

ARTIGOS ORIGINAIS



INFLUÊNCIA DO REGIME ALIMENTAR NA EVOLUÇÃO TARDIA DA PANCREATITE AGUDA. ESTUDO EXPERIMENTAL EM RATOS

Yara Gonzalez, Ana Maria de Mendonça Coelho, Rosely Antunes Patzina, Marcel Aufran Cesar Machado, Marcel Cerqueira Cesar Machado, Henrique Walter Pinotti e Agostinho Bettarello.

RHCFAP/2354

GONÇALEZ Y. e col. — Influência do regime alimentar na evolução tardia da pancreatite aguda. Estudo experimental em ratos. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo* 45(1): 3-9, 1990.

RESUMO: Com a finalidade de estudar o efeito de regimes dietéticos diversos sobre a recuperação das funções do pâncreas exócrino pós pancreatite aguda (PA), dois lotes de ratos submetidos, durante três semanas, a dietas isoprotéicas, diferindo apenas no teor de gordura (normo e hiperlipídica), foram distribuídos em grupos controles e com pancreatite aguda moderada, induzida com taurocolato de sódio a 1%. Amostras de sangue para dosagem de amilase sérica e fragmentos de tecido pancreático, para determinação de enzimas triptolíticos, amilase, proenzimas e nucleotídeos foram colhidos nos grupos controles e nos com pancreatite após um, quatro, sete e 15 dias da indução da doença. Os resultados foram comparados estatisticamente por ANOVA, entre grupos sob o mesmo regime alimentar e pelo teste "t" de Student, entre grupos correspondentes, sob regimes alimentares diversos ($p < 0.05$). Os autores verificaram que, nas condições experimentais utilizadas, a pancreatite agravou-se progressivamente até o quarto dia pós-PA, independentemente do regime alimentar prévio. A recuperação funcional do órgão manifestou-se a partir do sétimo dia pelo aumento de RNA/DNA, mas foi incompleta durante o período deste estudo. No décimo quinto dia pós-PA, ocorreu a normalização de parâmetros histológicos e bioquímicos, para os grupos com ambas as dietas. Os autores concluíram que, nas condições experimentais deste estudo, o agravamento da doença, traduzido pela capacidade de síntese do pâncreas exócrino, foi progressivo até o quarto dia e independeu do teor de gordura na dieta.

UNITERMOS: Pancreatite aguda. Dietas na pancreatite. Enzimas.

Os efeitos de regimes dietéticos sobre a mortalidade^{7, 9} e as alterações dos teores de enzimas do pâncreas na fase precoce da pancreatite aguda¹⁰ foram objetos de publicações prévias.

Em trabalho de microscopia eletrônica, Walker¹² demonstrou que a doença pancreática inflamatória é evolutiva e que, à fase aguda, sucedem-se lesões celulares tardias, não necróticas, mas autofágicas, principalmente no que se refere às estruturas dos grânulos de zimogênio e dos lisossomos, alterando os mecanismos de autorregulação da célula acinar e mesmo causando morte celular.

Estas alterações estruturais certamente são acompanhadas de modificação da concentração de enzimas no pâncreas. A efetuação

deste estudo é de grande interesse, quando procura analisar se diferentes regimes dietéticos são capazes de interferir na evolução dessas alterações funcionais.

MATERIAL E MÉTODO

Cento e oitenta ratos machos da raça Wistar foram criados com dieta balanceada de composição conhecida⁸. Ao atingirem o peso corpóreo de 200 g, 50% do lote de animais foram submetidos a regime alimentar com dieta hiperlipídica, por 21 dias⁸.

Ao fim desse período, os ratos foram redistribuídos em quatro

grupos: CB e CL — controles, constituídos por ratos hígidos, que foram, então, sacrificados para colheita de material; PAB e PAL — formado por animais com pancreatite aguda moderada, induzida por modelo cirúrgico, como descrito anteriormente^{7, 8, 10}. Os grupos CB e PAB correspondem a animais alimentados com dieta balanceada e os CL e PAL, a ratos com dieta hiperlipídica.

Os animais dos grupos PAB e PAL foram separados em lotes, após a indução da pancreatite aguda, em função do tempo de acompanhamento pos-operatório (um, quatro, sete e 15 dias), quando os ratos foram sacrificados e fragmentos de tecido pancreático e amostra de sangue, colhidos para análise. Durante o período pós-operatório, os animais dos grupos

Trabalho realizado no Laboratório de Investigação em Gastroenterologia do departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

PAB e PAL foram mantidos com as respectivas dietas pre-operatórias.

No tecido pancreático, foram efetuadas determinações de zimogênios (tripsinogênio e quimiotripsinogênio) e de enzimas proteolíticas (tripsina, quimiotripsina)^{3, 5, 6} e de amilase, proteínas totais e nucleotídeos (RNA e DNA)^{7, 8}. Fragmentos de tecido pancreático foram encaminhados para estudo histológico^{11, 12} e no sangue, foi efetuada a determinação de amilase sérica.

As médias dos resultados de cada parâmetro bioquímico, correspondentes aos grupos sob mesmo regime alimentar, foram calculadas e sobre elas aplicado teste estatístico de medidas de dispersão⁴, o que permitiu desprezar resultados individuais que não pertenciam às referidas médias. Em seguida, as médias foram comparadas por análise de variância ($p < 0.05$). A identificação das diferenças foi efetuada pelo teste de Tukey².

Comparações entre as médias dos dados obtidos para grupos experimentais semelhantes, porém sob regimes alimentares diferentes, foram também efetuadas para cada um dos parâmetros, utilizando-se o teste "t" de Student, para $p < 0.05$.

RESULTADOS

A análise estatística dos resultados deste trabalho foi conduzido no sentido de: 1 — avaliar as alterações provocadas por um mesmo tipo de regime alimentar (dieta balanceada ou hiperlipídica) na evolução da pancreatite aguda e na recuperação do pâncreas exócrino; 2 — estabelecer entre grupos experimentais correspondentes as diferenças conseqüentes ao regime alimentar, na evolução e cura da doença pancreática. No primeiro caso, as médias dos resultados, comparadas por análise de variância e as diferenças, identificadas entre os parâmetros dos grupos com PA e os dos respectivos controles, encontram-se nas

tabelas 1 e 2; no segundo, a análise efetuada entre os parâmetros dos grupos equivalentes com dietas

diferentes, utilizando o teste "t" de Student, encontra-se na tabela 3.

TABELA 1
Parâmetros bioquímicos determinados em tecido pancreático e em soro de ratos alimentados com dieta balanceada.
(análise de variância, médias, intervalos de confiança e número de amostras)

Parâmetros	Controle (CB)	Grupos COM PA (PAB)			
		1 Dia	4 Dias	7 Dias	15 Dias
RNA/DNA	3.20 - 1.00 (N = 14)	1.69 - 0.36 (N = 14)	1.14 - 0.30 (N = 15)	1.86 - 0.48 (N = 15)	1.99 - 0.44 (N = 10)
PRO/DNA	37.03 - 8.62 (N = 12)	24.34 - 6.16 (N = 12)	18.77 - 2.85 (N = 13)	20.91 - 3.14 (N = 13)	25.64 - 4.57 (N = 10)
TRIPS/DNA	2.18 - 0.80 (N = 14)	1.64 - 0.39 (N = 14)	0.58 - 0.22 (N = 14)	1.32 - 0.21 (N = 12)	1.88 - 0.79 (N = 9)
QUI/DNA	1.53 - 0.60 (N = 15)	1.15 - 0.34 (N = 15)	0.81 - 0.21 (N = 15)	1.30 - 0.25 (N = 14)	1.70 - 0.86 (N = 9)
AMI/DNA	0.74 - 0.23 (N = 14)	0.51 - 0.16 (N = 12)	0.26 - 0.07 (N = 14)	0.32 - 0.08 (N = 14)	0.43 - 0.13 (N = 10)
AMILASE SÉRICA	10.58 - 0.81 (N = 13)	13.11 - 0.69 (N = 12)	8.84 - 0.55 (N = 14)	10.57 - 0.95 (N = 15)	9.12 - 1.14 (N = 10)

* diferenças significativas em relação ao grupo controle identificada pelo teste de Tukey ($p < 0.05$)

TABELA 2
Parâmetros bioquímicos determinados em tecido pancreático e soro de ratos alimentados com dieta hiperlipídica.
(análise de variância, médias, intervalos de confiança e número de amostras)

Parâmetros	Controle (CL)	Grupos COM PA (PAL)			
		1 Dia	4 Dias	7 Dias	15 Dias
RNA/DNA	3.07 - 1.05 (N = 13)	0.72 - 0.27 (N = 14)	1.03 - 0.12 (N = 15)	1.56 - 0.73 (N = 14)	1.71 - 0.38 (N = 9)
PRO/DNA	28.79 - 5.23 (N = 12)	37.43 - 8.33 (N = 12)	18.07 - 2.46 (N = 13)	19.05 - 3.97 (N = 13)	22.41 - 4.21 (N = 10)
TRIPS/DNA	2.86 - 0.65 (N = 13)	2.37 - 0.54 (N = 11)	0.64 - 0.27 (N = 13)	1.15 - 0.23 (N = 10)	1.51 - 0.46 (N = 8)
QUI/DNA	1.70 - 0.33 (N = 12)	1.56 - 0.41 (N = 13)	0.77 - 0.22 (N = 11)	0.86 - 0.24 (N = 11)	1.48 - 0.44 (N = 8)
AMI/DNA	0.37 - 0.11 (N = 15)	0.55 - 0.06 (N = 13)	0.10 - 0.05 (N = 14)	0.25 - 0.09 (N = 14)	0.20 - 0.08 (N = 9)
AMILASE SÉRICA	10.45 - 0.81 (N = 15)	11.19 - 0.90 (N = 13)	9.84 - 0.47 (N = 14)	10.49 - 0.77 (N = 14)	10.61 - 1.06 (N = 9)

* diferenças significativas em relação ao grupo controle identificada pelo teste de Tukey ($p < 0.05$)

TABELA 3

Comparação estatística entre parâmetros determinados em tecido pancreático e em soro dos ratos alimentados com dietas balanceada e hiperlipídica, efetuada entre os tempos correspondentes (teste "t" de Student*)

Parâmetros	Controle	Grupos COM PA			
		1 Dia	4 Dias	7 Dias	15 Dias
RNA/DNA	—	PAB > PAL	—	—	—
PRO/DNA	—	—	—	—	—
TRIP/DNA	—	PAB < PAL	—	—	—
QUI/DNA	—	—	—	PAB > PAL	—
AMI/DNA	CB > CL	—	PAB > PAL	—	PAB > PAL
AMILASE SÉRICA	—	PAB > PAL	PAB > PAL	—	—

CB — grupo controle em regime com dieta balanceada; CL — grupo controle em regime com dieta hiperlipídica; PAB — grupo em regime com dieta balanceada e com pancreatite aguda; PAL — grupo em regime com dieta hiperlipídica e com pancreatite aguda.

* diferenças estatisticamente significante (p < 0.05)

A análise de variância, aplicada na comparação de parâmetros bioquímicos pertencentes aos grupos com o mesmo regime alimentar (tabelas 1 e 2), mostrou que houve diferença significativa entre eles, exceção feita aos teores de quimi tripsinogênio referentes aos animais dos grupos com dieta balanceada. As diferenças entre os grupos com PA e os respectivos controles, identificadas pelo teste de Tukey, mostraram que os teores de RNA/DNA do tecido pancreático foram sempre menores, após a pancreatite. Os de proteína no tecido mostraram-se significativamente diminuídos, após o primeiro dia até o final do período de estudo, nos ratos com dieta balanceada, enquanto os pertencentes aos ratos com dieta hiperlipídica apresentaram-se diminuídos, entre o quarto e o sétimo dia pós-PA, voltando aos níveis não significativamente diferentes do controle, no décimo quinto dia de observação. Os teores de tripsinogênio foram mais afetados nos ratos com dieta hiperlipídica, nos quais os níveis no tecido pancreático mantiveram-se significativamente mais baixos, desde o quarto dia pós-PA, até o final do período de estudo, não tendo retornado aos do grupo controle. Já os dos ratos com dieta balanceada, caíram acentuadamente, no quarto dia pós-PA, porém recuperaram valores não significativamente diferentes dos do grupo controle a partir do sétimo dia. Os resultados de quimi tripsinogênio no tecido

pancreático de ratos alimentados com dieta balanceada, não se mostraram diferentes entre os grupos com PA. Uma queda de 50% foi observada nos ratos alimentados com dieta hiperlipídica, durante o período compreendido entre o quarto e sétimo dias, voltando a níveis semelhantes aos do controle, ao completar 15 dias pós-PA. Os níveis de amilase tecidual caíram, durante a PA, nos ratos com dieta balanceada, a partir do quarto dia da indução da doença, não recuperando os valores normais, durante o período estudado. Entretanto, mostraram-se mais elevados, no primeiro dia pós-PA, no pâncreas dos ratos com dieta hiperlipídica. Quanto aos valores encontrados para a amilase sérica, mostraram-se mais elevados apenas na fase aguda precoce da doença, nos ratos do grupo PAB.

A análise comparativa, entre grupos semelhantes de ratos alimentados com os dois tipos de dieta (tabela 3), mostrou que resultados dos animais controles (grupos CB e CL), apenas diferiram quanto ao teor de amilase no tecido pancreático (maior nos ratos alimentados com dieta balanceada). Quanto aos resultados de RNA/DNA, a queda foi mais acentuada nos pâncreas dos ratos com dieta hiperlipídica, no pós-PA imediato, permanecendo não diferentes a partir daí. Os valores de tripsinogênio encontrados nos ratos com dieta hiperlipídica foram maiores no primeiro dia pós-PA e os de ami-

lase no tecido foram inesperadamente não significativamente diferentes, no mesmo período, tendo chegado, no décimo quinto dia, a 50% dos resultados obtidos no grupo com dieta balanceada. Os teores de amilase sérica mantiveram-se mais elevados na PA do primeiro ao quarto dia, nos ratos com dieta balanceada.

Determinações de tripsina e quimi tripsina, efetuadas no tecido pancreático de todos os ratos, não foram capazes de mostrar a presença dessas enzimas livres.

Os resultados do estudo histológico mostraram não ter havido diferença importante no grau de comprometimento do tecido pancreático em consequência à composição de dieta. Exudato inflamatório com infiltração inter e intralobular de polimorfos nucleares e edema estiveram presentes entre o primeiro e o quarto dia nos animais dos dois grupos. Dilatação e proliferação ductal importantes também foram verificadas no quarto dia pós-PA (figs. 1 e 2). Alterações acinares discretas foram observadas em todos os animais estudados com presença de células necróticas isoladas no primeiro dia pós-PA, com intensificação das alterações acinares no quarto dia pós-PA pelo espraiamento das lesões, que passaram a atingir grupos celulares, embora ainda de forma focal (figs 1 e 2). Entre os sétimo e o décimo quinto dias pós-PA, verificou-se a reversão do quadro histológico previamente observado (figs. 3 e 4).

DISCUSSÃO

A pancreatite aguda, induzida com o emprego de taurocolato de sódio a 1%, injetado no ducto hepato pancreático do rato, mostrou-se, moderadamente grave, quer pelo aspecto macroscópico observado logo após a indução — constituído por um leve edema, seguido de hemorragia discreta e difusa —, quer pelas taxas de mortalidade precoce e tardia iguais a zero. Em estudo anterior, efetuado em grupo piloto, no qual ratos foram sacrificados em quatro horas pós-

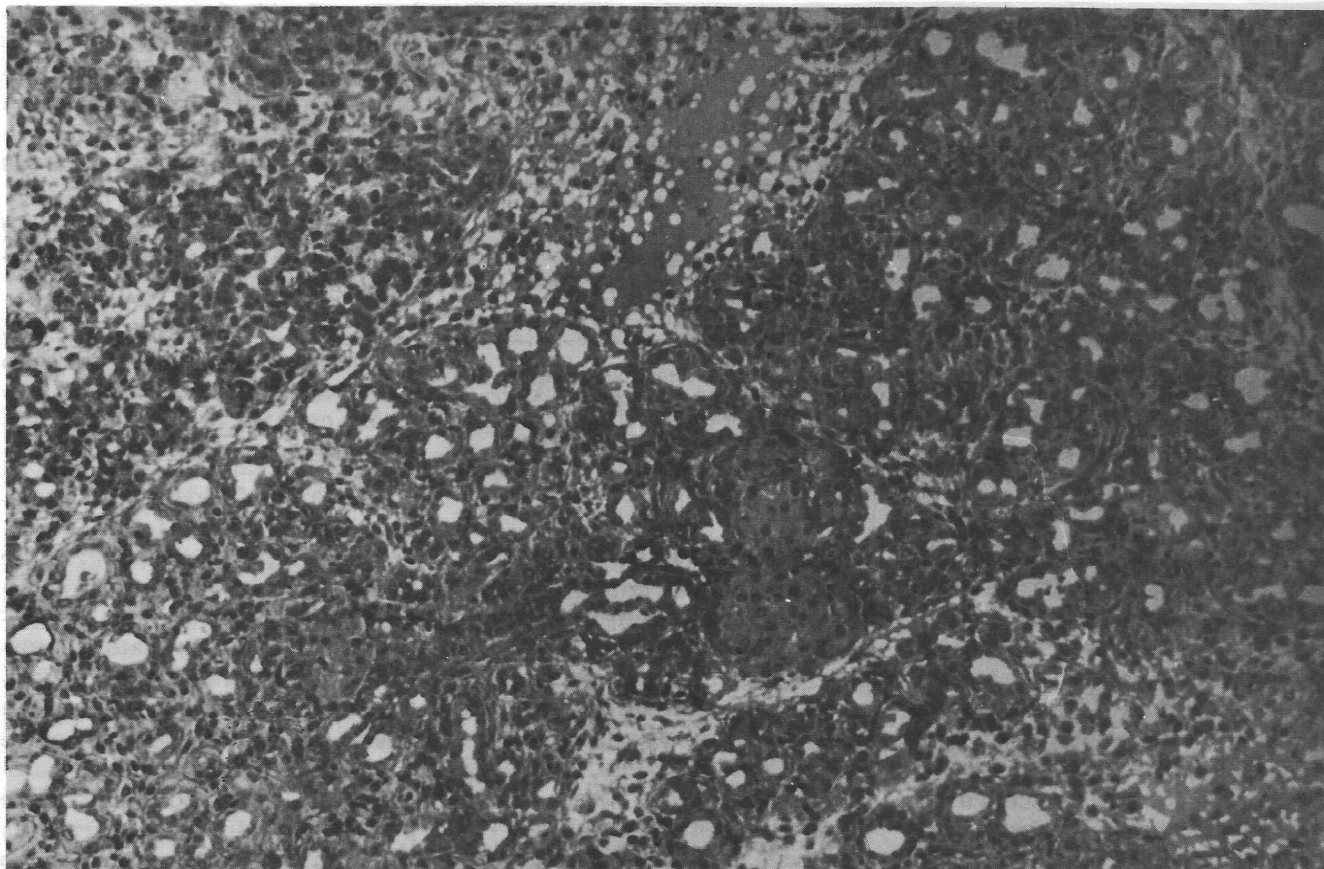


Fig. 1 — (Grupo de ratos com dieta balanceada). Pancreatite aguda no quarto dia de evolução. Arquitetura alterada por presença de exudato inflamatório; dilatação acinar intensa. (HE 63 X).

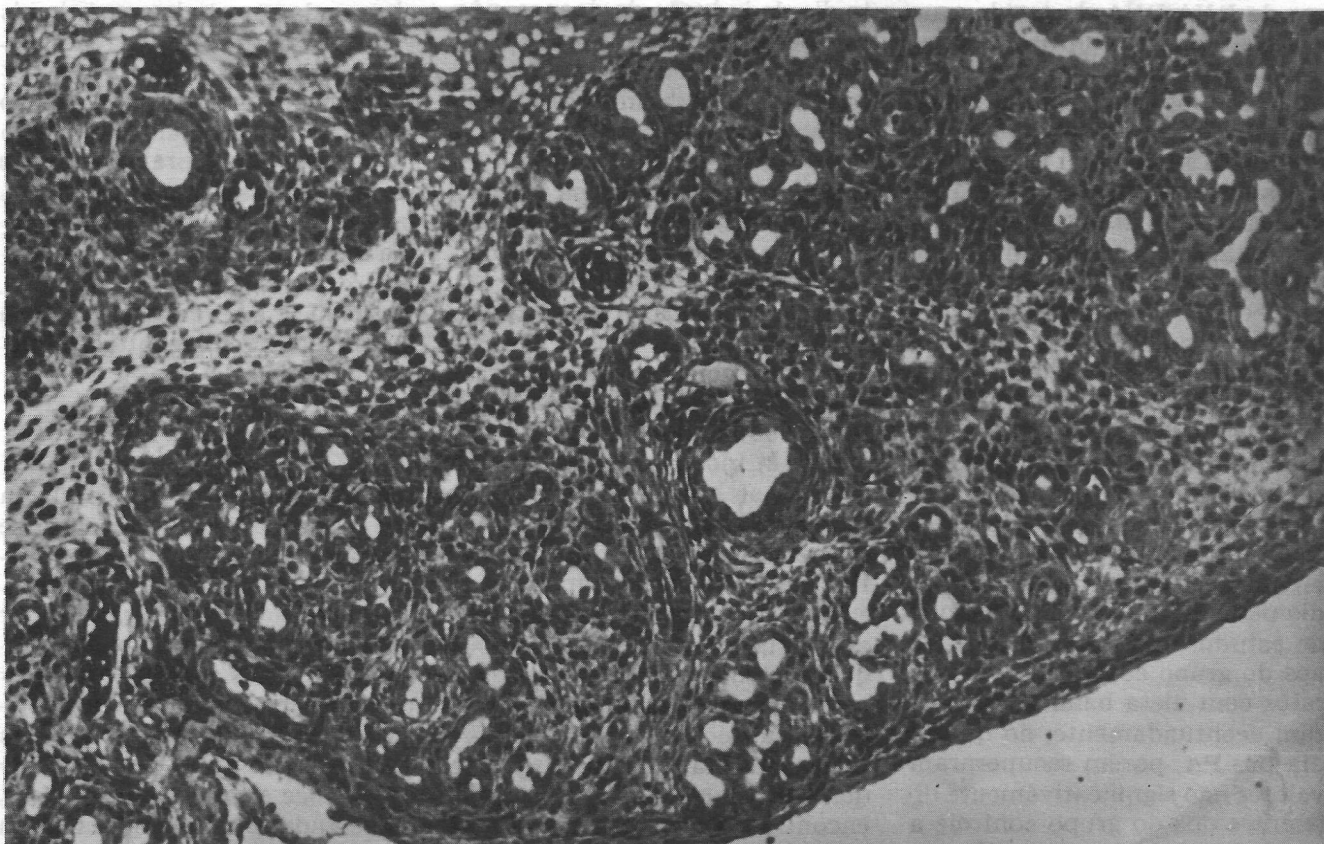


Fig. 2 — (Grupo de ratos com dieta hiperlipídica). Pancreatite aguda no quarto dia de evolução. Arquitetura alterada por presença de exudato inflamatório; dilatação acinar intensa. (HE 63 X).

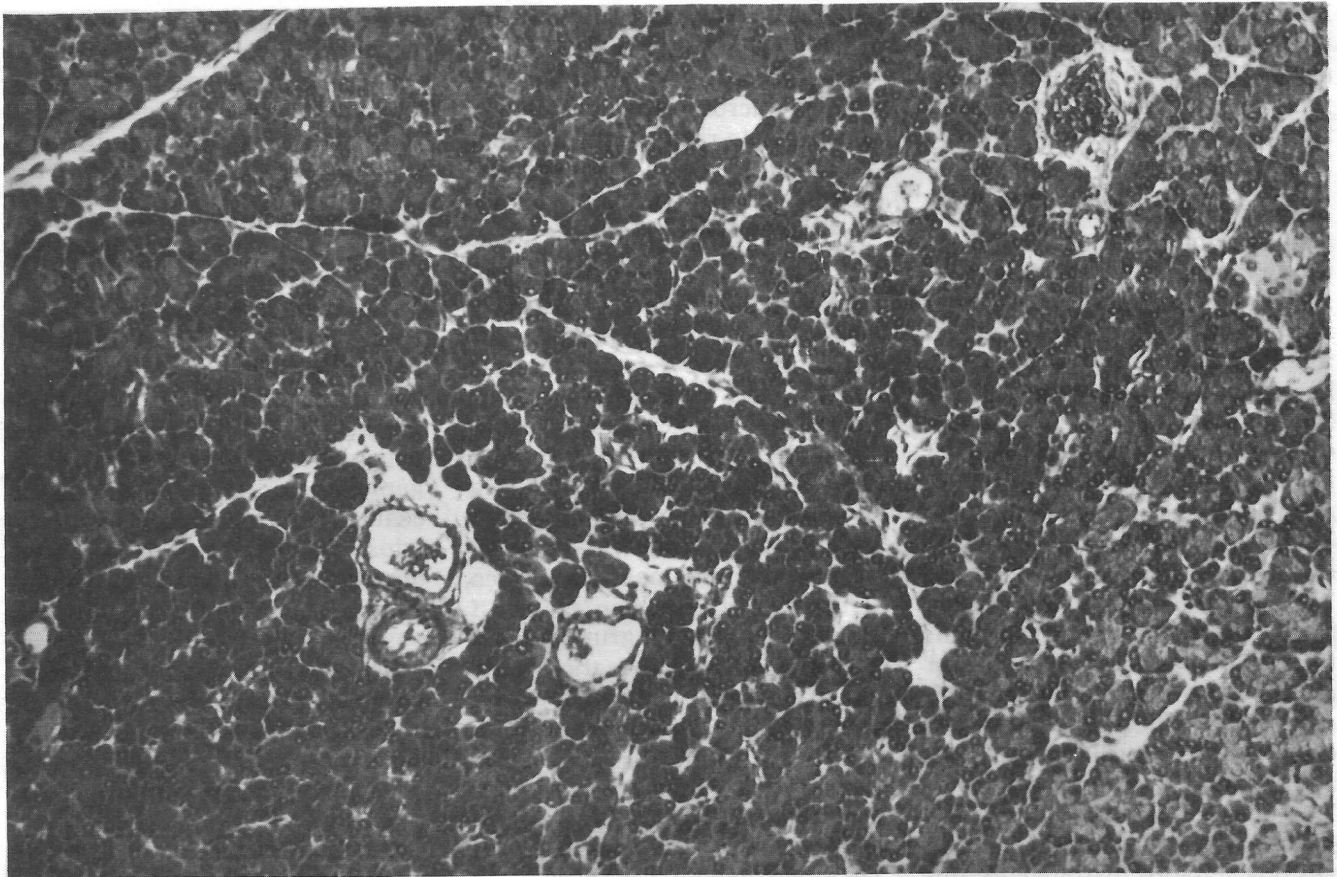


Fig. 3 — (Grupo de ratos com dieta balanceada). Pancreatite aguda no 15 dia de evolução. Aspectos da arquitetura restabelecida, (HE 63 X).

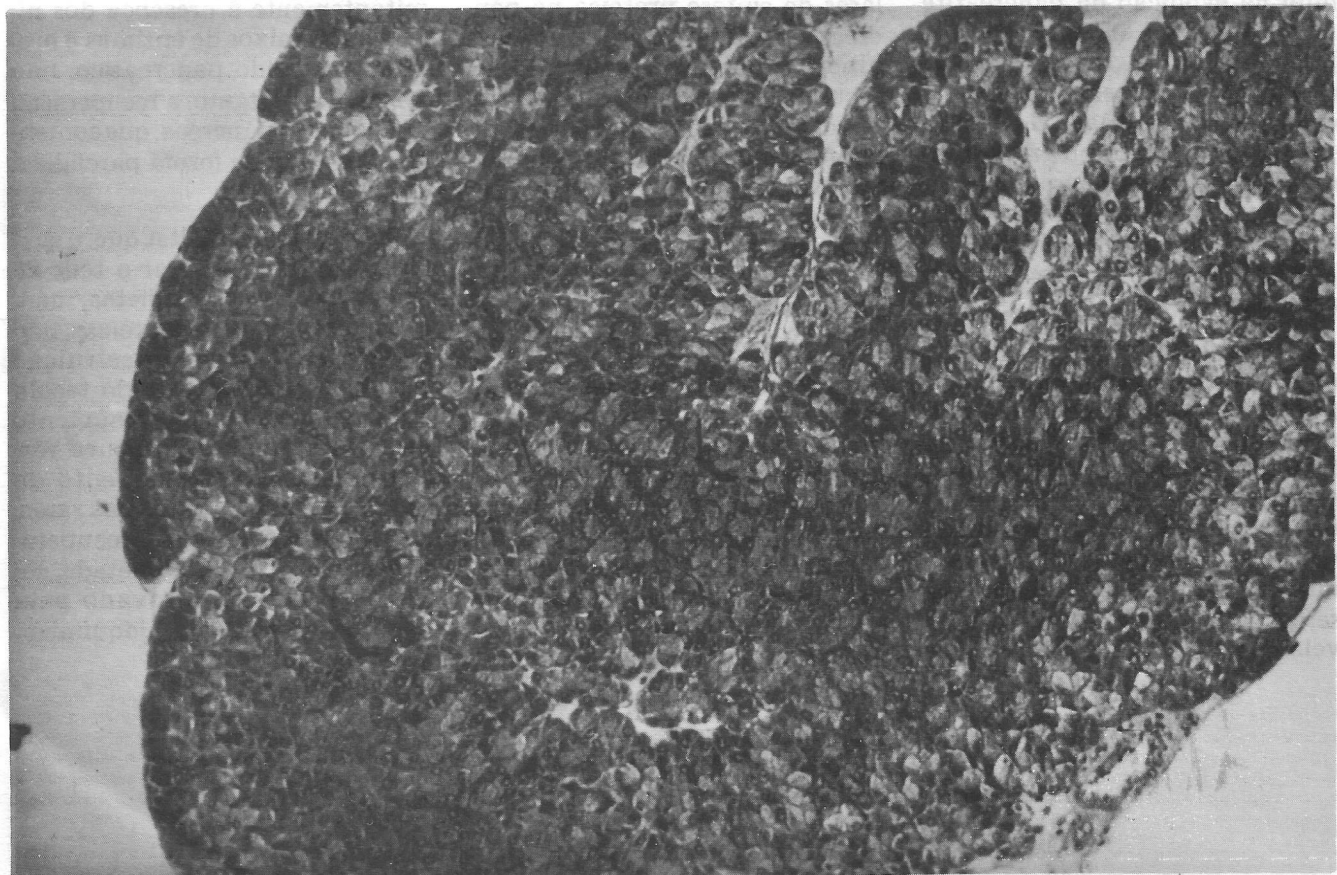


Fig. 4 — (Grupo de ratos com dieta hiperlipídica). Pancreatite aguda no 15 dia de evolução. Aspectos da arquitetura restabelecida, (HE 63 X).

PA, verificamos que o volume de ascite é praticamente desprezível, comparado com o produzido por pancreatite induzida com concentrações mais elevadas de taurocolato de sódio⁸.

Apesar dos animais de todos os grupos com PA estarem se alimentando normalmente, já no primeiro dia pós-PA foi observada atrofia importante do pâncreas, durante a colheita de material para análise. A partir do quarto dia pós-PA, foi constatada a presença de tecido fibrótico entremeando o parênquima pancreático e a diminuição acentuada do volume do órgão, que se perpetuaram durante todo o período de estudo. De fato, a análise dos resultados do estudo histológico mostrou ter ocorrido uma evolução da destruição do pâncreas, até o quarto dia pós-PA, conforme o aspecto macroscópico observado. Além disso, verificou-se a normalização dos efeitos da PA, entre o sétimo e o décimo quinto dia, constatando-se, através dos achados histológicos, que o regime alimentar prévio não influenciou na evolução da pancreatite aguda (figs. 3 e 4). Os resultados bioquímicos dos grupos controles (CB e CL), foram semelhantes (exceto feita à amilase do tecido pancreático, maior no grupo com dieta balanceada) e parecem refletir, apenas, o estímulo de síntese exercido pelo regime alimentar rico em carboidrato, sobre o tecido acinar pancreático.

A evolução das reservas de enzimas no pâncreas exócrino do rato pós-PA, acompanhada por 15 dias, mostrou um processo bifásico: na fase inicial houve redução progressiva dos teores de enzimas e da relação RNA/DNA, atingindo os valores mais baixos ao redor do quarto dia e, em uma segunda fase, a recuperação parcial dos níveis destas substâncias. Nossos

dados da primeira fase são confirmados pelos achados de Walker¹², que demonstrou, através de estudo por microscopia eletrônica do pâncreas do rato com PA, a ocorrência de morte celular progressiva e não necrose contínua, por um período de um a cinco dias.

As alterações existentes no conteúdo enzimático do pâncreas são bastante importantes já no primeiro dia pós-PA e sugerem diferenças entre os dois tratamentos dietéticos a que os ratos foram previamente submetidos: os valores de tripsinogênio, significativamente maiores nos ratos com dieta hiperlipídica¹³, refletem o conteúdo prévio à instalação da doença, ligeiramente maior no grupo CL em comparação ao grupo CB (tabela 3), os de amilase sérica, maiores no soro dos ratos com dieta balanceada, são consequentes ao maior estímulo de síntese dessa enzima, nas células acinares, exercido pelo carboidrato. Nesse período, apenas os resultados de RNA/DNA parecem apontar para perda mais acentuada das funções celulares de síntese protéica no pâncreas exócrino dos ratos com dieta hiperlipídica. Paralelamente, os resultados de amilase no tecido pancreático não se apresentam diferentes entre os grupos com dietas distintas, embora estejam aumentados, em relação ao controle, nos ratos com dieta hiperlipídica (tabela 2), fato para o qual não encontramos explicação outra que não seja a da diminuição da excreção.

No quarto dia pós-PA, quando todos os resultados foram os mais baixos (tabelas 1 e 2), verificamos que os efeitos da doença foram progressivamente exacerbados com o passar do tempo. Os dados observados nos grupos sob os dois regimes alimentares representam na somatória de efeitos do consumo dos metabolitos e da falta de repo-

sição por diminuição da capacidade de síntese: praticamente se igualam e independem do regime alimentar prévio à doença, refletindo as alterações da autorregulação celular.

Entre o sétimo e o décimo quinto dia, verificamos, que a recuperação do pâncreas teve início em todos os animais com PA, expressa pelo aumento dos teores de todos os parâmetros analisados no tecido pancreático. No período de 15 dias pós-PA, verificamos que o tripsinogênio e o quimiotripsinogênio, nos ratos com dieta balanceada e proteínas totais e quimiotripsinogênio, nos ratos com dieta hiperlipídica, voltaram aos valores encontrados nos respectivos grupos controles (tabelas 1 e 2). Esses fatos fazem-nos supor que a recuperação mais ou menos precoce das diferentes funções pancreáticas exócrinas de síntese protéica não se faz de forma uniforme.

Um fato de suma importância é que a normalização da atividade da amilase sérica ocorreu concomitantemente à presença dos níveis mais baixos de enzimas e proteína no tecido pancreático, não refletindo, portanto, a recuperação funcional do pâncreas, que somente se efetuou de forma parcial, "a posteriori".

É necessário ressaltar que, o simples fato de se alterar o teor de gordura em uma das dietas, mantendo-as, porém, isoprotéicas, não foi determinante na destruição tardia mais acentuada do tecido acinar pancreático¹¹. O aumento de lípidos não foi tão pouco responsável pelo agravamento do quadro geral da doença nos ratos, não comprometendo a recuperação funcional do órgão afetado, como pode ser comprovado pela completa correlação bioquímico-histológica.

SUMMARY

RHCFAF/2354

GONÇALEZ, Y. et al. — Influence of diet composition on the evolution of acute pancreatitis. Experimental study. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 45(1): 3-9, 1990.

Acute pancreatitis was induced with sodium taurocholate 1% in two lots of rats fed during 21 days with diets that differed in lipid composition. Serum amyla-

se, pancreatic tissue enzymes (trypsinogen, chymotrypsinogen and amylase), pancreatic tissue nucleotides (RNA and DNA) and biopsies for histological study were collected in normal pair-fed animals, and in the experimental lots 1, 4, 7 and 15 days after AP was induced. ANOVA and Student t-test were used for the comparison of biochemical data ($p < 0.05$). They showed that acute pancreatitis aggravated progressively un-

til the fourth day independently of the regimen. On the 15th day, the histological and biochemical parameters reached normal values. The authors concluded that high lipidic diet was not the main factor responsible for progressive injury of the pancreas.

Uniterms: **Acute pancreatitis. Diets in pancreatitis. Enzymes.**

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

1. AYRES, M. & AYRES JR., M. — *Aplicações Estatísticas em Basic*. São Paulo McGraw-Hill, 1987 p.47-50.
2. BERQUÓ, E. S.; SOUZA, J. M. P. & GOTLIEB, S. L. D. — *Bioestatística*. São Paulo, EPU, 1981. p. 233.
3. BUNDY, H. F. — Chymotrypsin-catalysed hydrolysis of N acetyl and N-benzoyl-L-Tyrosine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 102: 416, 1963.
4. COSTA-NETO, P. L. O. — *Estatística*. 8ª ed. São Paulo, Ed. Edgard — Blucher, 1988. p. 25.
5. ERLANGER, B. F.; KOKOWSKY, N. & COHEN, W. — The preparation and properties of two new chromogenic substrates. *Arch Biochem. Biophys.*, 95: 271, 1961.
6. GLAZER, G. & STEER, M. L. — Requirements for activation of trypsinogen and chymotrypsinogen in rabbit pancreatic juice. *Anal. Biochem.*, 77: 130, 1977.
7. GONÇALEZ, Y., DA SILVA, S. M.; MACHADO, M. C. C.; BETTARELLO, A. & PINOTTI, H. W. — Protective effect of a protein-free diet in acute experimental pancreatitis. *Brazilian J. med. biol. Res.*, 22: 477, 1989.
8. GONÇALEZ, Y.; DA SILVA, S. M.; MACHADO, M. C. C. & BETTARELLO, A. — Conteúdo enzimático do pâncreas na pancreatite aguda. Estudo experimental. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 42: 39, 1987.
9. GONÇALEZ, Y.; DA-SILVA, S. M.; MACHADO, M. C. C. & BETTARELLO, A. — Efeito de regimes dietéticos diversos e ingestão "ad libitum" no conteúdo enzimático do pâncreas do rato. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 40: 177, 1985.
10. GONÇALEZ, Y.; MENDONÇA-COELHO, A. M.; SAMPIETRI, S. N.; MACHADO, M. C. C.; BETTARELLO, A. e PINOTTI, H. W. — Dieta hiperlipídica e pancreatite aguda. Estudo experimental em ratos. *Rev. Hosp. Clín. Fac. Med. S. Paulo*, 44: 232, 1989.
11. RAO, S. S.; WATT, I. A.; DONALDSON, L. A.; CROCKET, A. & JOFFE, S. N. — A serial histologic study of the development and progression of acute pancreatitis in the rat. *Amer. J. Pathol.*, 103: 39, 1981.
12. WALKER, N. I. — Ultrastructure of the rat pancreas after experimental duct ligation. *Amer. J. Pathol.*, 126: 439, 1987.
13. WICKER, C. & PUIGSERVER, A. — Effects of inverse changes in dietary lipid and carbohydrate on the synthesis of some pancreatic secretory proteins. *Eur. J. Biochem.*, 162: 25, 1987.

Recebido em 12/12/89