

# Ação do *tacrolimus* na pancreatite aguda experimental induzida pela arginina

## *Action of tacrolimus in arginine induced experimental acute pancreatitis*

MARLUS MOREIRA<sup>1</sup>; JORGE EDUARDO FOUTO MATIAS ACBC-PR<sup>2</sup>; CARLOS JOSÉ FRANCO DE SOUZA, ACBC-PR<sup>3</sup>; JOÃO EDUARDO LEAL NICOLUZZI TCBC-PR<sup>3</sup>; PEDRO ERNESTO CARON TCBC-PR<sup>3</sup>; JOÃO CARLOS DOMINGUES REPKA<sup>4</sup>

### R E S U M O

**Objetivo:** verificar se o tacrolimus administrado em ratos, em vigência de pancreatite induzida pela L-Arginina, interfere nos níveis séricos da amilase e glicose e no padrão histológico do parênquima pancreático. **Métodos:** quarenta ratos Wistar foram distribuídos em quatro grupos com 10 ratos cada. Grupo controle (C), grupo tacrolimus (T), grupo pancreatite (P) e grupo pancreatite-tacrolimus (PT). Foram avaliados os níveis séricos de amilase, glicose e tacrolimus e feitas avaliações histológicas do pâncreas. A indução de pancreatite foi feita pela inoculação de L-Arginina na dose de 500mg/100g de peso corporal por via intraperitoneal e o tratamento com tacrolimus na dose de 11g/kg por via subcutânea durante quatro dias. **Resultados:** a amilase estava mais elevada ( $p=0,0000$ ) nos grupos PT, T e P do que no grupo controle. A média do grupo PT foi maior ( $p=0,0009$ ) que a do grupo T, mas não diferiu ( $p=0,6802$ ) da média do grupo P. Entre os grupos P e T não houve diferença ( $p=0,2568$ ). Não houve diferença nas médias de glicemia entre os grupos ( $p=0,4920$ ) e os níveis séricos de tacrolimus foram similares nos grupos PT e T ( $p=0,7112$ ). Não ocorreram alterações histológicas nos grupos T e C e não ocorreu hemorragia no pâncreas dos ratos dos grupos P e PT. No grupo P, em 30% não se observou edema, em 20% observou-se a forma leve e em 50%, a moderada; quanto à infiltração inflamatória, em 80% moderada e em 20% não ocorreu, e a atrofia do parênquima foi de 60% moderada e 40% acentuada. No grupo PT, houve ocorrência de edema, infiltração inflamatória e atrofia do pâncreas em todos os ratos. **Conclusão:** o tratamento pelo tacrolimus induziu aumento nos níveis séricos de amilase em ratos normais, não alterou a glicemia nem o padrão histológico do parênquima pancreático. Na vigência de pancreatite induzida pela L-Arginina o tacrolimus induziu edema, infiltração inflamatória e atrofia com maior gravidade no parênquima pancreático.

**Descritores:** Imunossupressores. Tacrolimo. Pancreatite. Arginina. Amilase. Glicemia. Doença/patologia. Experimentação animal. Ratos.

### INTRODUÇÃO

A melhoria nos resultados dos transplantes de órgãos sólidos, demonstrada pelo aumento nas sobrevidas do enxerto e do paciente, se deve primordialmente ao aprimoramento na técnica cirúrgica, ao progresso nas técnicas imunológicas para seleção de doadores, à eficácia das soluções para preservação de órgãos e às novas drogas imunossupressoras<sup>1</sup>.

Entre essas drogas destaca-se o tacrolimus, que tem uma estrutura macrolídica originalmente isolada da cultura de *Streptomyces tsukubaensis*<sup>2</sup>. Seu efeito imunossupressor é mediado pela sua ligação a uma proteína citosólica (FKBP12) responsável pela sua acumulação intracelular. O complexo FKBP12-tacrolimus liga-se de forma específica e competitiva à calcineurina, com

consequentes inibições, cálcio dependentes, da transdução da ativação dos linfócitos T citotóxicos e da proliferação de linfócitos B. Inibe ainda as transcrições de distintos genes de linfoquinas, como o interferon gama e a expressão dos receptores da interleuquina-2, culminado assim com um quadro de imunossupressão<sup>3</sup>.

O uso contínuo de drogas imunossupressoras requer monitorizações sanguíneas regulares, para executar ajustes individuais e manter níveis sanguíneos estáveis que sejam suficientes para prevenir a rejeição, mas ao mesmo tempo, abaixo do limiar tóxico, para evitar os efeitos adversos<sup>4</sup>. Os principais efeitos adversos observados no tratamento com tacrolimus são: tremores, cefaléia, diarreia, hipertensão, náusea, diarreia e disfunção renal, que podem ser controlados com a diminuição da dose<sup>5</sup>.

Trabalho apresentado ao programa de pós-graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná (UFPR), como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

1. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Universidade Federal do Paraná - UFPR (Curitiba - PR - BR); 2. Professor do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Paraná - UFPR (Curitiba - PR - BR); 3. Serviço de Cirurgia Geral e Transplantes do Hospital Angelina Caron (Campina Grande do Sul - PR - BR); 4. Coordenação de Ensino e Pesquisa do Hospital Angelina Caron (Campina Grande do Sul - PR - BR).

Pouco conhecida e, ainda de caráter hipotético, é a ocorrência de pancreatite aguda (PA) associada ao seu uso crônico do tacrolimus<sup>6,7,8</sup>. A PA é uma doença provocada por múltiplas etiologias que apresentam um fenômeno comum central, a ativação intraparenquimatosa das enzimas pancreáticas, que induzem um processo de autodigestão manifestado por edema, hemorragia e até necrose pancreática ou peripancreática, acompanhado de repercussões sistêmicas com comprometimento de múltiplos órgãos e sistemas e, em alguns casos, óbito<sup>9</sup>. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos que condicionam esse fenômeno não estão ainda completamente esclarecidos. Sabe-se que doses excessivas de aminoácidos básicos, tais como a arginina, causam lesões ao pâncreas de ratos<sup>10,11</sup>.

Devido ao elevado metabolismo protéico nas células acinares pancreáticas, é provável que essas células sejam o primeiro alvo do excesso de arginina, resultando em degeneração, atrofia ou necrose com severos danos mitocondriais e redução no suprimento energético celular<sup>12</sup>. Modelos experimentais de pancreatites têm contribuído para o entendimento da fisiopatologia e biologia celular desta doença, porém, para a melhor interpretação de resultados experimentais deve ser sempre considerado que a patogênese da doença em humanos pode diferir da forma de indução do modelo animal<sup>13</sup>.

A respeito da ocorrência de pancreatite aguda com o uso do tacrolimus não há consenso<sup>7,8,14,15</sup>. A sua possível toxicidade pancreática, não é considerada um efeito colateral do tratamento imunossupressivo, porém a incidência desses problemas é alta entre os pacientes submetidos ao transplante desse órgão. Não dispõem-se de antecedentes para apontar esse fármaco como desencadeante do processo, uma vez que o órgão alvo passa por intensa manipulação e isquemia durante o transplante.

Este estudo tem por objetivo verificar se o tacrolimus administrado em ratos, em vigência de pancreatite induzida pela L-Arginina, interfere nos níveis séricos de amilase e glicose e no padrão histológico do parênquima pancreático.

## MÉTODOS

### Caracterização da amostra

Utilizaram-se no experimento 40 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*, *Rodentia Mammalia*), não isogênicos, pesando  $282,4 \pm 12,6$ g, obtidos do biotério da Universidade Federal do Paraná. Os ratos foram mantidos em grupos de cinco, em caixas de polipropileno, adequadas para a espécie. Foram mantidos em ambiente específico, com temperatura e umidade controladas sob ciclos de iluminação, automaticamente regulados a cada 12 horas. Receberam ração específica para a espécie (NUVILAB, NUVITAL<sup>®</sup>) e água *ad libitum*. Seguiram-se os Princípios Éticos na Experimentação Animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA)<sup>16</sup>, e a Nomina Anatômica de Walker<sup>17</sup>. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Animais do Hospital Angelina Caron, conforme protocolo 023/08.

### Delineamento experimental

Separou-se a amostra em quatro grupos (Tabela 1).

### Indução de pancreatite pela arginina

A pancreatite foi induzida através da inoculação intraperitoneal de solução de L-Arginina (Merck<sup>®</sup> artigo 1.01542) com os ratos sob sedação inalatória com halotano (Tanohalo<sup>®</sup> Cristália). A solução foi preparada a 20% (p/v) em tampão fosfatos pH 6,8 e inoculada por via intraperitoneal na dose de 500mg/100g de peso, para os grupos P e PT. Os grupos C e T receberam solução tampão fosfatos pH 6,8, em dose proporcional ao peso, pela mesma via de inoculação dos demais grupos<sup>18,19,20</sup>.

### Tratamento pelo tacrolimus

Foi utilizado o produto Prograf<sup>®</sup> (Janssen-Cilag/Fugisawa), sob a forma de injetável com 5mg/ml de tacrolimus. A dose utilizada foi a de 11g/kg de peso e a solução foi preparada a partir de diluições em solução tampão fosfatos pH 6,8. Os ratos dos grupos T e PT receberam este tratamento durante quatro dias a partir do dia da

**Tabela 1** - Demonstrativo dos grupos de ratos do estudo.

Grupos		N	Objetivos
Controle	C	10	Estabelecer os valores de referência para as dosagens séricas de amilase e glicose e avaliações histológicas do pâncreas de ratos normais.
Tacrolimus	T	10	Verificar a ocorrência das alterações séricas de amilase e glicose e avaliações histológicas do pâncreas de ratos sob tratamento pelo tacrolimus.
Pancreatite	P	10	Verificar a ocorrência das alterações séricas de amilase e glicose e avaliações histológicas do pâncreas de ratos sob indução de pancreatite pela L-Arginina.
Pancreatite e Tacrolimus	PT	10	Verificar a ocorrência das alterações séricas de amilase e glicose e avaliações histológicas do pâncreas de ratos sob indução de pancreatite pela L-Arginina e tratamento pelo tacrolimus.

indução de pancreatite, por via subcutânea, e os ratos dos grupos C e P foram tratados com solução tampão fosfatos pH 6,8, em dose proporcional ao peso, também por via subcutânea.

### Coleta de amostras e análises laboratoriais

Ao quarto dia de evolução, os ratos foram anestesiados por inalação com halotano em circuito fechado e submetidos à punção cardíaca transtorácica. Foram coletados volumes de sangue suficientes para a indução de parada cardiorrespiratória. Após a separação do soro, as amostras foram destinadas para as dosagens de tacrolimus, amilase e glicose. Seguida a evidência da morte dos ratos foram procedidas laparotomias e ressecções do pâncreas para avaliações histopatológicas.

### Dosagens de amilase e glicose

Foram efetuadas em equipamento automatizado – Sistema COBAS – MIRA “S”, com reativos específicos, seguindo as orientações do fabricante e incluídos padrões positivos e negativos<sup>21</sup>.

### Dosagem de tacrolimus

Empregou-se o ensaio IMx Tacrolimus II (ABBOT csc 0800-11-90-99), que baseia-se na metodologia imunoenzimática de micropartículas (MEIA). Os resultados serão expressados em ng/ml<sup>22</sup>.

### Avaliações histopatológicas

O pâncreas retirado era fixado em formaldeído a 10%, pelo período mínimo de 48 horas, e secções foram feitas através do longo eixo da glândula, coradas com hematoxilina-eosina e examinados por microscopia óptica. Todos os cortes histológicos foram examinados sem o conhecimento do grupo e período em análise. Foram considerados os seguintes padrões histológicos: edema, infiltração inflamatória, hemorragia e necrose parenquimatosa. O padrão histológico (Tabela 2) foi definido de acordo com a presença e predominância das alterações microscópicas<sup>19,23</sup>.

### Análise estatística

Foram aplicados os métodos estatísticos de ANOVA e T-Student e adotado o nível de significância de  $p \leq 0,05$ . Durante a indução da pancreatite, no grupo arginina ocorreram dois óbitos, ficando a amostra deste grupo com  $n=8$ . Com o objetivo de avaliar a existência ou não de diferença nos níveis séricos de amilase, glicose e tacrolimus entre os grupos C, T, P e PT, testou-se a hipótese nula de que o nível médio de amilase nos grupos seria igual à média do grupo C versus a hipótese alternativa de que estes níveis fossem diferentes.

## RESULTADOS

### Dosagens de amilase

Conforme vemos na figura 1, a amilase dos ratos foi significativamente elevada ( $p=0,0000$ ) nos grupos PT ( $2.788,1 \pm 531,1$  U/L), T ( $2.009,7 \pm 310,8$  U/L) e P ( $2577,5 \pm 1501,5$  U/L) quando comparada ao grupo controle ( $1.000,0 \pm 87,14$  U/L). A média do grupo PT foi significativamente maior ( $p=0,0009$ ) que a média do grupo T, mas não diferiu ( $p=0,6802$ ) da média do grupo P. Entre os grupos P e T não houve diferença significativa ( $p=0,2568$ ).

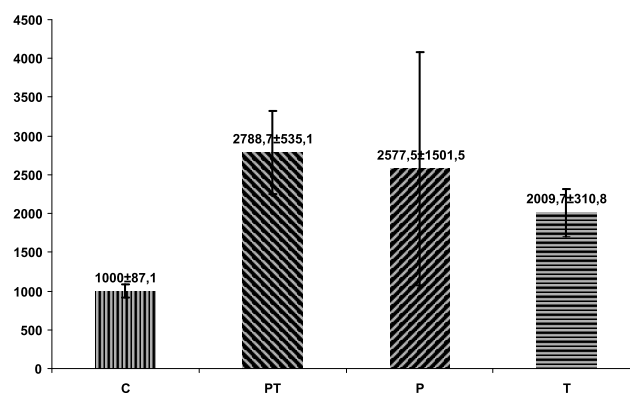


Figura 1 - Demonstrativo das médias e desvios-padrão das dosagens de amilase (unidade/litro).

Tabela 2 - Critérios histológicos para a avaliação da pancreatite.

Achados Histológicos	Classificação				
Atrofia	Ausente	Leve	Moderada	acentuada	
Edema	Ausente	Leve	Moderada	acentuada	
Infiltração inflamatória	Ausente	Leve	Moderada	acentuada	
População Inflamatória	Neutrófilos	Ausente	Leve	Moderada	acentuada
	Macrófagos				
	Linfócitos				
	Mista				
Hemorragia	Ausente	Leve	Moderada	acentuada	
Necrose	Ausente	Leve	Moderada	acentuada	

### Dosagens de glicose

A glicemia foi similar em todos os grupos ( $p=0,4920$ ) e, quando comparados ao grupo controle, os grupos P, PT e T também não demonstraram diferença significativa, conforme demonstrado na figura 2.

### Níveis de tacrolimus

Os níveis séricos de tacrolimus dos ratos foi similar nos grupos PT e T ( $p=0,7112$ ), conforme demonstrado na figura 3.

### Exames histológicos

Não foram verificadas alterações histológicas nos grupos Tacrolimus e Controle e não ocorreu hemorragia no parênquima pancreático dos ratos dos grupos Pancreatite e Pancreatite-Tacrolimus. Conforme demonstrado na figura 4, no grupo Pancreatite, em 30% não se observou edema, e em 20% ocorreu edema de forma leve e em 50%, de forma moderada; quanto à infiltração inflamatória, ocorreu em 80% da forma moderada e em 20% não ocorreu, e a atrofia do parênquima foi de 60% de forma moderada e 40% severa. No grupo Pancreatite-Tacrolimus, houve ocorrência de edema, infiltração inflamatória e atrofia do parênquima pancreático em todos os ratos, sendo o edema moderado em 60%, acentuado em 40%, o infiltrado inflamatório em 90% ocorreu de forma moderada e em 10% de forma acentuada; e a atrofia do parênquima pancreático em 30% de forma moderada e em 70% de forma acentuada.

## DISCUSSÃO

O modelo experimental do presente estudo baseou-se nos experimentos anteriores que descreveram uma nova forma de induzir pancreatite aguda necrotizante em ratos, através de uma única injeção intraperitoneal de arginina, na concentração de 500mg/100g de peso corpóreo<sup>18,19</sup>. Durante o estudo piloto deste trabalho foi observado que a inoculação da dose total indicada pelos autores causava morte imediata de todos os animais e ao serem necropsiados observou-se a ocorrência generalizada de trombose mesentérica. Por este motivo, a dose proposta foi fracionada em duas de 250mg/100g com intervalo de trinta minutos.

Este modelo não invasivo mostrou-se de fácil reprodução e acessível quando comparado aos modelos experimentais invasivos de pancreatite aguda<sup>20</sup>. O modelo experimental ora empregado apresenta como características básicas a elevação dos níveis séricos de amilase nas primeiras 24 horas com retorno aos níveis normais até o sétimo dia, não induz alterações nos níveis glicêmicos e as modificações histopatológicas do parênquima pancreático (edema e necrose); e são mais graves no período compreendido entre 72 e 96 horas de evolução<sup>23</sup>. Conforme ob-

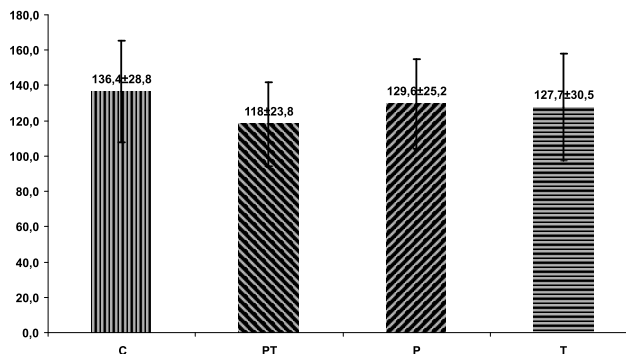


Figura 2 - Demonstrativo das médias e desvios-padrão das dosagens de glicemia (mg/dl).

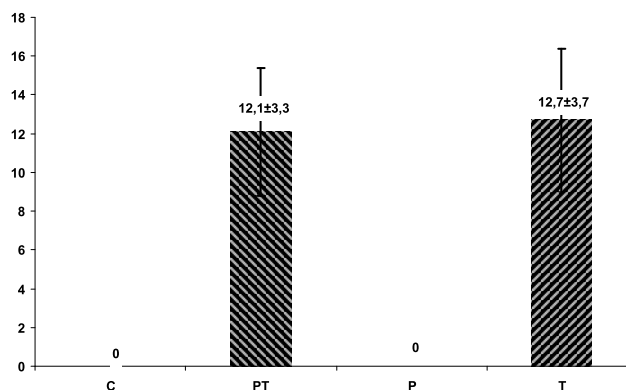


Figura 3 - Demonstrativo das médias e desvios-padrão das dosagens de tacrolimus (ng/ml).

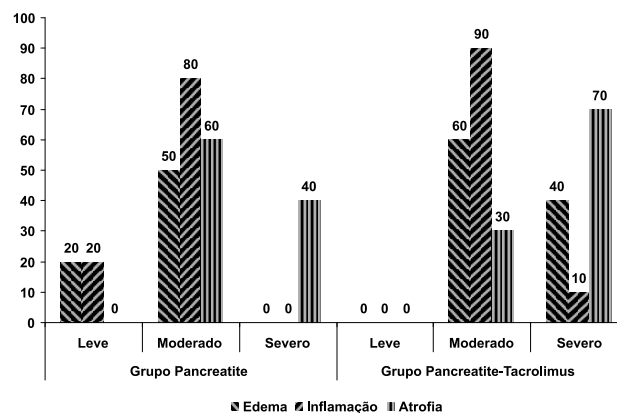


Figura 4 - Demonstrativo das porcentagens de ocorrência e das classificações dos critérios histológicos para a avaliação da pancreatite.

servado na figura 2, a inoculação de L-Arginina não altera a função endócrina do pâncreas, pois os níveis séricos de glicose mantiveram-se nos grupos P, PT e T similares aos níveis do grupo C. Por esse motivo, optou-se, no presente estudo, pela coleta de amostras nas 96 horas de evolução (quarto dia), para coincidir com o momento de ocorrência de alterações histopatológicas pancreáticas mais graves, propiciando tempo para a ação do tacrolimus que foi administrado diariamente durante os quatro dias de avaliação.

Conforme demonstrado na figura 3, os grupos T e PT, que receberam tratamento com tacrolimus, demonstraram níveis séricos similares, o que comprova o procedimento e demonstra a biodisponibilidade da droga. Sabe-se que o aumento dos níveis séricos da amilase não se correlaciona com a gravidade da pancreatite aguda e também com as alterações histológicas observadas no pâncreas<sup>23,24</sup>. Neste estudo, conforme demonstrado na figura 1, os níveis de amilase sérica permaneceram normais nos animais do grupo C ( $1000 \pm 87,1$  U/L), mas elevaram-se significativamente nos animais do grupo P ( $2577,5 \pm 1501,5$  U/L) e grupo PT ( $2788,7 \pm 531,1$  U/L) que receberam injeção de L-arginina ( $p=0,0000$ ). Destaca-se a média de amilase observada nos ratos do grupo T, que receberam o tratamento com tacrolimus ( $2009,7 \pm 310,8$  U/L), que também foi significativamente maior que o grupo C ( $p=0,0000$ ). Apesar ter sido documentada a eficácia do tacrolimus na supressão da pancreatite crônica em ratos Wistar da variante Bonn/Kobori<sup>25</sup>, esses resultados não podem ser comparados aos do presente estudo por terem sido obtidos em um modelo animal distinto, cujo mecanismo autoimune é de evolução crônica e indutor de fibrose do parênquima pancreático. Nesse contexto fisiopatológico, uma droga imunossupressiva, como o tacrolimus terá efeitos sobre o mecanismo autoimune, o que justifica aqueles resultados. Ainda em relação aos resultados das dosagens de amilase do presente estudo, verifica-se que efetivamente o tratamento com tacrolimus, por quatro dias, na dose de 1mg/kg induziu aumento sérico da enzima, porém demonstrou efeito protetor contra a ação da arginina, pois os resultados dos grupos T ( $2009,7 \pm 310,8$  U/L) são significativamente menores que os do grupo PT ( $2577,5 \pm 1501,5$  U/L). A justificativa para esses resultados pode ser embasada no fato de que o tacrolimus em doses

terapêuticas pode aumentar a secreção de enzimas pancreáticas, com efeito deteriorante no órgão, culminando com pancreatite aguda quando o pâncreas é estimulado<sup>24,25</sup>.

Sabe-se que o pâncreas é considerado o tecido que possui mais elevado nível de síntese proteica. Há razões para aceitar-se que células acinares danificadas, mas ainda viáveis, possam causar maior e mais duradoura elevação da amilase sérica do que das células necróticas, incapazes de manterem a produção de enzimas<sup>26,27</sup>.

Através dos resultados obtidos nas análises histológicas do presente estudo, pode-se afirmar que o tacrolimus, quando inoculado em ratos normais, não alterou a arquitetura histológica pancreática (grupo T), sendo esses resultados compatíveis com outro estudo<sup>28</sup>.

Não ocorreu hemorragia no parênquima pancreático dos ratos dos grupos Pancreatite e Pancreatite-Tacrolimus, porém, quanto aos demais critérios de avaliação histológica, houve diferença entre esses grupos, pois no grupo Pancreatite-Tacrolimus a ocorrência de edema, infiltração inflamatória e atrofia do parênquima pancreático foi mais grave que no grupo Pancreatite, conforme demonstrado na figura 4. Poucos relatos informam alterações histológicas pancreáticas causadas pelo tacrolimus sendo descritas as ocorrências de vacuolização citoplasmática e a picnose nuclear como causa de degeneração necrótica das células acinares<sup>28</sup>.

O tratamento pelo tacrolimus induziu aumento significativo nos níveis séricos de amilase em ratos normais e não alterou a glicemia e o padrão histológico do parênquima pancreático. Na vigência de pancreatite induzida pela L-Arginina o tacrolimus induziu edema, infiltração inflamatória e atrofia mais severos no parênquima pancreático.

## A B S T R A C T

**Objective:** To determine whether tacrolimus administered to rats, in the presence of pancreatitis induced by L-Arginine, interferes with the serum levels of amylase and glucose and the histological pattern of the pancreatic parenchyma. **Methods:** Forty Wistar rats were divided into four groups with 10 rats each: control group (C), tacrolimus group (T), pancreatitis group (P) and pancreatitis-tacrolimus group (PT). We evaluated serum levels of amylase, glucose, and tacrolimus and made histological assessments of the pancreas. Induction of pancreatitis was made by inoculation of L-Arginine at a dose of 500mg/100g body weight intraperitoneally, and tacrolimus treatment at a dose of 1mg/kg subcutaneously for four days. **Results:** Serum amylase was higher ( $p = 0.0000$ ) in groups PT, P and T than in the control group. The PT group mean was higher ( $p = 0.0009$ ) than in the T group, but did not differ ( $p = 0.6802$ ) from the average of the P group. There was no difference between groups P and T ( $p = 0.2568$ ). Neither in mean blood glucose between the groups ( $p = 0.4920$ ); serum levels of tacrolimus were similar in PT and T groups ( $p = 0.7112$ ). There were no histological changes in groups T and C and no hemorrhage in the pancreas of rats in groups P and PT. In group P, there was no edema in 30%, mild edema in 20% and in 50%, moderate; as for inflammatory infiltration, it was moderate in 80% and absent in 20%, and atrophy of the parenchyma was moderate in 60% and severe in 40%. In the PT group, there was edema, inflammatory infiltration or atrophy in the pancreas in all rats. **Conclusion:** Treatment with Tacrolimus induced an increase in serum amylase in normal mice, but did not affect blood glucose or the histological pattern of the pancreatic parenchyma. In the presence of pancreatitis induced by L-Arginine tacrolimus induced edema, inflammatory infiltration and more severe atrophy in the pancreatic parenchyma.

**Key words:** Immunosuppressive agents. Tacrolimus. Pancreatitis. Arginine. Amylases. Blood glucose. Disease/pathology. Animal experimentation. Rats.



## REFERÊNCIAS

- Nicoluzzi J, Silveira F, Porto F, Macri M. One hundred pancreas transplants performed in a Brazilian institution. *Transplant Proc* 2009; 41(10):4270-3.
- Kino T, Hatanaka H, Miyata S, Inamura N, Nishiyama M, Yajima T, et al. FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a *Streptomyces*. II. Immunosuppressive effect of FK-506 in vitro. *J Antibiot* 1987; 40(9):1256-65.
- Jordan ML, Shapiro R, Fung J, Tzakis A, Todo S, Kusne S, et al. Initial studies of FK506 in renal transplantation. *Cleve Clin J Med* 1991; 58(5):444-6.
- Macleod AM, Thomson AW. FK 506: an immunosuppressant for the 1990s? *Lancet* 1991; 337(8732):25-7.
- Verleden GM, Besse T, Maes B. Successful conversion from cyclosporine to tacrolimus for gastric motor dysfunction in a lung transplant recipient. *Transplantation* 2002; 73(12):1974-6.
- Nieto Y, Russ P, Everson G, Bearman SI, Cagnoni PJ, Jones RB, et al. Acute pancreatitis during immunosuppression with tacrolimus following an allogeneic umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26(1):109-11.
- Sastry J, Young S, Shaw PJ. Acute pancreatitis due to tacrolimus in a case of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33(8):867-8.
- Ogunseinde BA, Wimmers E, Washington B, Iyob M, Cropper T, Callender CO. A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant. *Transplantation* 2003; 76(2):448.
- Ohara K, Billington R, James RW, Dean GA, Nishiyama M, Noguchi H. Toxicologic evaluation of FK 506. *Transplant Proc* 1990; 22(1):83-6.
- Hegyi P, Rakonczay Z Jr, Sári R, Góg C, Lonovics J, Takács T, et al. L-arginine-induced experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10(14):2003-9.
- Kishino Y, Kawamura S. Pancreatic damage induced by injecting a large dose of arginine. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1984; 47(2):147-55.
- Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(3):377-86.
- Husain SZ, Grant WM, Gorelick FS, Nathanson MH, Shah AU. Caerulein-induced intracellular pancreatic zymogen activation is dependent on calcineurin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(6):G1594-9.
- Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993; 46(4):746-94.
- Loss M, Winkler M, Schneider A, Brinkmann C, Manns M, Ringe B, Pichlmayr R. Influence of long-term cyclosporine or FK 506 therapy on glucose and lipid metabolism in stable liver graft recipients. *Transplant Proc* 1995; 27(1):1136-9.
- Sociedade Brasileira de Ciência de Animais de Laboratório (SBCAL) – COBEA. Bem-estar em Animais de Laboratório [online]. Acessado em 08 de fevereiro de 2011. Disponível em: [http://www.cobea.org.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=64%3Abem-estar-em-animais-de-laboratorio&catid=44&Itemid=69](http://www.cobea.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=64%3Abem-estar-em-animais-de-laboratorio&catid=44&Itemid=69).
- Walker WF, Homberger DG. Digestive and Respiratory Systems. In: Walker WF, Homberger DG. *Anatomy and Dissection of the Rat*. 3ª ed. New York: WH Freeman; 1997; p.37-48.
- Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effect of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984; 114(3):467-71.
- Tani S, Itoh H, Okabayashi Y, Nakamura T, Fujii M, Fujisawa T, et al. New model of acute necrotizing pancreatitis induced by excessive doses of arginine in rats. *Dig Dis Sci* 1990; 35(3):367-74.
- Banerjee AK, Galloway SW, Kingsnorth AN. Experimental models of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1994; 81(8):1096-103.
- Markin RS. Automação do laboratório clínico. In: Henry JB. *Diagnósticos clínicos e tratamentos por métodos laboratoriais*. 20ª ed. São Paulo: Manole. 2008. p. 91-123.
- Winkler M, Wonigeit K, Undre N, Ringe B, Oldhafer K, Christians U, et al. Comparison of plasma vs whole blood as matrix for FK 506 drug level monitoring. *Transplant Proc* 1995; 27(1):822-5.
- Ramos Jr O, Leitão OR, Repka JCD, Barros SGS. Pancreatite aguda experimental induzida pela L-arginina: avaliação histológica e bioquímica. *Arq Gastroenterol* 2005; 42(1):55-9.
- Dubick MA, Mar G, Mayer AD, Majumdar AP, McMahon MJ, Geokas MC. Digestive enzymes and protease inhibitors in plasma from patients with acute pancreatitis. *Pancreas* 1987; 2(2):187-94.
- Yamada T, Hashimoto T, Sogawa M, Kobayashi S, Kaneda K, Nakamura S, et al. Role of T cells in development of chronic pancreatitis in male Wistar Bonn/Kobori rats: effects of tacrolimus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281(6):G1397-404.
- Ito T, Kimura T, Furukawa M, Yamaguchi H, Goto M, Nakano I, et al. Protective effects of gabexate mesilate on acute pancreatitis induced by tacrolimus (FK-506) in rats in which the pancreas was stimulated by caerulein. *J Gastroenterol* 1994; 29(3):305-13.
- Gullick HD. Relation of the magnitude of blood enzyme elevation to severity of exocrine pancreatic disease. *Am J Dig Dis* 1973; 18(5):375-83.
- Echigo Y, Inoue K, Kogire M, Doi R, Higashide S, Sumi S, et al. Effects of cyclosporine and tacrolimus (FK 506) on acute pancreatitis in mice. *Arch Surg* 1995; 130(1):64-8.

Recebido em 18/07/2010

Aceito para publicação em 21/09/2010

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

### Como citar este artigo:

Moreira M, Matias JEF, Souza CJF, Nicoluzzi JEL, Caron PE, Repka JCD. Ação do tacrolimus na pancreatite aguda experimental induzida pela arginina. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2011; 38(4). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

### Endereço para correspondência:

João Carlos Domingues Repka

E-mail: [repka@hospitalcaron.com.br](mailto:repka@hospitalcaron.com.br)