Destilada	Octreotide
Z	Alça Fechada	Octreotide	Octreotide

3.1.2- Anestesia

Os ratos foram anestesiados mediante inalação de éter sulfúrico em campânula de vidro. Introduzia-se gaze embebida pela substância anestésica sob a campânula, o que propiciava a volatilização do éter. Observou-se um tempo médio de 4 a 7 minutos até a obtenção da anestesia. Os animais eram considerados anestesiados quando se apresentavam inconscientes e sem reação ao manuseio cirúrgico.

3.1.3- Procedimento operatório

Após a indução da anestesia, o animal era imobilizado sobre uma prancha, mediante a fixação de seus membros com fita adesiva. A tricotomia era realizada na região anterior do abdômen, e a limpeza da pele, com solução de álcool iodado.

Fazia-se uma incisão mediana com 4 a 5 cm de extensão, iniciando no apêndice xifóide e prosseguindo em direção caudal. Os planos envolvidos foram pele, tecido celular subcutâneo, plano musculoaponeurótico e peritônio, obtendo-se acesso à cavidade peritoneal.

No Grupo L, procedia-se somente a uma dissecação e mobilização delicada do duodeno. Nos demais grupos, o duodeno era ligado na primeira e terceira porções com fio de seda 4-0, criando-se uma alça duodenal fechada de 4 cm de extensão. Visualizava-se por transiluminação o ducto biliopancreático em todo o seu trajeto até sua confluência com a alça duodenal fechada (Figura 1).

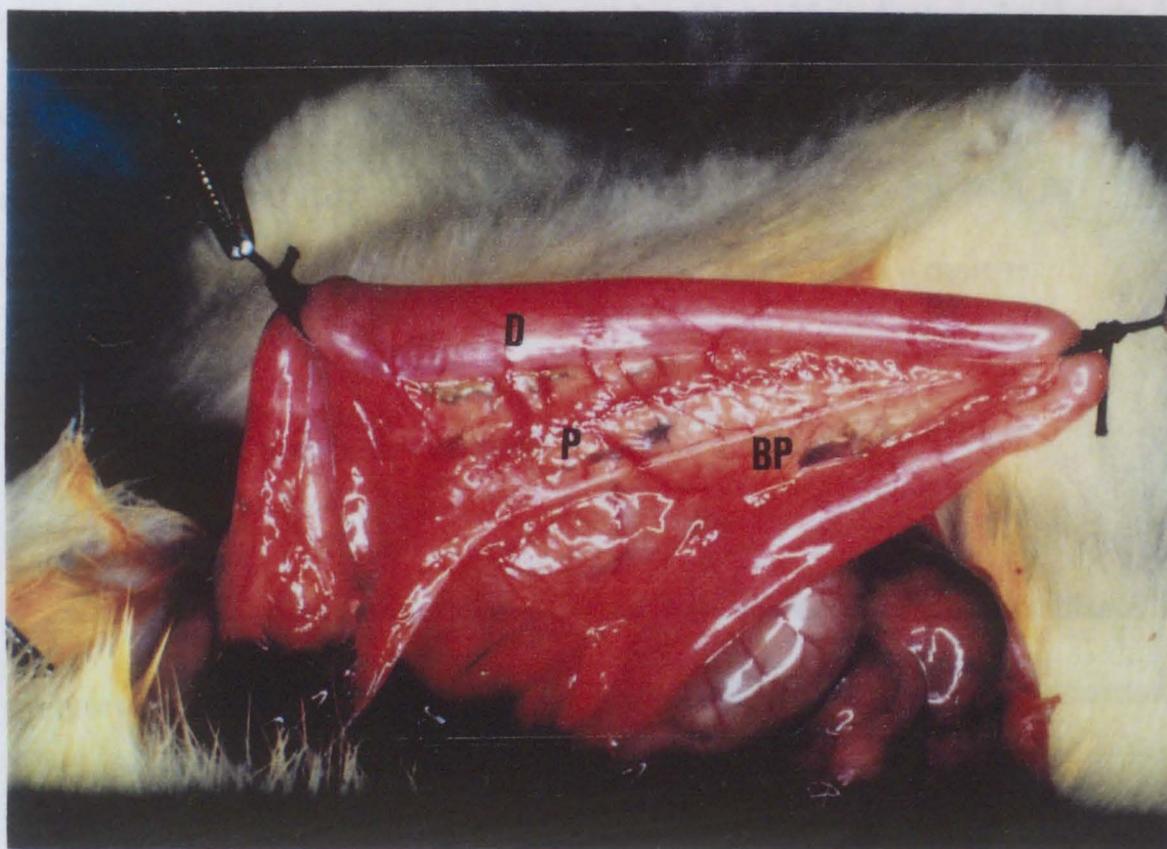


Figura 1 - Visualização do ducto biliopancreático até sua confluência com o duodeno. BP=ducto biliopancreático, P=pâncreas, D=duodeno.

A síntese da parede abdominal era realizada com sutura contínua do plano musculoponeurótico com fio de poligalactina 3-0 (Vicryl®, Ethicon®). A pele era fechada da mesma maneira. O procedimento cirúrgico durava em média 30 minutos.

3.1.4- Pós-operatório

No período pós-operatório, os animais eram transferidos para caixas nas quais permaneciam à temperatura ambiente, sem alimento, mas com livre acesso à água. Após 6 horas, os animais dos grupos L e U recebiam dose de 2ml/kg de água destilada por via SC, enquanto os dos grupos I e Z recebiam dose de 2ml/kg de uma solução contendo 1 µg/ml de octreotide diluído em água destilada por via SC. Transcorridas 12 horas, os ratos eram novamente anestesiados e mortos.

3.1.5- Eutanásia dos animais

Findo o período de 12 horas, os animais eram mortos mediante dose inalatória letal de éter sulfúrico. A cavidade torácica era aberta por esternotomia mediana e coletavam-se 3 a 4 ml de sangue por punção cardíaca utilizando-se seringa descartável de 5 ml e agulha de 25mm x 7mm. Abordava-se então a cavidade peritoneal através da incisão anterior e removia-se o pâncreas através de delicada e cuidadosa dissecação (Figura 2).

3.2- Dosagem Laboratorial

A amostra de sangue coletada em colodado em tubos de vácuo e levada diretamente para a centrifuga Dynalab, por tempo médio de 10 minutos à velocidade de 2.000 rotações por minuto. O soro sobrenadante era colado com pipetas e transferido para frascos que eram enviados ao laboratório de bioquímica do HCPA.



Figura 2 - Peça cirúrgica removida. P= Pâncreas, D= Duodeno.

O pâncreas era pesado em balança eletrônica de precisão (CG-Libror L-600) e imerso em solução de formalina tamponada a 10% para fixação e posterior análise histológica.

3.2- Dosagens Laboratoriais

A amostra de sangue coletada era colocada em tubos de ensaio e levada diretamente para a centrífuga Dynac®, por tempo médio de 10 minutos à velocidade de 2.000 rotações por minuto. O soro sobrenadante era coletado com pipetas e transferido para frascos que eram enviados ao laboratório de bioquímica do HCPA para dosagem de amilase e lipase.

A amilase foi dosada no aparelho Selectra® (Merck, Darmstadt, Alemanha) utilizando-se o *kit* Granutest®3 (Merck) pelo método CI-PNP-G₇ (2-Cloro-4-nitrofenil-β, D-maltoeptasídeo). Os valores eram expressos em UI/l.

A lipase foi dosada no aparelho U-2000 Double-Beam Spectrophotometer® (Hitachi, Tóquio, Japão), utilizando-se o *kit* Lipasa® (Wiener lab, Rosário, Argentina) pelo método turbidimétrico cinético. Os valores eram expressos em UI/l.

3.3- Análise Histológica

A amostra tecidual, o pâncreas, após ser removida e pesada, era acondicionada em frascos individuais identificados contendo solução de formalina a 10%. Após período de fixação de 24 horas, encaminhavam-se as amostras para processamento histológico e confecção de lâminas coradas pela técnica de hematoxilina-eosina (HE).

A análise histológica foi determinada por uma avaliação semiquantitativa de cinco critérios histopatológicos, realizada por um patologista experiente que

desconhecia o grupo do qual provinha cada lâmina analisada (estudo cego). Essa análise consistia na avaliação em graus de 0 a 3, sendo 0=ausente, 1=leve, 2=moderado e 3=intenso, dos seguintes critérios histopatológicos:

a) Edema: quando havia extravasamento de líquido seroso (róseo) entre as porções acinares, principalmente nos septos.

b) Hemorragia: presença de hemácias fora do espaço vascular.

c) Infiltração Leucocitária: presença de células polimorfonucleares e mononucleares nas áreas de edema e de necrose.

d) Necrose Acinar: presença de alterações citoplasmáticas de microvacuolização com degeneração nuclear em células isoladas (necrose focal) até extensas áreas de necrose isquêmica (necrose difusa).

e) Esteatonecrose: necrose de células adiposas por ação enzimática causando basofilia citoplasmática e intersticial com precipitação de cálcio.

Para cada animal foi determinado um escore morfológico de gravidade de pancreatite aguda pelo somatório do escore de cada um dos 5 critérios, variando de zero a 15, com base no grau de edema (0-3), hemorragia (0-3), infiltração leucocitária (0-3), necrose acinar (0-3) e esteatonecrose (0-3). Este escore histológico de pancreatite aguda foi modificado de MURAYAMA e cols. (1991), de TORIUMI e cols. (1993), de SAMUEL e cols. (1994) e de KAPLAN e cols. (1996).

3.4 - Análise Estatística

Para a comparação do peso médio do pâncreas e do nível sérico médio de amilase e de lipase nos diferentes grupos foi realizada análise de variância (ANOVA) de uma via com procedimento Duncan.

Para comparação dos escores histológicos de pancreatite aguda nos diferentes grupos foram utilizadas a Prova de Kruskal-Wallis para comparação global entre os grupos (SIEGEL, 1975) e o Teste U de Mann-Whitney para comparação dos grupos entre si, dois a dois (SIEGEL, 1975; GUEDES; GUEDES, 1988). Nessas múltiplas comparações, utilizando o Teste U de Mann-Whitney, foi adotado $p < 0,01$, pois possuíamos 4 grupos ($k=4$), o que corresponde a $p < 0,05$ (ZAR, 1984) Foram utilizadas provas estatísticas não-paramétricas na avaliação dos escores histológicos porque os dados não preenchiam os requisitos de aplicabilidade de uma prova paramétrica (distribuição normal, homogeneidade de variância) (SIEGEL, 1975).

Foi adotado como nível de rejeição da hipótese de nulidade o valor de 0,05 (5%).

4- RESULTADOS

O modelo experimental de pancreatite aguda em ratos foi executado em 40 animais intercaladamente. Não houve perdas de animais durante esta etapa. No período pós-operatório, os animais apresentaram diminuição da mobilidade voluntária.

Após o sacrifício dos animais, no momento da retirada da peça cirúrgica, observou-se distensão gástrica acentuada em todos os dos grupos submetidos ao modelo experimental de pancreatite aguda (grupos U, I e Z), o mesmo não tendo acontecido com os do grupo controle (L).

Nos animais do grupo controle (L), não havia alterações macroscópicas no pâncreas, ao passo que, nos submetidos à indução da pancreatite aguda (grupos U, I e Z), observou-se pâncreas edemaciado, com pontos hemorrágicos, principalmente no grupo U (Figura 3).

4.1 - Peso do Pâncreas

Os dados referentes ao peso do pâncreas nos diferentes grupos encontram-se, na sua íntegra, no Anexo A, e resumidos na Tabela 4. Os dados referentes ao peso dos rins encontram-se, igualmente, na sua íntegra, no Anexo B, e resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 - Peso médio do pâncreas e dos rins nos diferentes grupos. Peso médio

Adaptado de: Vitorino et al.

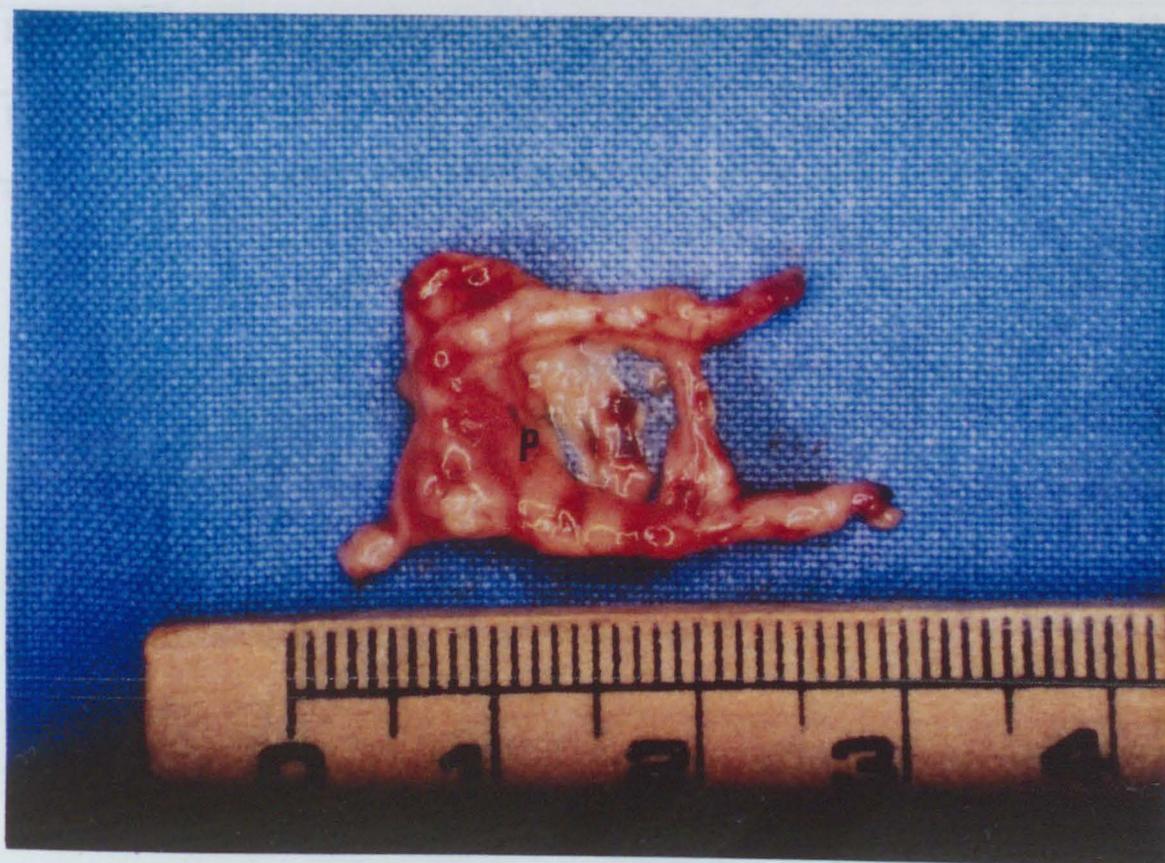


Figura 3 - Peça cirúrgica removida. P= Pâncreas edemaciado com pontos hemorrágicos.

4.1 - Peso do Pâncreas

Os dados referentes ao peso do pâncreas nos diferentes grupos encontram-se, na sua íntegra, no Anexo A, e sumarizados na Tabela 4. Os dados referentes ao peso dos ratos encontram-se, igualmente, na sua íntegra, no Anexo B, e sumarizados na Tabela 4.

Tabela 4 - Peso médio do pâncreas e dos animais nos diferentes grupos. Peso médio \pm desvio-padrão. Valores em g.

	Grupo L	Grupo U	Grupo I	Grupo Z
Peso animais	375,8 \pm 28,89	357,8 \pm 43,21	357,7 \pm 36,25	355 \pm 41,53
Peso pâncreas	0,40 \pm 0,17	0,89 ^a \pm 0,37	0,47 \pm 0,10	0,42 \pm 0,12

^a: $p < 0,05$ comparado aos demais grupos

O peso do pâncreas do grupo não-tratado (U) foi maior em relação ao dos demais grupos ($p < 0,05$). Não houve diferença estatística no peso dos animais entre os diferentes grupos.

4.2 - Dosagem Sérica de Amilase e Lipase

Os níveis séricos de amilase encontram-se, na sua íntegra, no Anexo C, e sumarizados na Tabela 5. Os níveis séricos de lipase encontram-se, na sua íntegra, no Anexo D, e sumarizados na Tabela 6.

Tabela 5 - Valores séricos médios de amilase nos diferentes grupos. Valores em UI/l.

	Grupo L	Grupo U	Grupo I	Grupo Z
Média	5760,0	21248,0 ^a	13601,0 ^b	12306,2 ^b
Desvio-padrão	±708,0	±6754,9	±3657,5	±4144,6

^a: $p < 0,05$ comparado ao grupo L; ^b: $p < 0,05$ comparado ao grupo U

Nesta análise, houve duas perdas no grupo profilático (Z_9 e Z_{10}) por hemólise no material.

O nível sérico de amilase foi significativamente maior no grupo não-tratado (U) em relação ao do grupo controle (L) ($p < 0,05$). O nível sérico de amilase foi significativamente menor nos grupos tratamento (I) e profilático (Z) em relação ao do grupo não-tratado (U) ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Valores médios de lipase sérica nos diferentes grupos. Valores em UI/l.

	Grupo L	Grupo U	Grupo I	Grupo Z
Média	296,5	1049,7 ^a	915,8	693,0
Desvio-padrão	±257,0	±734,2	±429,8	±392,7

^a: $p < 0,05$ comparado ao grupo L

Nesta análise, houve duas perdas no grupo profilático (Z_9 e Z_{10}) por hemólise no material. Uma amostra (Z_7) não foi dosada por insuficiência de material.

O nível sérico de lipase foi significativamente maior no grupo não-tratado (U) em relação ao do grupo controle (L) ($p < 0,05$). Na comparação dos grupos tratamento (I) e profilático (Z) com o grupo não-tratado (U) não ocorreu diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

4.3 - Análise Histológica

Grupo L (Grupo Controle):

Na avaliação morfológica deste grupo, os escores totais variaram de 1 a 4. Todas as alterações foram leves (grau 1). Ocorreram edema, hemorragia e necrose acinar em 3 casos, infiltração leucocitária em 8, e ausência de esteatonecrose em todos os animais. Os dados observados estão na sua íntegra no Anexo E, e sumarizados na Figura 4.

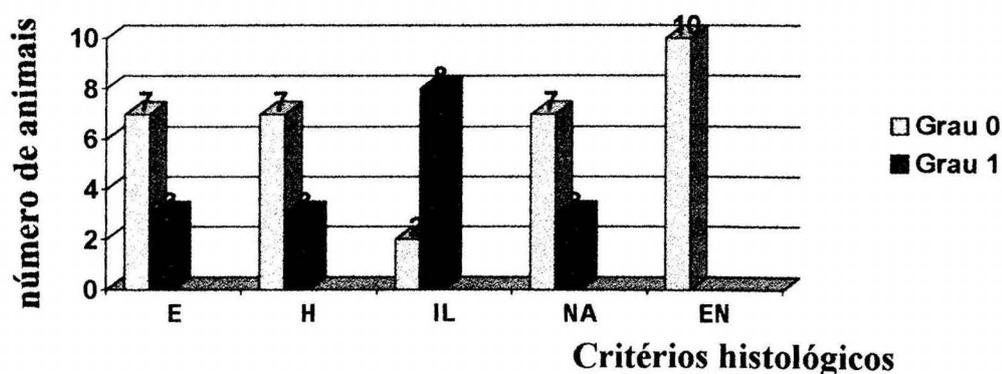


Figura 4 - Grupo Controle (L). Frequência dos graus 0 e 1 em cada critério histológico. E: edema; H: hemorragia; IL: infiltração leucocitária; NA: necrose acinar; EN: esteatonecrose

Grupo U (Grupo Não-Tratado):

Os escores totais de cada animal deste grupo foram os maiores de todo o experimento, variando de 6 a 13. Pelo menos uma vez, no mínimo, cada critério teve o escore de maior gravidade (3). Este foi o grupo em que se observou mais esteatonecrose e necrose acinar em relação aos demais, apesar de três animais apresentarem necrose acinar sem esteatonecrose. Fez parte deste grupo o animal com maior escore total ($U_3=13$) dentre os 40 do experimento. Os dados observados estão, na sua íntegra, no Anexo F, e sumarizados na Figura 5.

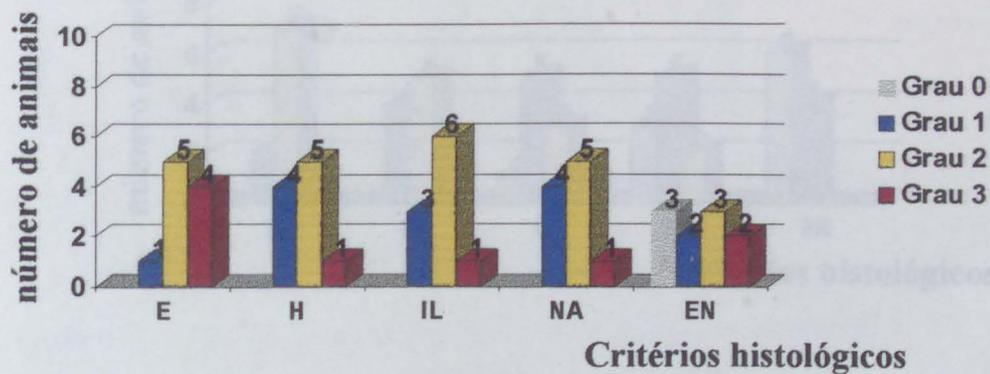


Figura 5 - Grupo Não-Tratado (U). Frequência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico. E: edema; H: hemorragia; IL: infiltração leucocitária; NA: necrose acinar; EN: esteatonecrose

Grupo I (Grupo Tratamento):

Os escores totais também foram elevados neste grupo, porém menores do que no Grupo U, variando de 5 a 9. Como pode-se observar na Figura 6, houve redução principalmente de necrose acinar e esteatonecrose, sendo que os demais critérios (edema, hemorragia e infiltração leucocitária) permaneceram com graus elevados. Os dados observados neste grupo estão, na sua íntegra, no Anexo G, e sumarizados na Figura 6.

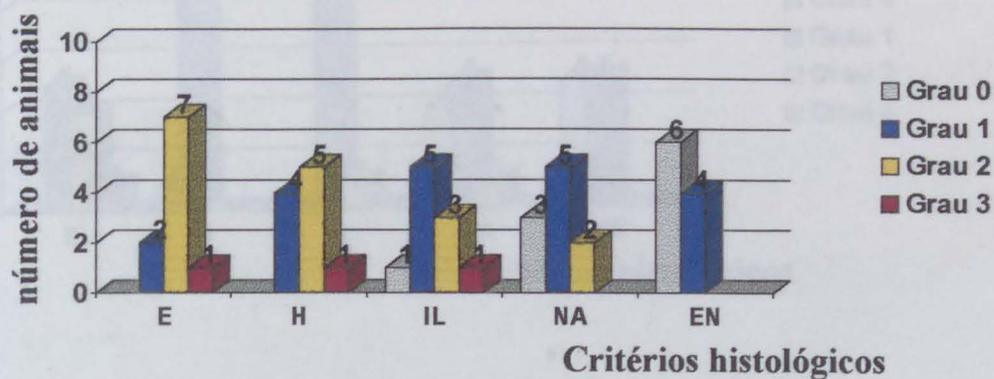


Figura 6 - Grupo Tratamento (I). Frequência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico. E: edema; H: hemorragia; IL: infiltração leucocitária; NA: necrose acinar; EN: esteatonecrose

Grupo Z (Grupo Profilático):

Os escores totais foram menores do que nos grupos não-tratado (U) e tratamento (I), variando entre 2 e 6. Observa-se que, excepcionalmente, o edema foi severo em apenas um animal (Z_3). Não se observou necrose acinar e esteatonecrose em 4 e em 5 animais respectivamente. Os dados observados neste grupo estão, na sua íntegra, no Anexo H, e sumarizados na Figura 7.

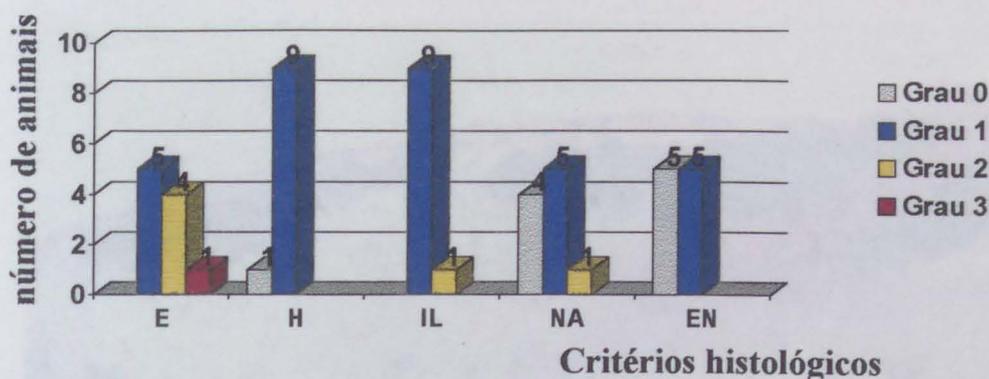


Figura 7 - Grupo Profilático (Z). Frequência dos graus 0, 1, 2 e 3 em cada critério histológico. E: edema; H: hemorragia; IL: infiltração leucocitária; NA: necrose acinar; EN: esteatonecrose

Figura 8 - Microfotografia de animal do grupo U (U_2), revelando edema (E) sub-
zucroso e intersticial acinar, com esparsos neutrófilos. (HE, 100x)

O estudo histológico demonstrou edema intenso (grau 3) em 4 animais do grupo U, como pode ser observado na Figura 8. Quadro histológico característico de pancreatite aguda grave com necrose acinar, infiltrado inflamatório, hemorragia e esteatonecrose pode ser observado em animal do grupo não-tratado (U₉) (Figura 9).



Figura 8 - Microfotografia de animal do grupo U (U₇), revelando edema (E) subseroso e intersticial acentuado, com esparsos neutrófilos. (HE 100x)

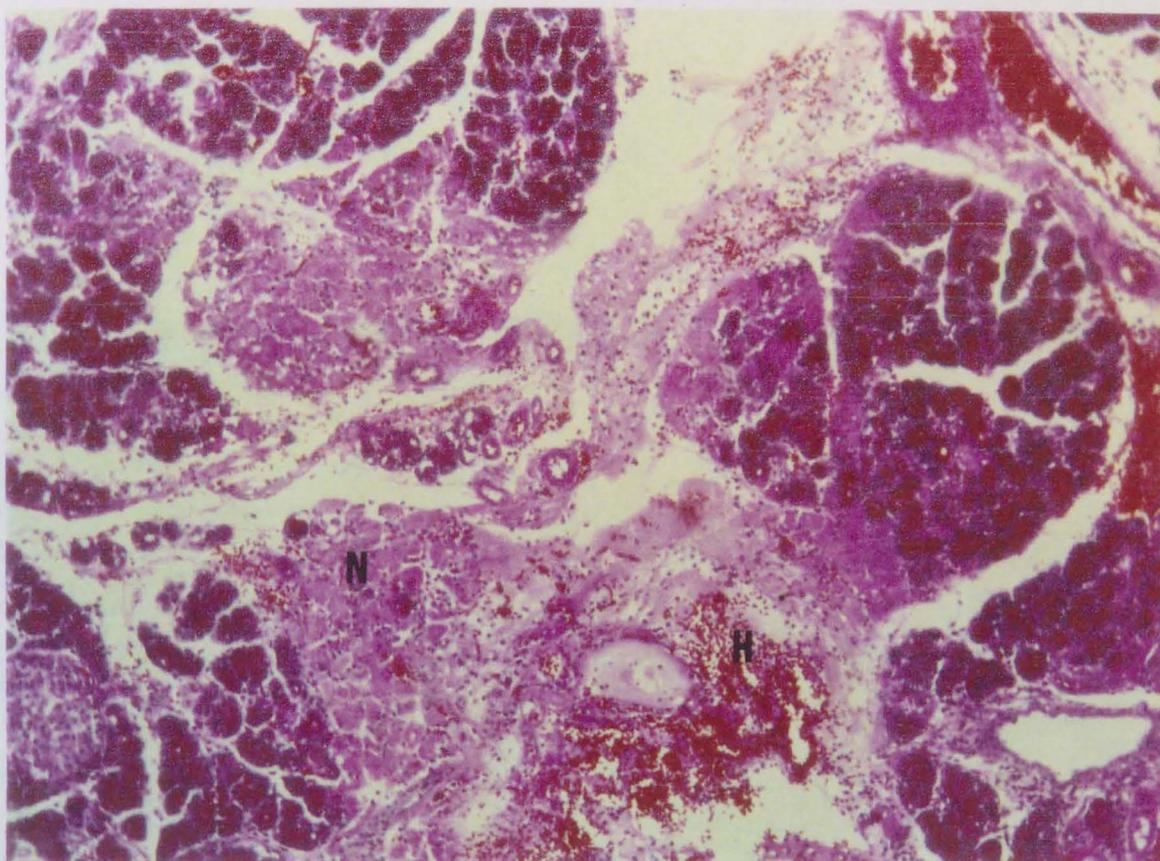


Figura 9 - Microfotografia de animal do grupo U (U₉), demonstrando quadro grave de pancreatite aguda necro-hemorrágica, com necrose pancreática (N), infiltrado inflamatório intersticial e da ilhota pancreática . Presença, no interstício, de esteatonecrose e hemorragia recente (H). (HE 100x)

O grupo U (não tratado) foi o que mais apresentou esteatonecrose, sendo que, em 2 animais, evidenciou-se esteatonecrose intensa (grau 3) como pode ser observado na Figura 10. Em 3 animais observou-se esteatonecrose moderada (grau 2), em 2 animais, leve (grau 1) e apenas 3 animais não a apresentaram.

No grupo I (tratamento), 6 animais não apresentaram espondilose e os 4 restantes demonstraram-na em grau leve (grau I). Não foram observadas lesões com necrose adipar estiva (grau 3) e 3 animais não mostraram necrose adipar. As Figuras 11 e 12 são microfotografias de um animal do grupo I (11).

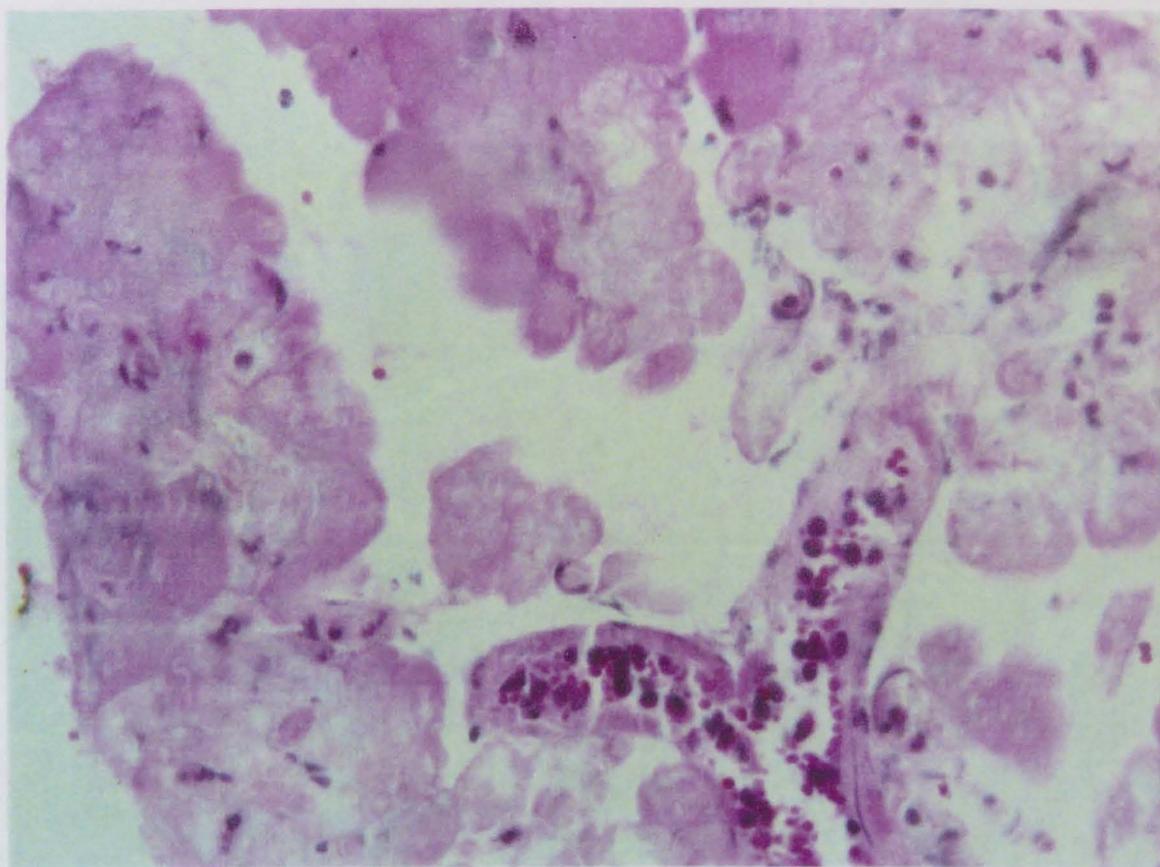


Figura 10 - Microfotografia de animal do grupo U (U_{10}), mostrando área de esteatonecrose, com microvacuolização de adipócitos e desaparecimento do núcleo celular. Áreas mais basofílicas correspondem à impregnação inicial de sais de cálcio. (HE 400x)

No grupo I (tratamento), 6 animais não apresentaram esteatonecrose e os 4 restantes demonstraram-na em grau leve (grau 1). Não foram observados animais com necrose acinar intensa (grau 3) e 3 animais não mostraram necrose acinar. As Figuras 11 e 12 são microfotografias de um animal do grupo I (I₇).

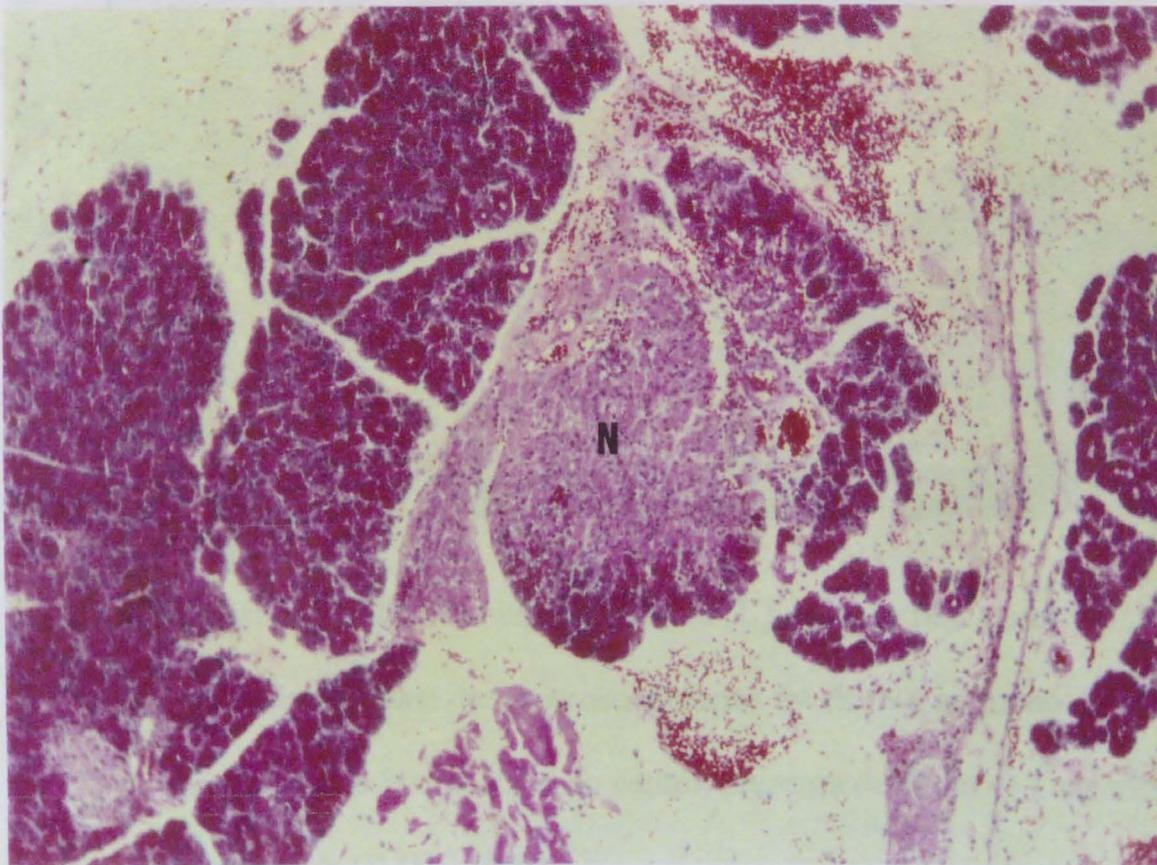


Figura 11 - Microfotografia de animal do grupo I (I₇), onde podem ser observados necrose de coagulação (N) do parênquima pancreático e marcado edema intersticial com focos de hemorragia recente, havendo pequena área de esteatonecrose. (HE 100x)

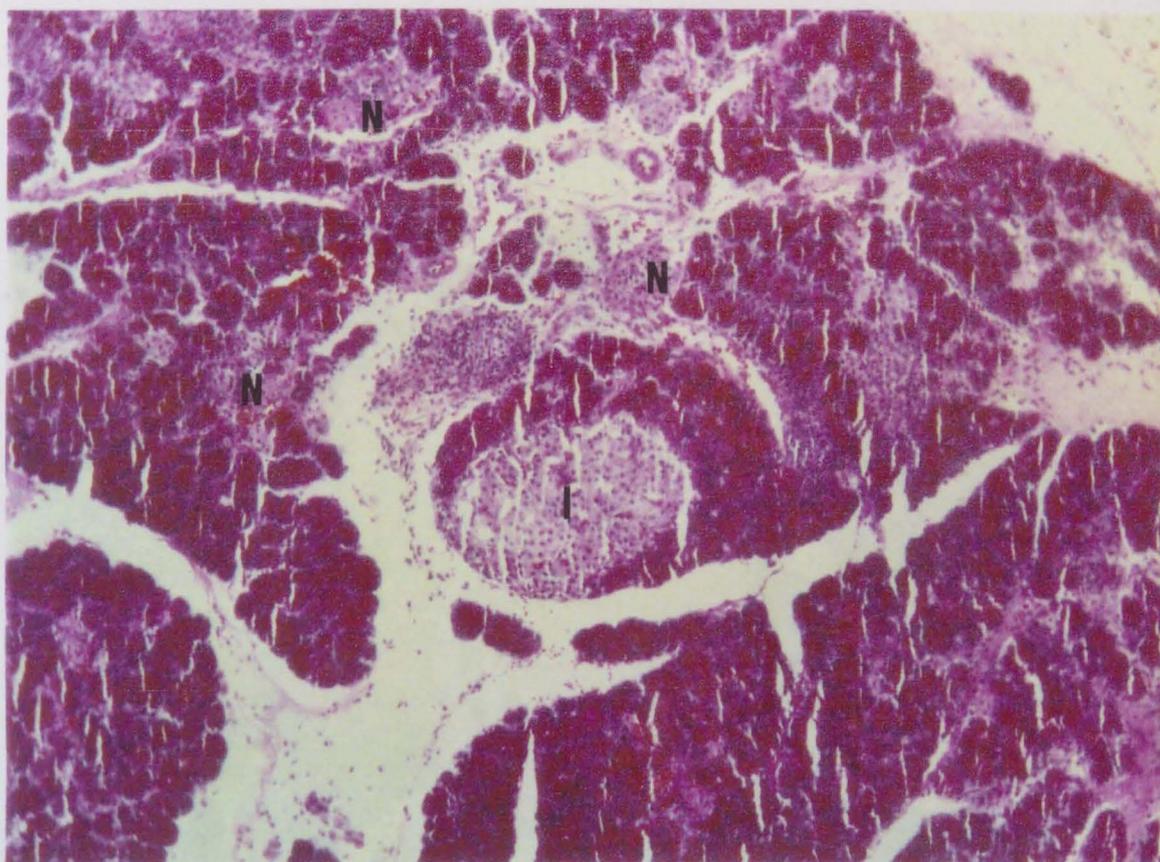


Figura 12 - Microfotografia de animal do grupo I (I₇), demonstrando área de pancreatite aguda com necroses acinares focais (N), infiltrado neutrocitário intersticial e, ao centro, presença de ilhota de Langerhans preservada (I). (HE 100x)

No grupo Z (profilático), apenas um animal (Z₃) apresentou um dos critérios histológicos com grau 3, sendo que somente o edema foi intenso neste animal (Figura 13).

Tabela 7- Escores histológicos de pancreatite aguda nos diferentes grupos

n= número do animal, AEQ= amplitude entre quartis

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n	1	5	5	6

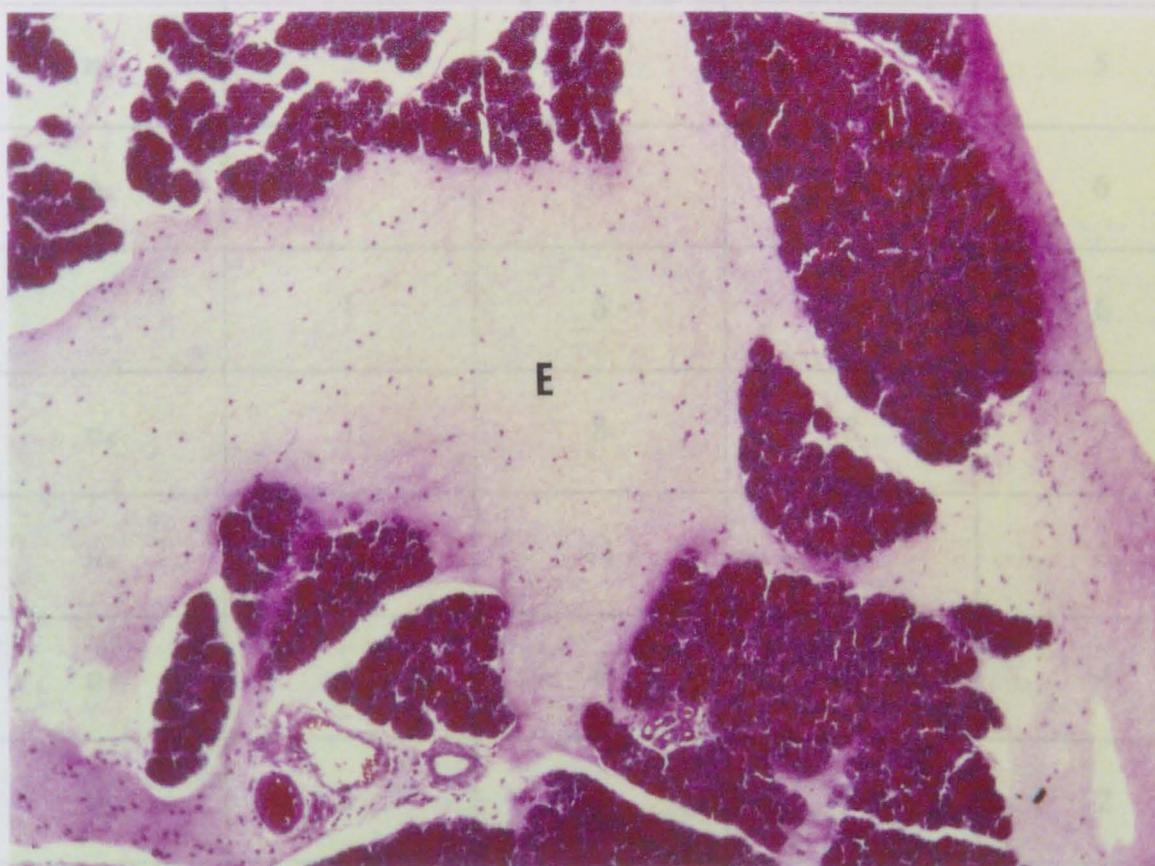


Figura 13 - Microfotografia de animal do grupo Z (Z₃), mostrando edema intersticial (E). (HE 100x)

Os escores totais de pancreatite aguda de cada animal, representando o somatório dos critérios histológicos nos diferentes grupos, estão na Tabela 7.

Tabela 7 - Escores histológicos de pancreatite aguda nos diferentes grupos

n=número do animal, AEQ=amplitude entre quartis

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n₁	1	6	5	6
n₂	2	11	6	5
n₃	1	13	5	6
n₄	1	6	9	6
n₅	1	8	8	3
n₆	1	11	5	6
n₇	1	8	6	4
n₈	1	8	9	2
n₉	4	6	6	6
n₁₀	4	12	5	4
mediana	1,0	8,0 ^a	6,0	5,5 ^b
AEQ	1,0	5,0	3,0	2,0

^a:p<0,01 comparado ao grupo L; ^b:p<0,01 comparado ao grupo U

Inicialmente foram comparados os escores histológicos totais nos diferentes grupos pela Prova de Kruskal-Wallis (comparação global entre os grupos), resultando em $p < 0,05$, ou seja, os diversos grupos diferem entre si quanto aos escores histológicos.

Aplicou-se o Teste U de Mann-Whitney para comparação dos grupos entre si, dois a dois. Na análise desse teste foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,01$, pois realizamos comparações múltiplas entre 4 grupos, o que resultou em $p < 0,05$ (ZAR, 1984).

Primeiramente foi analisado se o modelo experimental da técnica da alça duodenal fechada foi efetivo para desenvolver pancreatite aguda pela comparação do grupo controle (L) com o grupo não-tratado (U), resultando em $p < 0,01$ (estatisticamente significativo).

Na análise do efeito do octreotide na pancreatite aguda experimental, foram comparados os grupos tratamento (I) e profilático (Z) com o grupo não-tratado (U). Na comparação do grupo tratamento (I) com o grupo não-tratado (U), encontrou-se $p > 0,01$ (estatisticamente não significativo). A comparação do grupo profilático (Z) com o não-tratado (U) resultou em $p < 0,01$ (estatisticamente significativo).

5- DISCUSSÃO

Apesar de inúmeros estudos experimentais e clínicos sobre os efeitos do octreotida na pancreatite aguda terem sido publicados, os resultados têm sido inconclusivos quanto às vantagens de seu uso (BÜCHLER e cols., 1994a; STEINBERG; TENNER, 1994; DELMONT e cols., 1995; KAPLAN e cols., 1996). O nosso trabalho demonstra que a administração profilática de octreotida por via subcutânea melhora a pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos.

5.1- Modelo Experimental

Inúmeros modelos experimentais de pancreatite aguda foram desenvolvidos recentemente, mas, devido à heterogeneidade dessa patologia, é difícil reproduzir integralmente o quadro da doença humana (KAPLAN e cols., 1996). Os modelos mais utilizados são o da injeção retrógrada intraductal ou intraparenquimatosa de sais

biliares, o da administração intraperitoneal ou intravenosa de ceruleína, o da pancreatite induzida pela dieta deficiente em colina suplementada com etionina e o da técnica da alça duodenal fechada. Como não há um modelo experimental ideal de pancreatite aguda, aquele a ser utilizado deve ser escolhido de acordo com as exigências do estudo (KAPLAN e cols., 1996).

O modelo da injeção retrógrada de sais biliares no ducto pancreático é tecnicamente difícil e está associado com alta mortalidade (KAPLAN e cols., 1996). A hiperestimulação pancreática com ceruleína determina pancreatite aguda leve e autolimitada em ratos (KEIM e cols., 1985; NIEDERAU e col., 1985; KAPLAN e cols., 1996). O modelo experimental de pancreatite aguda pela dieta deficiente em colina suplementada com etionina induz pancreatite grave e letal em ratos (MANABE; STEER 1979; COELLE e cols., 1983; KAPLAN e cols., 1996).

O modelo experimental de pancreatite aguda selecionado para o presente estudo foi o da técnica da alça duodenal fechada descrito por NEVALAINEN; SEPPÄ (1975). As razões da escolha foram facilidade de execução e reprodução, possibilidade de ser realizado em ratos, animais de fácil obtenção, e probabilidade de aparecimento de pancreatite edematosa até necro-hemorrágica com um amplo espectro de lesões, permitindo avaliarem-se os efeitos protetores do octreotide na evolução das lesões.

O refluxo do conteúdo duodenal para o interior do ducto pancreático seria o mecanismo patogênico da pancreatite aguda neste modelo experimental. Os componentes do conteúdo duodenal, como ácido clorídrico, bile, bactérias e enzimas, quando no interior do ducto pancreático podem causar lesões tanto diretamente

quanto via ativação de enzimas digestivas pancreáticas. Esse tipo de refluxo pode constituir o mecanismo patogênico em alguns casos de pancreatite aguda em humanos (MCCUTCHEON *apud* NEVALAINEN; SEPPÄ 1975).

TANI e cols. (1993), em estudo experimental utilizando o modelo de pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada, concluíram que a colecistoquinina endógena está envolvida no desenvolvimento da pancreatite aguda. HA e cols. (1994), em outro trabalho experimental com o mesmo modelo de pancreatite aguda, concluíram que a colecistoquinina endógena liberada em resposta à alça duodenal fechada contribui para o desenvolvimento da pancreatite aguda edematosa, mas não para a hemorrágica.

A técnica cirúrgica aqui adotada desencadeou pancreatite aguda em ratos porque os animais do grupo não-tratado (U) apresentaram todas as características macroscópicas, laboratoriais e histológicas esperadas conforme o modelo original de NEVALAINEN; SEPPÄ (1975). Quando essas características foram confrontadas com o grupo controle (L), mostraram diferença estatisticamente significativa (peso do pâncreas, níveis séricos de amilase e lipase, escore histológico de pancreatite aguda) ($p < 0,05$).

O desenvolvimento do modelo foi tecnicamente de fácil execução e, no tempo determinado para o sacrifício, todos os animais estavam vivos, facilitando a obtenção de todos os dados de forma consecutiva.

O experimento desenvolveu-se intercaladamente, operando-se, em média 4 animais por dia, sendo um de cada grupo. O procedimento cirúrgico durava, aproximadamente, 30 minutos.

Os animais do grupo profilático (Z) recebiam uma dose de 2ml/kg de uma solução contendo 1 μ g/ml de octreotide (o que equivale a dose de 2 μ g/kg de octreotide) por via SC 1 hora antes do procedimento cirúrgico. No pós-operatório, 6 horas após a indução da pancreatite aguda, aos animais dos grupos tratamento (I) e profilático (Z) era administrada a mesma dose de octreotide por via SC. Nessa fase, os animais apresentavam efeitos clínicos do procedimento, como diminuição da mobilidade voluntária. Em todos os animais que não recebiam a dose de octreotide era administrado igual volume (2ml/kg) de água destilada por via SC (Tabela 3). A água destilada era o veículo da diluição do octreotide nos animais que recebiam a medicação. Assim a todos os animais do experimento era dado igual volume líquido por via SC (2 ml/kg), não havendo diferenças na hidratação parenteral, o que poderia alterar o curso da pancreatite aguda.

Essa dose de octreotide de 2 μ g/kg foi a mesma adotada por diversos autores em modelos animais em ratos (BAXTER e cols., 1985a; BAXTER e cols., 1985b; MOREAU e cols., 1987; ZHU e cols., 1991; VAN OOIJEN e cols., 1992; TULASSAY e cols., 1995), mas é menor do que a empregada por outros pesquisadores (MURAYAMA e cols., 1990; TORIUMI e cols., 1993; DELANY e cols., 1996; KAPLAN e cols., 1996) que também utilizaram ratos em modelos animais.

A variedade de doses pode ser uma das razões para resultados conflitantes do uso do octreotide na pancreatite aguda (KAPLAN e cols., 1996). Doses muito elevadas diminuem o fluxo sanguíneo esplâncnico e a perfusão pancreática

(CONWAY e cols., 1988) e podem estar associadas com agravamento da doença (KAPLAN e cols., 1996).

A dose escolhida no presente estudo é baixa, estando de acordo com a maioria dos estudos experimentais que demonstraram efeitos benéficos do octreotide na pancreatite aguda (BAXTER e cols., 1985a; ZHU e cols., 1991; VAN OOIJEN e cols., 1992).

O tempo de duração do tratamento também é fator que interfere nos resultados. Tratamentos prolongados podem ser feitos com segurança, pois o uso do octreotide está associado com efeitos colaterais mínimos (KAPLAN e cols., 1996).

No presente estudo, os animais foram sacrificados 12 horas após a indução da pancreatite aguda, pois, nesse período de tempo, apresentaram necrose e hemorragia, como descrito por HA e cols. (1994). Assim, o tempo de ação do octreotide foi de, aproximadamente, 13 horas no grupo profilático (Z) e de 6 horas no grupo tratamento (I) neste modelo experimental. KAPLAN e cols. (1996), avaliando efeitos do octreotide em modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela injeção intraparenquimatosa de sais biliares no pâncreas de ratos, compararam pâncreas examinados 36 horas e 20 dias após o evento da pancreatite aguda e observaram que a melhora histológica ocorreu somente no período de 36 horas.

Transcorridas 12 horas do experimento, os animais eram sacrificados com superdose de éter por inalação em campânula de vidro. A primeira observação na abertura das cavidades era a dilatação gástrica por acúmulo de líquido conseqüente à obstrução duodenal. Idêntica observação foi descrita por NEVALAINEN; SEPPÄ (1975). Para eles, a distensão gástrica seria um estímulo para a secreção pancreática

e desempenharia um papel importante na patogênese da pancreatite aguda em humanos. No entanto, não observaram sinais de pancreatite aguda em um grupo controle com obstrução duodenal proximal à ampola de Vater, no qual havia distensão gástrica importante. Estudaram também outro grupo com alça duodenal fechada, no qual colocaram um tubo de borracha dentro do duodeno que permitia a livre passagem do conteúdo gástrico através do duodeno, e observaram que, nos animais desse grupo, a gravidade da pancreatite aguda foi comparável à do grupo da alça duodenal fechada, apesar de não apresentarem distensão gástrica. Deste modo, esses autores concluíram que o desenvolvimento de pancreatite aguda em ratos com alça duodenal fechada não dependeu da distensão gástrica. No presente estudo, observamos marcada distensão gástrica e edema com focos hemorrágicos variáveis no pâncreas nos animais dos grupo U, I e Z.

5.2- Peso Médio do Pâncreas

Os animais foram distribuídos equitativamente em relação ao peso nos diferentes grupos, não tendo havido diferença estatística sob esse aspecto, o que demonstra que os animais selecionados eram de tamanhos similares estando, teoricamente, nas mesmas condições nutricionais para submeterem-se ao experimento.

No estudo original de NEVALAINEN; SEPPÄ (1975), que descreveu o modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada, não foi determinado o peso médio do pâncreas.

MURAYAMA e cols. (1991), em estudo experimental de pancreatite aguda determinada pela obstrução do ducto pancreático em ratos, encontraram o peso médio do pâncreas significativamente maior no grupo no qual a doença foi induzida. TORIUMI e cols. (1993), em trabalho com modelo experimental de pancreatite aguda semelhante ao de MURAYAMA e cols. (1991), igualmente verificaram que o peso médio do pâncreas foi maior no grupo no qual foi induzida pancreatite aguda em relação ao grupo controle. Observaram também que o octreotide reduziu significativamente o peso médio do pâncreas.

MURAYAMA e cols. (1990) e TULASSAY e cols. (1995), utilizando o modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela ceruleína em ratos, observaram que o peso médio do pâncreas foi significativamente maior no grupo no qual foi induzida a pancreatite aguda e que o octreotide reduziu o peso médio do pâncreas.

Adotando o modelo experimental da injeção retrógrada de sais biliares em ratos, KAPLAN e cols. (1996) constataram que o octreotide reduziu significativamente o peso do pâncreas no grupo tratado.

Em nosso estudo, o peso médio do pâncreas obtido após 12 horas da cirurgia revelou-se maior no grupo não-tratado (U) em relação ao grupo controle (L) ($p < 0,05$). Verificamos também que o peso médio do pâncreas foi menor nos grupos tratamento (I) e profilático (Z), em relação ao grupo não-tratado (U) ($p < 0,05$), sugerindo que o octreotide reduziu o peso médio do pâncreas tanto no grupo tratamento (I) quanto no grupo profilático (Z) (Tabela 4).

5.3- Níveis Séricos de Amilase e Lipase

No estudo original de NEVALAINEN; SEPPÄ (1975), os níveis séricos médios de amilase foram de 5470 UI/l e de 14780 UI/l nos grupos controle e da alça duodenal fechada, respectivamente. A lipase não foi dosada por esses autores. No presente trabalho, os níveis séricos médios de amilase no grupo controle (L) foram de 5760 U/L e de 21248 U/l no grupo não-tratado (U), correspondendo aos relatados por NEVALAINEN; SEPPÄ (1975). Para ser realizada a dosagem de níveis séricos tão elevados de amilase e de lipase, foi necessário diluir as amostras coletadas e, após a leitura pelos aparelhos laboratoriais, calcular o valor sérico de acordo com a diluição empregada.

TANI e cols. (1993) e HA e cols. (1994), utilizando o modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada, também demonstraram valores semelhantes, nos níveis séricos de amilase e lipase, aos aqui encontrados.

TULASSAY; PAPP (1991), em estudo clínico prospectivo e randomizado com 63 pacientes, concluíram que o octreotide previne o aumento sérico de enzimas (amilase e lipase) em pacientes submetidos a CPER. ARCIDIACONO e cols. (1994) verificaram que o octreotide reduziu significativamente os níveis de amilase sérica em 48 horas após a realização de esfincterotomia endoscópica por coledocolitíase.

Os estudos experimentais utilizando diferentes modelos de pancreatite aguda demonstraram que o octreotide melhora o aumento dos níveis séricos de amilase e lipase (BAXTER e cols., 1985a; ZHU e cols., 1991; VAN OOIJEN e cols., 1992).

BAXTER e cols. (1985a) observaram que o octreotide preveniu o aumento da amilase e da lipase no modelo experimental de pancreatite aguda da ligadura do ducto biliar em ratos.

Utilizando o modelo experimental da injeção retrógrada de sais biliares, ZHU e cols. (1991) verificaram que o octreotide, quando administrado de maneira profilática, reduziu significativamente os níveis de amilase e de lipase. VAN OOIJEN e cols. (1992), com mesmo modelo experimental em ratos, demonstraram que o octreotide reduziu significativamente os níveis séricos de lipase, não influenciando nos níveis séricos de amilase.

No presente estudo, todos os animais submetidos ao modelo experimental de pancreatite aguda da alça duodenal fechada (grupo U, I e Z) mostraram elevação dos níveis séricos de amilase e lipase em relação aos do grupo controle (L) ($p < 0,05$). Como era esperado, a elevação maior ocorreu no grupo não-tratado (U).

Considerando a dosagem sérica de amilase, os grupos não-tratado (U), tratamento (I) e profilático (Z) apresentaram níveis séricos significativamente maiores quando comparados ao grupo controle (L) ($p < 0,05$). Observamos também que houve uma redução significativa nos níveis séricos de amilase nos grupos tratamento (I) e profilático (Z) em relação ao grupo não-tratado (U) ($p < 0,05$) (Tabela 5).

Relativamente aos níveis séricos de lipase, houve aumento significativo no grupo não-tratado (U) comparado ao grupo controle (L) ($p < 0,05$). Na comparação dos grupos tratamento (I) e profilático (Z) com o grupo não-tratado (U), não houve diferença estatística ($p > 0,05$) (Tabela 6).

Essas observações permitem afirmar que o modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada foi efetivo para produzir alterações enzimáticas características de pancreatite aguda, quais sejam, elevação dos níveis séricos de amilase e de lipase.

Na análise do efeito do octreotide, verificamos que essa substância reduziu os níveis séricos de amilase nos grupos tratamento (I) e profilático (Z) em relação ao grupo não-tratado (U) ($p < 0,05$), apesar de os níveis séricos de amilase nesses dois grupos (I e Z) serem significativamente maiores em relação aos do grupo controle (L) ($p < 0,05$). Quanto à dosagem de lipase, observamos que o octreotide não reduziu os níveis séricos nos grupos tratamento (I) e profilático (Z) em comparação com os do grupo não-tratado (U) ($p > 0,05$).

Hemólise ocorreu em duas amostras do grupo profilático (Z_9 e Z_{10}) na dosagem de amilase e de lipase. Em uma amostra do grupo profilático (Z_7) não foi dosada a lipase por insuficiência de material. A hemólise pode ser explicada por falha na técnica de coleta do sangue, que foi realizada por punção cardíaca direta, ou por falha na técnica de centrifugação.

5.4- Análise Histológica

O estudo histopatológico foi realizado com o objetivo de confirmar os efeitos do modelo experimental de pancreatite aguda induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos e o papel do octreotide na prevenção e na terapêutica da pancreatite aguda neste modelo experimental.

Os parâmetros utilizados para avaliar a eficácia de uma droga devem ser selecionados com cuidado. Em alguns estudos prévios, os níveis séricos de amilase foram utilizados para determinar a gravidade da pancreatite aguda (LANKISCH e cols., 1977; BAXTER e cols., 1985a; AUGELLI e cols., 1989). Contudo está bem estabelecido que o nível sérico de amilase não é fator prognóstico (RANSON e cols. 1974; BLAMEY e cols., 1984) e que sua utilização pode levar a resultados errôneos (KAPLAN e cols., 1996). Para avaliar com precisão os efeitos de uma droga nesta doença, devemos determinar a gravidade da pancreatite aguda. Os estudos experimentais possuem a vantagem de propiciar a análise microscópica do pâncreas, permitindo a utilização de escores histológicos de gravidade da pancreatite aguda (KAPLAN e cols., 1996).

Nossa pesquisa baseou-se em critérios histológicos bem estabelecidos descritos previamente (MURAYAMA e cols., 1991; TORIUMI e cols., 1993; SAMUEL e cols., 1994; KAPLAN e cols., 1996). As variáveis morfológicas foram avaliadas semiquantitativamente em graus de 0 a 3 por patologista experiente que desconhecia os grupos dos quais provinha cada amostra, sendo atribuído um escore histológico de pancreatite aguda que resultava do somatório dos graus atribuídos para cada variável morfológica.

A escolha deste escore com pesos iguais para todos os critérios justifica-se pela importância de cada um deles no diagnóstico de pancreatite aguda. Optamos por dar valor máximo igual a todos os parâmetros por julgarmos todos igualmente relevantes no diagnóstico dessa doença. Consideramos que a avaliação com pesos

diferenciados para alguns critérios histológicos evidenciaria as diferenças entre os grupos e poderia se constituir em um vício de aferição.

MURAYAMA e cols. (1991) determinaram um escore histológico de pancreatite aguda que variava de 0 a 9 pelo somatório dos seguintes critérios: edema (0-1), vacuolização acinar (0-2), necrose acinar (0-2) e infiltração de neutrófilos (0-4). Esse mesmo escore foi utilizado por TORIUMI e cols. (1993). SAMUEL e cols. (1994) adotaram um escore histológico que variava de 0 a 11 pelo somatório dos seguintes critérios: edema (0-1), infiltração leucocitária (0-4), vacuolização acinar (0-2), necrose acinar (0-2) e esteatonecrose (0-2). KAPLAN e cols. (1996) modificaram esse escore histológico de pancreatite aguda e determinaram outro, que variou de 0 a 12 pelo somatório dos seguintes parâmetros: necrose pancreática e esteatonecrose (0-4), hemorragia (0-4) e infiltração leucocitária (0-4). O escore de KAPLAN e cols. (1996) é muito semelhante ao empregado no presente estudo.

Outros autores preferiram analisar separadamente cada parâmetro histológico (edema, necrose acinar, hemorragia, infiltração leucocitária e esteatonecrose), dificultando a análise global da gravidade da pancreatite aguda, pois encontravam diferença estatística em alguns parâmetros e em outros não (OTSUKI e cols., 1990; ZHU e cols., 1991; KO e cols., 1992; VAN OOIJEN e cols., 1992; TANI e cols., 1993).

No presente estudo, no grupo controle (L), todas as alterações histológicas foram leves (grau 1). Isso sugere que o simples ato cirúrgico com manipulação do pâncreas pode ocasionar exsudação neutrocitária e, em poucos animais (três em dez), focos de hemorragia, necrose acinar e edema. Em nenhum caso ocorreu

esteatonecrose. Esses achados divergem dos de NEVALAINEN ; SEPPÄ (1975) que não encontraram alterações histológicas no grupo controle. O grupo controle desses autores diferiu do nosso, por terem realizado obstrução proximal à ampola de Vater. Nosso estudo não foi realizado com técnica totalmente asséptica, o que poderia explicar as alterações morfológicas encontradas.

O grupo não-tratado (U) foi o que mostrou as mais evidentes alterações morfológicas, conforme esperado. Todos os animais apresentaram todas as alterações histológicas com graus variáveis, à exceção de três (U₁, U₈ e U₉) nos quais não encontramos esteatonecrose, talvez pelo decurso de 12 horas entre o procedimento cirúrgico e o sacrifício. Pelo fato de todos os animais estarem vivos ao final do experimento (12 horas), não se observou o escore máximo de 15 em nenhum deles, sendo o maior escore histológico de 13 (U₃). Todos os critérios histológicos neste grupo foram encontrados, pelo menos em um animal, em grau 3 (intenso). Se o experimento transcorresse em maior período de tempo, talvez um maior número de animais apresentaria escores grau 3 (intenso). A maioria dos animais apresentou grau 2 (moderado) em todos os critérios histológicos. Essas alterações histológicas correspondem às observadas por NEVALAINEN; SEPPÄ (1975) e por TANI e cols. (1993) no grupo da alça duodenal fechada.

No grupo tratamento (I), notamos redução importante de necrose acinar e esteatonecrose em relação à encontrada grupo não-tratado (U), sendo que 6 animais não apresentaram esteatonecrose e, em 3, não se observou necrose acinar. Nos demais critérios histológicos - edema, hemorragia e infiltração leucocitária -, houve

pequena redução em relação ao grupo não-tratado (U), mas permaneceram com graus elevados em maior número de animais.

No grupo profilático (Z), houve redução importante de todos os critérios histológicos em comparação com os do grupo não-tratado (U). Um único animal (Z₃) recebeu grau 3 (intenso) no critério edema; nos demais critérios, nenhum animal recebeu esse grau. Tal fato demonstra que, embora tenham ocorrido lesões, em todos os critérios elas foram de graus baixos na maioria dos animais.

Na comparação global dos escores histológicos entre os diferentes grupos, encontramos diferença estatística ($p < 0,05$).

Para avaliação do modelo experimental de pancreatite aguda da alça duodenal fechada realizado no presente estudo, comparamos os escores histológicos do grupo não-tratado (U) com os do grupo controle (L). O que diferencia os dois grupos é somente a dupla ligadura duodenal em ambos os lados da papila no grupo não-tratado, pois, nos dois grupos, os animais foram anestesiados, submetidos a laparotomia e tiveram o pâncreas e o duodeno manipulados. Notamos diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) na comparação dos escores histológicos nestes dois grupos. Portanto o modelo experimental da alça duodenal fechada desencadeou pancreatite aguda em ratos dentro dos métodos propostos por esta pesquisa, podendo ser utilizado para testar os efeitos do octreotide.

Na avaliação dos efeitos do octreotide no tratamento da pancreatite aguda, comparamos o grupo tratamento (I) com o grupo não-tratado (U). A diferença entre os dois grupos é o fato de os animais do grupo tratamento terem recebido uma dose de octreotide 6 horas após a indução da pancreatite aguda, pois, em ambos os

grupos, os animais foram submetidos à dupla ligadura duodenal e receberam igual volume líquido por via SC 1 hora antes e 6 horas após o procedimento cirúrgico. Não registramos diferença estatística na comparação dos escores histológicos nestes dois grupos ($p > 0,01$), embora houvesse uma redução dos escores no grupo tratamento. Estas observações encontradas no presente estudo confirmam os dados publicados previamente (ZHU e cols., 1991; VAN OOIJEN e cols., 1992).

Por outro lado, BAXTER e cols. (1985a), utilizando o modelo experimental da ligadura do ducto biliar, observaram que o octreotide produziu alterações histológicas no pâncreas compatíveis com organização e cicatrização no grupo em que a droga foi administrada após a indução da pancreatite aguda.

DELANY e cols. (1996), valendo-se do modelo experimental de pancreatite traumática em ratos, concluíram que o octreotide melhora o curso da doença quando administrado após a indução da pancreatite aguda traumática.

Na avaliação dos efeitos do octreotide na prevenção da pancreatite aguda experimental, comparamos o grupo profilático (Z) com o grupo não-tratado (U). A diferença entre eles consiste no fato de os animais do grupo profilático (Z) terem recebido uma dose de octreotide 1 hora antes e outra dose 6 horas após o procedimento cirúrgico, pois, em ambos os grupos, todos os animais foram submetidos à dupla ligadura duodenal e receberam igual volume líquido por via parenteral (SC). Houve diferença estatística ($p < 0,01$) na comparação dos dois grupos, levando a concluir que o octreotide possui efeitos na prevenção da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos nas condições efetuadas no presente estudo.

AUGELLI e cols. (1989), utilizando o modelo de pancreatite aguda experimental da injeção retrógrada de sais biliares em cães, concluíram que o octreotide possui efeitos na prevenção da pancreatite aguda. É importante salientar que esses autores não se basearam em critérios histológicos para comparar a gravidade da doença nos diferentes grupos. De qualquer forma, nossos resultados estão em concordância com os deles.

De acordo com ZHU e cols. (1991), o octreotide reduz significativamente a infiltração leucocitária e a necrose acinar no modelo experimental da injeção retrógrada de sais biliares em ratos. O edema foi reduzido de maneira não significativa, e a hemorragia não foi alterada pela administração do octreotide. Esses efeitos foram observados quando a droga era dada de maneira profilática. A administração do octreotide após a indução da pancreatite aguda não alterou os critérios histológicos. Esses autores concluíram que a administração profilática pode ser útil na prevenção da pancreatite aguda e que a substância não possui efeitos no tratamento da pancreatite aguda estabelecida. Os resultados de nosso trabalho estabelecem as mesmas conclusões publicadas previamente por ZHU e cols. (1991), ressaltando que os modelos experimentais de pancreatite aguda utilizados nos dois estudos foram diferentes.

VAN OOIJEN e cols. (1992), adotando o modelo experimental da administração de sais biliares em ratos, verificaram que o octreotide reduziu o edema pancreático, a esteatonecrose e a necrose acinar e não alterou o infiltrado inflamatório e a hemorragia. A conclusão desses autores é que o octreotide somente possui efeitos benéficos no curso da pancreatite aguda experimental quando

administrado anteriormente à indução da doença. Os resultados encontrados em nosso trabalho confirmam tal conclusão.

TORIUMI e cols. (1993) verificaram que o octreotide reduz o edema pancreático em ratos submetidos ao modelo experimental da ligadura do ducto biliar-pancreático, não alterando os outros parâmetros histológicos de gravidade da pancreatite aguda. Esses autores concluem que o uso do octreotide na prevenção e no tratamento da pancreatite aguda em humanos permanece controverso.

O trabalho de KAPLAN e cols. (1996) demonstrou que o octreotide melhorou o escore histopatológico 36 horas após a indução da pancreatite aguda desencadeada pela administração intraparenquimatosa de sais biliares em ratos. Os autores concluem que o octreotide possui efeitos benéficos na pancreatite aguda experimental e é mais efetivo quando iniciado mais precocemente. Essa conclusão é corroborada pelos resultados de nossa pesquisa.

Na análise comparativa observada na Tabela 7 (Escore histológico de pancreatite aguda nos diferentes grupos) ficam evidentes os baixos escores do grupo controle (L) e os elevados escores do grupo não-tratado (U). Com relação ao grupo tratamento (I), houve uma redução dos escores histológicos em comparação com o grupo não-tratado (U), mas sem diferença estatisticamente significativa ($p > 0,01$). Na comparação do grupo profilático (Z) com o grupo não-tratado (U), houve redução significativa dos escores histológicos ($p < 0,01$), demonstrando efeitos da droga utilizada neste modelo experimental na prevenção da pancreatite aguda.

5.5- Considerações Finais

O octreotide possui vantagens em relação ao hormônio nativo: administração por via SC, maior potência, maior meia-vida e ausência de efeito rebote (WILLIAMS e cols., 1989; ARCIDIACONO e cols., 1994). Sua aplicação, no entanto, não está consistentemente inserida no uso clínico para prevenção da pancreatite aguda (MCKAY e cols., 1993). Nos Estados Unidos, seu uso foi aprovado somente no tratamento de tumores carcinóides metastáticos e de tumores secretores de peptídios intestinais (ASCOLI; SEGALOFF, 1996). Para acromegalia, seu uso não foi aprovado, embora seja efetivo no tratamento dessa síndrome por diminuir a excreção do hormônio do crescimento e inibir a liberação ectópica do fator liberador do hormônio do crescimento (ASCOLI; SEGALOFF, 1996).

Com base nos resultados obtidos na presente pesquisa, poderíamos admitir que o octreotide possui efeitos benéficos em situações nas quais a pancreatite aguda é esperada ou relatada como uma possível complicação.

A realização de CPER tem sido relatada como etiologia de pancreatite aguda. O risco de desenvolvimento dessa doença em pacientes submetidos a CPER é de 1-10%, ao passo que a frequência de anormalidades enzimáticas é muito maior, em torno de 40-70% (ODES e cols., 1977; GUELRUD e cols., 1990; TULASSAY; PAPP, 1991; BINMOELLER e cols., 1992; MCKAY e cols., 1993; ARCIDIACONO e cols., 1994; STEINBERG; TENNER, 1994). Nesses casos, estudos em humanos não têm comprovado a efetividade de drogas protetoras como

antibióticos, glugacon, aprotinina e calcitonina (ODES e cols., 1977; TULASSAY; PAPP, 1991; ARCIDIACONO e cols., 1994), enquanto trabalhos com somatostatina (GUELRUD e cols., 1990) e com octreotide (TULASSAY; PAPP, 1991) têm demonstrado valor profilático.

Tanto a somatostatina quanto o octreotide têm sido avaliados na profilaxia da pancreatite aguda após CPER em ensaios clínicos controlados com resultados controversos (MCVAY e cols., 1993). TULASSAY; PAPP (1991), em estudo clínico randomizado com 63 pacientes, concluíram que o octreotide melhora a elevação dos níveis séricos das enzimas pancreáticas após CPER. BINMOELLER e cols. (1992), em outro estudo clínico randomizado com 245 pacientes submetidos a CPER, verificaram que o octreotide não possui efeitos protetores contra a pancreatite aguda após esse exame. ARCIDIACONO e cols. (1994), em ensaio clínico randomizado com 151 pacientes, para avaliar o efeito do octreotide na prevenção da pancreatite aguda após esfincterotomia endoscópica por coledocolitíase, concluíram que o octreotide não previne a pancreatite aguda após esse procedimento, mas que há uma tendência à pancreatite aguda mais leve no grupo tratado. Contudo TENNER; VAN DAM (1995) julgaram que o estudo de ARCIDIACONO e cols. (1994) tinha vício de seleção (78 pacientes foram excluídos) e que o tamanho da amostra era pequeno para avaliar os efeitos do octreotide na prevenção da pancreatite aguda em pacientes submetidos a esfincterotomia endoscópica (Erro tipo II). Esses autores concluíram que um estudo clínico multicêntrico envolvendo centenas de pacientes seria necessário para determinar o papel deste fármaco nesta situação.

GUELRUD e cols. (1990) avaliaram um grupo de pacientes submetidos a dilatação hidrostática por balão do esfíncter do ducto pancreático, os quais são considerados de alto risco para desenvolver pancreatite aguda, com uma incidência que pode ser de até 43%. Os autores concluíram que a infusão profilática de somatostatina reduziu a incidência de pancreatite aguda nessa situação. Não há referência na literatura ao uso do octreotide em estudo similar.

Alguns autores relatam que o octreotide aumenta o tônus e a frequência das ondas contráteis do esfíncter de Oddi e que a somatostatina o relaxa (BINMOELLER e cols., 1992; JENKINS; BEREIN, 1995). BINMOELLER e cols. (1992) alegam que o octreotide, aumentando a pressão do esfíncter de Oddi, levaria à obstrução do fluxo da secreção pancreática, prejudicando o efeito protetor desta substância que é justificado pela diminuição da secreção pancreática. Por outro lado, DELMONT e cols. (1995) afirmam que a ação do octreotide sobre o esfíncter de Oddi descrita por JENKINS; BEREIN (1995) é altamente especulativa, pois há uma variabilidade de efeitos entre as diferentes espécies e não está totalmente estabelecido o papel desta substância sobre o esfíncter de Oddi normal e doente em seres humanos.

Os efeitos do octreotide na prevenção de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia pancreática eletiva foram comprovados por dois estudos publicados por BÜCHLER e cols. (1992a) e por PEDERZOLI e cols. (1994).

BÜCHLER e cols. (1992a), em um grande estudo multicêntrico (grupo alemão), controlado e duplo-cego, com 246 pacientes, demonstraram que a

administração do octreotide reduz as complicações pós-operatórias em pacientes de alto risco (com tumores pancreáticos ou periampolares) submetidos a cirurgia de ressecção pancreática.

PEDERZOLI e cols. (1994), em outro estudo multicêntrico (grupo italiano), controlado e duplo-cego, com 252 pacientes, observaram redução significativa nas taxas de complicações pós-operatórias no grupo tratado com octreotide em pacientes submetidos a cirurgia de ressecção pancreática, principalmente nos de baixo risco (com pancreatite crônica).

É interessante observar que, apesar da redução das taxas de complicações pós-operatórias em ambos os estudos verificada no grupo de pacientes tratados com octreotide, não houve redução da mortalidade (BÜCHLER e cols., 1992a; PEDERZOLI e cols., 1994).

No presente trabalho, o octreotide demonstrou efeitos benéficos quando administrado anteriormente à indução da pancreatite aguda experimental. Estudos prospectivos, controlados, com pacientes selecionados devem ser efetuados em nosso meio no intuito de confirmar seus efeitos profiláticos observados nesta pesquisa experimental.

6- CONCLUSÕES

A análise dos resultados obtidos neste estudo permitem estabelecer as conclusões abaixo.

1) O octreotide possui efeitos na prevenção da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos nas condições efetuadas no presente estudo.

2) O octreotide não possui efeitos no tratamento da pancreatite aguda experimental induzida pela técnica da alça duodenal fechada em ratos nas condições efetuadas no presente estudo.

7 ANEXOS

7.1- ANEXO A

PESO DO PÂNCREAS

(Valores em g ; n=número do animal)

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n₁	0,3	0,4	0,4	0,4
n₂	0,4	0,6	0,4	0,4
n₃	0,2	1,7	0,4	0,6
n₄	0,6	1,3	0,4	0,3
n₅	0,6	0,9	0,5	0,5
n₆	0,6	0,8	0,5	0,6
n₇	0,2	0,9	0,7	0,4
n₈	0,2	0,9	0,6	0,4
n₉	0,4	0,6	0,4	0,4
n₁₀	0,5	0,8	0,4	0,2
Médias	0,4	0,89	0,47	0,42
Desvio- padrão	±0,17	±0,37	±0,10	±0,12

7.2- ANEXO B

PESO DOS ANIMAIS

(Valores em g ; n= número do animal)

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n₁	335	261	386	331
n₂	413	349	333	337
n₃	351	370	335	379
n₄	398	357	321	366
n₅	417	417	314	376
n₆	348	340	437	267
n₇	369	400	360	339
n₈	393	377	368	417
n₉	353	378	351	344
n₁₀	381	329	372	394
Médias	375,8	357,8	357,7	355
Desvio- padrão	±28,89	±43,21	±36,25	±41,53

7.3- ANEXO C

NÍVEIS SÉRICOS DE AMILASE

(Valores em UI/l ; n= número do animal)

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n₁	5260	18430	8270	10220
n₂	6820	10740	19650	9280
n₃	5440	29290	12740	16110
n₄	5800	24260	17370	12630
n₅	6710	30650	16210	14310
n₆	4480	23360	11370	18930
n₇	5760	22690	12230	5740
n₈	6250	24290	10220	11230
n₉	5820	11210	16720	-----
n₁₀	5260	17560	11230	-----
Médias	5760	21248	13601	12306,2
Desvio- padrão	±708,06	±6754,90	±3657,58	±4144,65

7.4- ANEXO D

NÍVEIS SÉRICOS DE LIPASE

(Valores em UI/l ; n= número do animal)

	Grupo L (controle)	Grupo U (não-tratado)	Grupo I (tratamento)	Grupo Z (profilático)
n₁	505	700	406	890
n₂	180	182	1499	535
n₃	180	2440	840	535
n₄	180	1100	1610	826
n₅	90	1340	1134	375
n₆	535	860	1030	1425
n₇	94	710	1022	----
n₈	874	400	312	265
n₉	187	620	640	----
n₁₀	140	2145	665	----
Médias	296,5	1049,7	915,8	693
Desvio- padrão	±257,05	±734,29	±429,87	±392,97

7.5- ANEXO E

ESCORES HISTOLÓGICOS GRUPO CONTROLE (L)

(0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso)

	Edema	Hemorragia	Inf. Leuc.	Necr. Ac.	Esteatonecr.	Total
L ₁	0	0	1	0	0	1
L ₂	0	1	1	0	0	2
L ₃	0	0	1	0	0	1
L ₄	0	0	1	0	0	1
L ₅	1	0	0	0	0	1
L ₆	0	0	0	1	0	1
L ₇	0	0	1	0	0	1
L ₈	0	0	1	0	0	1
L ₉	1	1	1	1	0	4
L ₁₀	1	1	1	1	0	4

Inf. Leuc.: Infiltração leucocitária

Necr. Ac.: Necrose acinar

Esteatonecr.: Esteatonecrose

7.6- ANEXO F

ESCORES HISTOLÓGICOS DO GRUPO NÃO-TRATADO (U)

(0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso)

	Edema	Hemorragia	Inf. Leuc.	Necr. Ac.	Esteatonecr.	Total
U₁	1	1	2	2	0	6
U₂	3	2	2	2	2	11
U₃	3	2	2	3	3	13
U₄	2	1	1	1	1	6
U₅	2	2	1	2	1	8
U₆	2	2	3	1	3	11
U₇	2	1	2	1	2	8
U₈	3	2	2	1	0	8
U₉	2	1	1	2	0	6
U₁₀	3	3	2	2	2	12

Inf. Leuc.: Infiltração leucocitária

Necr. Ac.: Necrose acinar

Esteatonecr.: Esteatonecrose

7.7- ANEXO G

ESCORES HISTOLÓGICOS DO GRUPO TRATAMENTO (I)

(0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso)

	Edema	Hemorragia	Inf. Leuc.	Necr. Ac.	Esteatonecr.	Total
I₁	3	1	0	1	0	5
I₂	2	2	1	1	0	6
I₃	1	1	1	1	1	5
I₄	2	3	1	2	1	9
I₅	2	2	2	1	1	8
I₆	2	1	1	0	0	5
I₇	1	2	3	0	0	6
I₈	2	2	2	2	1	9
I₉	2	2	1	1	0	6
I₁₀	2	1	2	0	0	5

Inf. Leuc.: Infiltração leucocitária

Necr. Ac.: Necrose acinar

Esteatonecr.: Esteatonecrose

7.8 -ANEXO H

ESCORES HISTOLÓGICOS DO GRUPO PROFILÁTICO (Z)

(0= ausente; 1= leve; 2= moderado; 3= intenso)

	Edema	Hemorragia	Inf. Leuc.	Necr. Ac.	Esteatonecr.	Total
Z₁	2	1	1	1	1	6
Z₂	2	1	1	1	0	5
Z₃	3	1	1	1	0	6
Z₄	1	1	2	1	1	6
Z₅	1	1	1	0	0	3
Z₆	2	1	1	1	1	6
Z₇	1	1	1	0	1	4
Z₈	1	0	1	0	0	2
Z₉	1	1	1	2	1	6
Z₁₀	2	1	1	0	0	4

Inf. Leuc.: Infiltração leucocitária

Necr. Ac.: Necrose acinar

Esteatonecr.: Esteatonecrose

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHO, H.J.; KOSKENSALO, S.M.L.; NEVALAINEN, T.J. Experimental pancreatitis in the rat: sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, vol. 15, p. 411-6, 1980a.

AHO, H.J.; NEVALAINEN, T.J.; LINDBERG, R.L.P.; AHO, A.J. Experimental pancreatitis in the rat: the role of phospholipase A in sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. **Scand. J. Gastroenterol.**, vol. 15, p. 1027-31, 1980b.

ALDRIDGE, M.C.; FRANCIS, N.D.; GLAZER, G.; DUDLEY, H.A.F. Colonic complications of severe acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, vol. 76, p. 362-7, 1989.

ARCIDIACONO, R.; GAMBITTA, P.; ROSSI, A.; GROSSO, C.; BINI, M.; ZANASI, G. The use of a long-acting somatostatin analogue (octreotide)

for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy.

Endoscopy, vol. 26, p. 715-8, 1994.

ASCOLI, M.; SEGALOFF, D. Adenohypophyseal hormones and their hypothalamic releasing factors. In: HARDMANN, J.G.; GOODMAN GILMAN, A.; LIMBIRD, L.E., ed. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9. ed. , McGraw-Hill, 1996. p. 1369-70.

AUGELLI, N.V.; HUSSAIN, S.M.; MCKAIN, M.M.; FIETSAM, R.; BIEREMA, T.; FEGLEY, M.; BENDICK, P.; VILLALBA, M.; LUCAS, R.; GLOVER, J.L. Effect of SMS 201-995 (A long-acting somatostatin analog) on bile-induced acute hemorrhagic pancreatitis in the dog. **Am. Surg.**, vol. 55, p. 389-91, 1989.

BALTHAZAR, E.J. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. **Radiol. Clin. North Am.**, vol. 27, p. 19-37, 1989.

BAUER, W.; BRINER, U.; DOEPFNER, W.; HALLER, R.; HUGUENIN, R.; MARBACH, P.; PETCHER, T.J.; PLESS, J. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. **Life Sci.**, vol. 31, p. 1133-40, 1982.

BAXTER, J.N.; JENKINS, S.A.; DAY, D.W.; ROBERTS, N.B.; COWELL, D.C.; MACKIE, C.R.; SHIELDS, R. Effects of somatostatin and long-acting somatostatin analogue on the prevention and treatment of experimentally induced acute pancreatitis in the rat. **Br. J. Surg.**, vol. 72, p. 382-5, 1985a.

BAXTER, J.N.; JENKINS, S.A.; DAY, D.W.; SHIELDS, R. Effects of a somatostatin analogue (SMS 201-995) on hepatic and splenic reticulo-endothelial function in the rat. **Br. J. Surg.**, vol. 72, p. 1005-8, 1985b.

BECKER, V. Pathological anatomy and pathogenesis of acute pancreatitis. **World J. Surg.**, vol. 5, p. 303-13, 1981.

BEECHEY-NEWMAN, N. Controlled trial of high-dose octreotide in treatment of acute pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 38, p. 644-7, 1993.

BEGER, H.G.; BITTNER, R.; BLOCK, S.; BÜCHLER, M. Bacterial contamination of pancreatic necrosis: a prospective clinical study. **Gastroenterology**, vol. 91, p. 433-8, 1986.

BEGER, H.G. Surgery in acute pancreatitis. **Hepato-Gastroenterol.**, vol. 38, p. 92-6, 1991.

BINMOELLER, K.F.; HARRIS, A.G.; DUMAS, R.; GRIMALDI, C.; DELMONT, J.P. Does the somatostatin analogue octreotide protect against ERCP induced pancreatitis? **Gut**, vol. 33, p. 1129-33, 1992.

BITTNER, R.; BLOCK, S.; BÜCHLER, M.; BEGER, H.G. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis: different local septic complications in acute pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 32, p. 1082-7, 1987.

BIVINS, B.A.; SACHATELLO, C.R.; CHUANG, V.P.; BRADY, P. Hemosuccus pancreaticus (hemoductal pancreatitis): gastrointestinal hemorrhage due to rupture of a splenic artery aneurysm into the pancreatic duct. **Arch. Surg.**, vol. 113, p. 751-3, 1978.

BLAMEY, S.L.; IMRIE, C.W.; O'NEILL, J.; GILMOUR, W.H.; CARTER, D.C. Prognostic factors in acute pancreatitis. **Gut**, vol. 25, p. 1340-6, 1984.

BODEN, G.; SIVITZ, M.C.; OWEN, O.E.; ESSA-KOUMAR, N.;

LANDOR, J.H. Somatostatin suppresses secretin and pancreatic exocrine secretion. **Science**, vol. 190, p. 163-5, 1975.

BOON, P.; REUCK, J.; ACHTEN, E.; BLEECKER, J. Pancreatic

encephalopathy: a case report and review of the literature. **Clin. Neurol. Neurosurg.**, vol. 93, p. 137-41, 1991.

BRADLEY III, E.L.; ALLEN, K. A prospective longitudinal study of

observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. **Am. J. Surg.**, vol. 161, p. 19-25, 1991.

BRAZEAU, P.; VALE, W.; BURGUS, R.; LING, N.; BUTCHER, M.;

RIVIER, J.; GUILLEMIN, R. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. **Science**, vol. 179, p. 77-9, 1973.

BÜCHLER, M.; FRIESS, H.; KLEMPA, I.; HERMANEK, P.;

SULKOWSKI, U.; BECKER, H.; SCHAFMAYER, A.; BACA, I.;

LORENZ, D.; MEISTER, R.; KREMER, B.; WAGNER, P.; WITTE, J.;

ZURMAYER, E.L.; SAEGER, H.D.; RIECK, B.; DOLLINGER, P.;

GLASER, K.; TEICHMANN, R.; KONRADT, J.; GAUS, W.;

DENNLER, H.J.; WELZEL, D.; BEGER, H.G. Role of octreotide in the

prevention of postoperative complications following pancreatic resection.

Am. J. Surg., vol. 163, p. 125-31, 1992a.

BÜCHLER, M.; MALFERTHEINER, P.; FRIESS, H.; ISENMANN, R.;

VANEK, E.; GRIMM, H.; SCHLEGEL, P.; FRIESS, T.; BEGER, H.G.

Human pancreatic tissue concentration of bactericidal antibiotics.

Gastroenterology, vol. 103, p. 1902-8, 1992b.

BÜCHLER, M.W.; BINDER, M.; FRIESS, H.; MALFERTHEINER, P.

Potential role of somatostatin and octreotide in the management of acute pancreatitis. **Digestion**, vol. 55, p. 16-9, 1994a. Supplement 1.

BÜCHLER, M.W.; BINDER, M.; FRIESS, H. Role of somatostatin and its

analogues in the treatment of acute and chronic pancreatitis. **Gut**, p. S15-9, 1994b. Supplement 3.

CHOI, T.K.; MOK, F.; ZHAN, W.H.; FAN, S.T.; LAI, E.C.S.; WONG, J.

Somatostatin in the treatment of acute pancreatitis: a prospective randomised controlled trial. **Gut**, vol. 30, p. 223-7, 1989.

CHRISTIANSEN, J; YOTIS, A. The role of somatostatin and a long-acting analogue, SMS 201-995, in acute bleeding due to peptic ulceration.

Scand. J. Gastroenterol., vol. 21, p. 109-14, 1986. Supplement 119.

COELLE, E.F.; TAYLOR, I.L.; LEWIN, K.; ADHAM, N. Beneficial effect of pancreatic polypeptide in experimental pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 28, p. 1083-8, 1983.

CONWAY, D.R.; DJURICIN, G.; PRINZ, R.A. The effect of somatostatin analogue (SMS 201-995) on pancreatic blood flow. **Surgery**, vol. 104, p. 1024-30, 1988.

CORFIELD, A.P.; WILLIAMSON, R.C.N.; MCMAHON, M.J.; SHEARER, M.G.; COOPER, M.J.; MAYER, A.D.; DICKSON, A.P.; IMRIE, C.W. Prediction of severity in acute pancreatitis: prospective comparison of three prognostic indices. **Lancet**, vol. 2, p. 403-7, 1985.

DAVIS, S.; GRANNER, D. Insulin, oral hypoglycemic agents, pharmacology of the endocrine pancreas. In: HARDMANN, J.C.; GOODMAN GILMAN, A.; LIMBIRD, L.E., ed. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 9. ed. , McGraw-Hill, 1996. p. 1512-7.

DAVLIAKOS, G.P.; PETRAIUOLO, W.J.; SELL, H.W.; SMITH, W.;
MARRANGONI, A.G. Treatment of experimentally induced pancreatitis
in ex vivo perfused canine pancreas with the somatostatin analogue
octreotide. **Curr. Surg.**, vol. 47, p. 343-5, 1990.

DELANY, H.M.; ALI, K.B.; TROCINO, A.A.; THE, E.L.; STEINBERG,
J.J.; LEVENSON, S.M. Traumatic pancreatitis: method and effects of iv
fluids and sandostatin. **J. Surg. Res.**, vol. 60, p. 41-8, 1996.

DELMONT, J.; HASTIER, P.; DUMAS, R. Letters to the Editors [Letter].
Aliment. Pharmacol. Ther., vol. 9, p. 581-3, 1995.

DEMMY, T.L.; BURCH, J.M.; FELICIANO, D.V.; MATTOX, K.L.;
JORDAN, G.L. Comparison of multiple-parameter prognostic systems in
acute pancreatitis. **Am. J. Surg.**, vol. 156, p. 492-6, 1988.

DUMONT, A.E.; MARTELLI, A.B. Pathogenesis of pancreatic edema
following exocrine duct obstruction. **Ann. Surg.**, vol. 168, p.302-9,
1968.

ELMAN,R.; ARNESON, N.; GRAHAM, E.A. Value of blood amylase
estimations in the diagnosis of pancreatic disease: a clinical study. **Arch.**

Surg., vol. 19, p. 943-67, 1929 apud STEINBERG, W.; TENNER, S., 1994, p. 1198-210.

FITZ, R.H. Acute pancreatitis. **Boston Med. Surg. J.**, vol. 120, p. 181-7, 1889 apud YEO, C.J.; CAMERON, J.L., 1991, p. 19-36.

FUNNELL, I.C.; BORNMAN, P.C.; WEAKLEY, S.P.; TERBLANCHE, J.; MARKS, I.N. Obesity: an important prognostic factor in acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, vol. 80, p. 484-6, 1993.

GERZOF, S.G.; BANKS, P.A.; ROBBINS, A.H.; JOHNSON, W.C.; SPECHLER, S.J.; WETZNER, S.M.; SNIDER, J.M.; LANGEVIN, R.E.; JAY, M.E. Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography-guided aspiration. **Gastroenterology**, vol. 93, p. 1315-20, 1987.

GJØRUP, I.; ROIKJAER, O.; ANDERSEN, B.; BURCHARTH, F.; HOVENDAL, C.; PEDERSEN, S.A.; CHRISTIANSEN, P.; WARA, P.; ANDERSEN, J.C.; BALSLEV, I.; JEPSEN, J.; ROKKJAER, M. A double-blinded multicenter trial of somatostatin in the treatment of acute pancreatitis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, vol. 175, p. 397-400, 1992.

- GROSS, V.; SCHÖLMEICH, J.; LESER, H.G.; SALM, R.; LAUSEN, M.;
RÜCKAUER, K.; SCHÖFFEL, U.; LAY, L.; HEINISCH, A.;
FARTHMAN, E.H.; GEROK, W. Granulocyte elastase in assessment of
severity of acute pancreatitis: comparison with acute-phase proteins C-
reactive protein, α_1 -antitrypsin, and protease inhibitor α_2 -macroglobulin.
Dig. Dis. Sci., vol. 35, p. 97-105, 1990.
- GUDGEON, A.M.; HEATH, D.I.; HURLEY, P.; JEHANLI, A.; PATEL, G.;
WILSON, C.; SHENKIN, A.; AUSTEN, B.M.; IMRIE, C.W.; TAYLOR,
J.H. Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of
severity of acute pancreatitis. **Lancet**, vol. 335, p. 4-8, 1990.
- GUEDES, M.L.S.; GUEDES, J.S. **Bioestatística**. Rio de Janeiro, Livro
Técnico S.A./ CNPQ, 1988.
- GUELRUD, M.; MENDOZA, S.; VIERA, L.; GELRUD, D. Somatostatin
prevents acute pancreatitis after pancreatic duct sphincter hydrostatic
balloon dilation in the patients with idiopathic recurrent pancreatitis.
Gastrointest. Endosc., vol.36, p. 44-7, 1990.
- GULLO, L.; PRIORI, P.; SCARPIGNATO, C.; BALDONI, F.; MATTIOLI,
G.; BARBARA, L. Effect of somatostatin 14 on pure human pancreatic
secretion. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 32 p. 1065-70, 1987.

- GULLO, L.; BARBARA, L. Treatment of pancreatic pseudocysts with octreotide. **Lancet**, vol. 338, p. 540-1, 1991.
- HA, S.; SATAKE, K.; HIURA, A.; SOWA, M.; NISHIWAKI, H. Effect of a new cholecystinin receptor antagonist (KSG 504) on the early stage of the healing process in acute pancreatitis induced in rats by the closed duodenal loop technique. **Pancreas**, vol. 9, p. 501-7, 1994.
- IMRIE, C.W.; BENJAMIN, I.S.; FERGUSON, J.C.; MCKAY, A.J.; MACKENZIE, I.; O'NEILL, J.; BLUMGART, L.H. A single-centre double-blind trial of trasylol therapy in primary acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, vol. 65, p. 337-41, 1978.
- JENKINS, S.A.; BEREIN, A. Review article: the relative effectiveness of somatostatin and octreotide therapy in pancreatic disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, vol. 9, p. 349-61, 1995.
- KAPLAN, O.; KAPLAN, D.; CASIF, E.; SIEGAL, A.; PARAN, H.; GRAF, E.; SKORNICK, Y. Effects of delayed administration of octreotide in acute experimental pancreatitis. **J. Surg. Res.**, vol. 62, p. 109-17, 1996.

KEIM, V.; ADLER, G.; HABERICH, F.J.; KERN, H.F. Failure of secretion to prevent or ameliorate cerulein-induced pancreatitis in the rat. **Hepato-Gastroenterol.**, vol. 32, p. 91-6, 1985.

KIVILAAKSO, E.; VALTONEN, V.V.; MALKAMÄKI, M.; PALMU, A.; SCHRÖDER, T.; NIKKI, P.; MÄKELÄ, P.H.; LEMPINEN, M.
Endotoxaemia and acute pancreatitis: correlation between the severity of the disease and the anti-enterobacterial common antigen antibody titre. **Gut**, vol. 25, p. 1065-70, 1984.

KO, T.C.; BERTRAM, M.F.; PRINZ, R.A.; CASTELLI, M.; DJURICIN, G.; JACOBS, H.K. Effect of somatostatin analogue and cholecystokinin receptor antagonist on bile-induced acute canine pancreatitis. **Am. Surg.**, vol. 58, p. 213-9, 1992.

KRULICH, L.; DHARIWAL, A.P.S.; MCCANN, S.M. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary *in vitro*. **Endocrinology**, vol. 83, p. 783-90, 1968.

KUTZ, K.; NÜESCH, E.; ROSENTHALER, J. Pharmacokinetics of SMS 201-995 in healthy subjects. **Scand. J. Gastroenterol.**, vol. 21, p. 65-72, 1986. Supplement 119.

LADEFOGED, K.; CHRISTENSEN, K.C.; HEGNHØJ, J.; JARNUM, S.

Effect of a long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 on jejunosomy effluents in patients with severe short bowel syndrome. **Gut**, vol. 30, p. 943-9, 1989.

LAMBERTS, S.W.J. Non-pituitary actions of somatostatin: a review on the

therapeutic role of SMS 201-995 (sandostatin). **Acta Endocrinol.**, p. 41-55, 1986. Supplement 276.

LAMBERTS, S.W.J.; LELY, A.J.; HERDER, W.W.; HOFLAND, L.J.

Octreotide. **N. Engl. J. Med.**, vol. 334, p. 246-54, 1996.

LANKISCH, P.G.; KOOP, H.; WINCKLER, K.; FÖLSCH, U.R.;

CREUTZFELDT, W. Somatostatin therapy of acute experimental pancreatitis. **Gut**, vol. 18, p. 713-6, 1977.

LANKISCH, P.G. The spleen in inflammatory pancreatic disease.

Gastroenterology, vol. 98, p. 509-16, 1990.

LARVIN, M.; MCMAHON, M.J. APACHE-II score for assessment and

monitoring of acute pancreatitis. **Lancet**, vol. 2, p. 201-5, 1989.

LEE, S.P.; NICHOLLS, J.F.; PARK, H.Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. **N. Engl. J. Med.**, vol. 326, p. 589-93, 1992.

MANABE, T.; STEER, M.L. Experimental acute pancreatitis in mice: protective effects of glucagon. **Gastroenterology**, vol. 76, p. 529-34, 1979.

MCCUTCHEON, A.D. **Gut**, vol.9, p. 296-310, 1968 apud NEVALAINEN, T.J.; SEPPÄ,A., 1975, p. 521-7.

MCKAY, C.J.; IMRIE, C.W.; BAXTER, J.N. Somatostatin and somatostatin analogues - are they indicated in the management of acute pancreatitis? **Gut**, vol. 34, p. 1622-6, 1993.

MOREAU, J.P.; DEFEUDIS, F.V. Pharmacological studies of somatostatin and somatostatin-analogues: therapeutic advances and perspectives. **Life Sci.**, vol. 40, p. 419-37, 1987.

MOYNIHAN,B. Acute pancreatitis. **Ann. Surg.**, vol. 81, p. 132, 1925 apud YEO, C.J.; CAMERON, J.L., 1991, p. 19-36.

MURAYAMA, K.M.; DREW, J.B.; JOEHL, R.J. Does somatostatin analogue prevent experimental acute pancreatitis? **Arch. Surg.**, vol. 125, p. 1570-2, 1990.

MURAYAMA, K.M.; DREW, J.B.; YOKOO, H.; JOEHL, R.J. Bile exclusion from the gut exacerbates acute pancreatitis caused by pancreatic duct obstruction in rats. **Pancreas**, vol. 6, p. 175-81, 1991.

NEOPTOLEMOS, J.P.; LONDON, N.J.; JAMES, D.; CARR-LOCKE, D.L.; BAILEY, I.A.; FOSSARD, D.P. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. **Lancet**, vol. 2, p. 979-83, 1988.

NEVALAINEN, T.J.; SÄPPÄ, A. Acute pancreatitis caused by closed duodenal loop in the rat. **Scand. J. Gastroenterol.**, vol. 10, p. 521-7, 1975.

NIEDERAU, C.; FERRELL, L.D.; GRENDALL, J.H. Caerulein-induced acute necrotizing pancreatitis in mice: protective effects of proglumide, benzotript and secretin. **Gastroenterology**, vol. 88, p. 1192-204, 1985.

NORMAN, J.G.; FRANZ, M.G.; FINK, G.S.; MESSINA, J.; FABRI, P.J.;

GOWER, W.R.; CAREY, L.C. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. **Ann. Surg.**, vol. 221, p. 625-34, 1995.

NWARIAKU, F.E.; TERRACINA, A.; MILESKI, W.J.; MINEI, J.P.;

CARRICO, C.J. Is octreotide beneficial following pancreatic injury? **Am. J. Surg.**, vol. 170, p. 582-5, 1995.

ODES, H.S.; NOVIS, B.N.; BARBEZAT, G.O.; BANK, S. Effect of

calcitonin on the serum amylase levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. **Digestion**, vol. 16, p. 180-4, 1977.

OPIE, E.L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis. **Bull. Johns**

Hopkins Hosp., vol. 12, p. 182, 1901 apud YEO, C.J.; CAMERON, J.L., 1991, p. 19-36.

OTSUKI, M.; TANI, S.; OKABAYASHI, Y.; FUJI, M.; NAKAMURA, T.;

FUJISAWA, T.; ITOH, H. Beneficial effects of the synthetic trypsin inhibitor camostate in cerulein-induced acute pancreatitis in rats. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 35, p. 242-50, 1990.

PARÉ, A. In: JOHNSON, T. **The works of that famous chirurgion**

Ambroise Paré. London, Mary Clark, 1678 apud RANSON, J.H.C.,
1982, p. 633-8.

PEDERZOLI, P.; BASSI, C.; VASENTINI, S.; CAMPEDELLI, A. A
randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic
complications in acute necrotizing pancreatitis with imipenem. **Surg.**
Gynecol. Obstet., vol. 176, p. 480-3, 1993.

PEDERZOLI, P.; BASSI, C.; FALCONI, M.; CAMBONI, M.G. Efficacy of
octreotide in the prevention of complications of elective pancreatic
surgery. **Br. J. Surg.**, vol. 81, p. 265-9, 1994.

RANSON, J.H.C.; RIFKIND, K.M.; ROSES, D.F.; FINK, S.D.; ENG, K.;
SPENCER, F.C. Prognosis signs and the role of operative management in
acute pancreatitis. **Surg. Gynecol. Obstet.**, vol. 139, p. 69-81, 1974.

RANSON, J.H.C. Etiological and prognostic factors in human acute
pancreatitis: a review. **Am. J. Gastroenterol.**, vol. 77, p. 633-8, 1982.

RAPTIS, S.A.; LADAS, S.D. Therapy of acute pancreatitis with
somatostatin. **Scand. J. Gastroenterol.**, vol. 29, p. 34-8. 1994.
Supplement 207.

- RATTNER, D.W.; LENGERMATE, D.A.; LEE, M.J.; MUELLER, P.R.;
WARSHAW, A.L. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic
necrosis is beneficial irrespective of infection. **Am. J. Surg.**, vol. 163, p.
105-10, 1992.
- REICHLIN, S. Somatostatin. **N. Engl. J. Med.**, vol. 309, p. 1495-1, 1983a.
- REICHLIN, S. Somatostatin. **N. Engl. J. Med.**, vol. 309, p. 1556-63,
1983b.
- RENNER, I.G.; SAVAGE, W.T.; PANTOJA, J.L.; RENNER, V.J. Death
due to acute pancreatitis: a retrospective analysis of 405 autopsy cases.
Dig. Dis. Sci., vol. 30, p. 1005-18, 1985.
- REUBI, J.C.; KVOLS, L.; KRENNING, E.; LAMBERTS, S.W.J.
Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue.
Metabolism, vol. 39, n. 9, p. 78-81, 1990. Supplement 2.
- ROS, E.; NAVARRO, S.; BRU, C.; GARCIA-PUGES, A.;
VALDERRAMA, R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute
pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or

- ursodeoxycholic acid therapy. **Gastroenterology**, vol. 101, p. 1701-9, 1991.
- SAMUEL, I.; TORIUMI, Y.; YOKOO, H.; WILCOCKSON, D.P.; TROUT, J.J.; JOEHL, R.J. Ligation-induced acute pancreatitis in rats and opossumus: a comparative morphologic study of the early phase. **J. Surg. Res.**, vol. 57, p. 299-311, 1994.
- SANFEY, H.; BULKLEY, G.B.; CAMERON, J.L. The pathogenesis of acute pancreatitis: the source and role of oxygen-derived free radicals in three different experimental models. **Ann. Surg.**, vol. 201, p. 633-9, 1985.
- SEMLACHER, E.A.; CHAN-YAN, C. Acute pancreatitis presenting with visual disturbance. **Am. J. Gastroenterol.**, vol. 88, p. 756-8, 1993.
- SENN, N. **The surgery of the Pancreas**. Philadelphia, W. J. Dorman, 1886. p. 71-107 apud YEO, C.J.; CAMERON, J.L., 1991, p. 19-36.
- SHIBAYAMA, Y. Pancreatic venous stasis and endotoxaemia as aetiologic factors in acute haemorrhagic pancreatitis. **J. Pathol.**, vol. 152, p. 177-82, 1987.

SIEGEL, S. **Estatística não-paramétrica para as Ciências do**

Comportamento. Tradução de Alfredo Alves de Farias. São Paulo, McGraw-Hill, 1975.

SIMPSON, W.G.; SCHWARTZ, R.W.; STRODEL, W.E. Splenic vein thrombosis. **South Med. J.**, vol. 83, p. 417-21, 1990.

STEINBERG, W.; TENNER, S. Acute pancreatitis. **N. Engl. J. Med.**, vol. 330, p. 1198-210, 1994.

SUNG, J.J.Y.; CHUNG, S.C.S.; YUNG, M.Y.; LAI, C.W.; LAU, J.Y.W.; LEE, Y.T.; LEUNG, V.K.S.; LI, M.K.K.; LI, A.K.C. Prospective randomised study of effect of octreotide on rebleeding from oesophageal varices after endoscopic ligation. **Lancet**, vol. 346, p. 1666-9, 1995.

SYMMERS, W.S.C. Acute alcoholic pancreatitis. **Dublin J. Med. Sci.**, vol. 143, p. 244-7, 1917 apud STEINBERG, W.; TENNER, S., 1994, p. 1198-210.

TANI, S.; ITOH, H.; OKABAYASHI, Y.; NAKAMURA, T.; FUJI, M.; FUJISAWA, T.; KOIDE, M.; OTSUKI, M. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 35, p. 367-74, 1990.

TANI, S.; ITOH, H.; KOIDE, M.; OKABAYASHI, Y.; OTSUKI, M.

Involvement of endogenous cholecystokinin in the development of acute pancreatitis induced by closed duodenal loop. **Pancreas**, vol. 8, p. 109-15, 1993.

TENNER, S.M.; VAN DAM, J. The use of long-acting somatostatin

analogue (octreotide) for prophylaxis of acute pancreatitis after endoscopic sphincterotomy [Letter]. **Endoscopy**, vol. 42, p. 497-8, 1995.

TORIUMI, Y.; SAMUEL, I.; WILCOCKSON, D.P.; TURKELSON, C.M.;

SOLOMON, T.E.; JOEHL, R.J. Octreotide and cholecystokinin antagonist reduce edema in obstruction-induced acute pancreatitis. **J. Lab. Clin. Med.**, vol. 122, p. 450-4, 1993.

TULASSAY, Z.; PAPP, J. The effect of long-acting somatostatin analogue

on enzyme changes after endoscopic pancreatography. **Gastrointest. Endosc.**, vol. 37, p. 48-50, 1991.

TULASSAY, Z.; KISFALVI, K.; PAPP, M. The effect of the long-acting

somatostatin analogue octreotide on caerulein-induced pancreatic injuries in rats. **Z. Gastroenterol.**, vol. 33, p. 99-102, 1995.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de medicina. Serviço de biblioteca e documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** São Paulo, 1991.

VAN OOIJEN, B.; TINGA, C.J.; KORT, W.J.; ZIJLSTRA, F.J.; LAMBERTS, S.W.J.; WILSON, J.H.P. Effects of long-acting somatostatin analog (SMS 201-995) on eicosanoid synthesis and survival in rats with acute necrotizing pancreatitis. **Dig. Dis. Sci.**, vol. 37, p. 1434-40, 1992.

WILLIAMS, S.T.; WOLTERING, E.A.; O'DORISIO, T.M.; FLETCHER, W.S. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function. **Am. J. Surg.**, vol. 157, p. 459-62, 1989.

WILSON, C.; MCARDLE, C.S.; CARTER, D.C.; IMRIE, C.W. Surgical treatment of acute necrotizing pancreatitis. **Br. J. Surg.**, vol. 75, p. 1119-23, 1988a.

WILSON, C.; IMRIE, C.W.; CARTER, D.C. Fatal acute pancreatitis. **Gut**, vol. 29, p. 782-8, 1988b.

WILSON, C.; HEADS, A.; SHENKIN, A.; IMRIE, C.W. C-reactive protein, antiproteases and complement factors as objective markers of severity in acute pancreatitis. **Br. J. Surg.**, vol. 76, p. 177-81, 1989.

WILSON, C.; HEATH, D.I.; IMRIE, C.W. Prediction of outcome in acute pancreatitis: a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. **Br. J. Surg.**, vol. 77, p. 1260-4, 1990.

YEO, C.J.; CAMERON, J.L. Acute pancreatitis. In: ZUIDEMA, G.D., ed. **Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract**. 3. ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1991. p. 19-36.

ZAR, J. **Biostatistical Analysis**. 2. ed. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1984.

ZHU, Z.H.; HOLT, S.; EL-LBISHI, M.S.; GRADY, T.; TAYLOR, T.V.; POWERS, R.E. A somatostatin analogue is protective against retrograde bile salt-induced pancreatitis in the rat. **Pancreas**, vol. 6, p. 609-13, 1991.

ZIEGLER, D.W.; LONG, J.A.; PHILIPPART, A.I.; KLEIN, M.D. Pancreatitis in childhood. **Ann. Surg.**, vol. 207, p. 257-61, 1988.

ABSTRACT

The octreotide, a long-acting synthetic somatostatin analog, was evaluated in the prevention and treatment of experimental acute pancreatitis induced by the closed duodenal loop technique. Forty male Wistar rats, with 361g of medium weight, were divided into four groups. In the non-treated (U), treated (I), and prophylactic (Z) groups, acute pancreatitis was induced by the closed duodenal loop technique, while in the control group (L), the surgical procedure was simulated (sham operation). The animals of the treatment group (I) received 2 μ g/kg of octreotide 6 hours after the surgical procedure, while the animals of the prophylactic group (Z) received the same dose of this drug 1 hour before and 6 hours after the induction of acute pancreatitis. The pancreas weight, the serum amylase and lipase levels and the histologic score of acute pancreatitis was significantly higher in the non-treated group (U) compared to the control group (L) ($p < 0,05$), demonstrating that the experimental model used induced acute pancreatitis. In the treatment group (I), the octreotide reduced the pancreas weight and the serum amylase levels ($p < 0,05$), but did not alter the serum lipase level and the histologic score of acute pancreatitis ($p > 0,05$). In the prophylactic group (Z), the octreotide significantly reduced the pancreas weight, the serum amylase level and the histologic score ($p < 0,05$). These results indicate that the octreotide is effective in the prevention of acute pancreatitis induced by the closed duodenal loop technique in rats.