

PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUZA

**EFEITOS DA betametasona SOBRE A GLICEMIA DE
RATOS NORMAIS E DIABÉTICOS - ALOXÂNICOS.**

ESTE exemplar foi devidamente corrigido
conforme resolução CCPG/036/83
Piracicaba, 09 de junho de 1992
Wanda

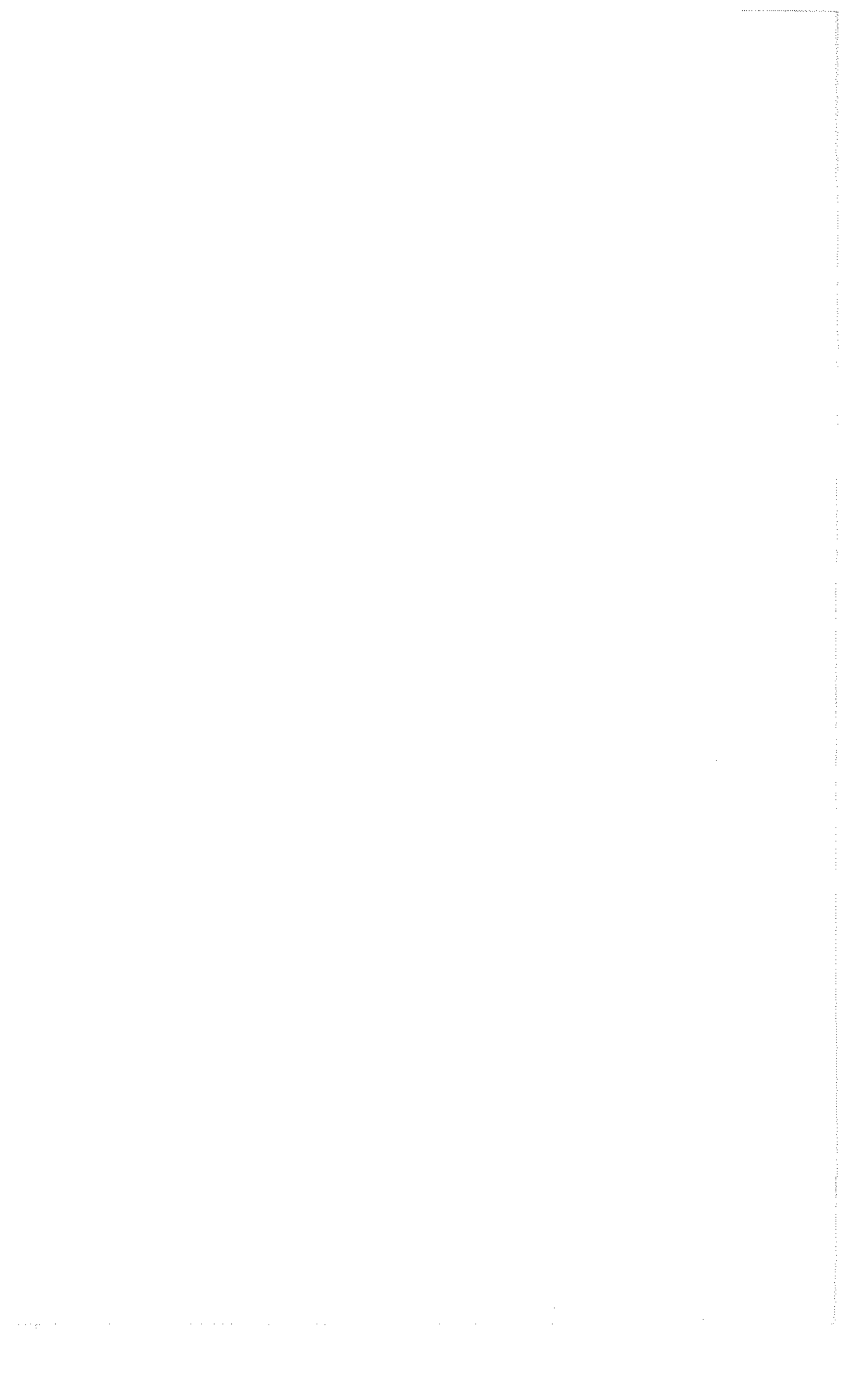
Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de MESTRE
em Ciências, Área de Farmacologia.

PIRACICABA - SP
= 1992 =

So89e

16806/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL



PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUZA ^{1/80}

**EFEITOS DA betametasona SOBRE A GLICEMIA DE
RATOS NORMAIS E DIABÉTICOS - ALOXÂNICOS.**

ORIENTADOR: Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE. ^{t/}

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia
de Piracicaba da Universidade Estadual de
Campinas, para obtenção do título de MESTRE
em Ciências, Área de Farmacologia.

**PIRACICABA - SP
= 1992 =**

Aos meus queridos pais OVIDIO e JULIETA, pela doação
diária de amor e sabedoria,

à amiga e madrinha ELVIRA, por iluminar os
meus caminhos...

... ofereço este trabalho.

Ao amigo Prof. Dr. EDUARDO DIAS DE ANDRADE, orientador desta tese, por cumprir muito além da sua tarefa de Mestre, contribuindo para a minha formação científica e humana ...

... o meu reconhecimento.

À Prof^a Dr^a MARIA DE LOURDES GARBOGGINI DA GAMA, D. D.
Coordenadora do Curso de Pós-Graduação de Farmacologia, pelo
coração aberto e acolhedor.

AGRADECIMENTOS

À UNICAMP, na pessoa de seu Reitor Prof. Dr. CARLOS ALBERTO VOGT, pelo que tem feito em prol do ensino e da pesquisa.

À FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA, na pessoa de seu Diretor Prof. Dr. RENATO ROBERTO BIRAL, pela competência com que norteia a direção desta Escola.

Ao Prof. Dr. THALES ROCHA DE MATTOS FILHO, D. D. Coordenador dos cursos de Pós-Graduação da FOP/UNICAMP, pelo enriquecimento da pós-graduação e pelo apoio espontâneo.

Aos Docentes do Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, pela presteza em ensinar.

Aos Profs. Drs. JOSÉ RANALI e MARIA CECÍLIA FERRAZ ARRUDA VEIGA, pela disponibilidade, ajudando em todas as fases da tese.

Aos colegas de pós-graduação CÉLIA MARISA RIZATTI BARBOSA, FRANCISCO CARLOS GROppo, JOÃO MIGUEL DE BARROS ABRAHÃO, LUIS ANTONIO ESMERINO e LUÍS FERNANDO BERALDO pela ajuda durante a realização do trabalho.

À Sr^a MARIA HELENA VASCONCELOS PERON e à Srt^a FABIANA FACCO CASAROTTI, pela contribuição e atenção dispensadas.

Ao Sr. JOSÉ CARLOS GREGÓRIO pela eficácia e colaboração permanente na fase experimental da tese.

Ao Sr. MOYSÉS JOSÉ MARIA DA SILVA pelo auxílio no manuseio e cuidados com os animais.

À Sr^a SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI, pela revisão das referências bibliográficas.

Ao Prof. Dr. RONALDO SEIJI ODA pela pronta colaboração na análise estatística.

Ao amigo FRANCISCO CARLOS GROPPPO, pelo zeloso trabalho de computação.

Ao Sr. MARCOS ANTONIO RAPPETTI pela elaboração de gráficos, através do Centro de Processamento de Dados.

À Sr^a ANA MARIA COSSA DE ARRUDA OLIVEIRA, Secretária da CPG, pelos serviços prestados.

À Srt^a MARIA ELISA DOS SANTOS, à Sr^a PHILOMENA DOS SANTOS ORSINI e à Sr^a VILMA BIZUTI DOS SANTOS, pela amizade e compreensão durante todo o curso.

Ao CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPq), pelo apoio a esta pesquisa.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

CONTEÚDO

CONTEÚDO

CAPÍTULO I	- INTRODUÇÃO	02
CAPÍTULO II	- REVISÃO DA LITERATURA	09
CAPÍTULO III	- PROPOSIÇÃO	19
CAPÍTULO IV	- MATERIAL E MÉTODOS	21
CAPÍTULO V	- RESULTADOS	26
	5.1. GLICEMIA DE ANIMAIS NORMAIS	26
	5.2. GLICEMIA DE ANIMAIS DIABÉTICOS	28
CAPÍTULO VI	- DISCUSSÃO	31
CAPÍTULO VII	- CONCLUSÃO	38
	RESUMO	40
	SUMMARY	41
CAPÍTULO VIII	- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
	APÊNDICE	52

CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO

I - INTRODUÇÃO

O controle da dor inflamatória aguda, decorrente de cirurgias odontológicas que envolvem grandes traumatismos, constitui-se numa preocupação constante do Cirurgião-Dentista e, por que não dizer, do farmacologista.

Existe uma gama enorme de medicamentos no mercado farmacêutico, indicados na prevenção e no tratamento deste sintoma. Dentre estes, destacam-se pela sua potência e eficácia clínica, os antiinflamatórios esteróides (ou hormonais) e os não esteróides (ou não-hormonais), atualmente classificados por FERREIRA (1990) como antiálgicos de ação periférica.

Os antiálgicos de ação periférica não-esteróides, incluem os derivados de ácidos carboxílicos (salicílicos, fenilacéticos,, indólicos, propiônicos e fenâmicos) e os ácidos enólicos (pirazolônicos e oxicans), entre outros. Esses agentes variam significativamente quanto a sua formulação farmacêutica, suas propriedades farmacológicas, na eficácia e toxicidade em diferentes doenças ou estados inflamatórios.

Muitos deles têm sido empregados em medicina, há mais de 20 anos, no tratamento da artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante. Mais recentemente, estes agentes têm demonstrado uma antialgia eficaz em casos de dor dental de grau leve a moderado, sendo normalmente indicados para este uso (CROSSLEY et alii, 1983). Entretanto, segundo estes autores, os efeitos colaterais dos antiinflamatórios não-esteróides muitas vezes limitam ou até contra indicam seu emprego clínico.

O mais freqüente desses efeitos são os distúrbios gastrointestinais, caracterizados principalmente por náuseas e vômitos, podendo também ocorrer dispepsia, constipação, diarreia e sangramento ocasional.

Outros efeitos colaterais atribuídos a estes medicamentos incluem disfunção hepática, "rash" cutâneo, choque anafilático aparente e, em graus variados, diminuição da agregação plaquetária (DUNN et alii, 1988).

Com relação aos antiálgicos de ação periférica esteróides, ou antiinflamatórios hormonais, ou simplesmente corticosteróides, seu emprego clínico por via sistêmica, em Odontologia, sempre se constituiu num "tabu", sendo-lhes atribuídas propriedades como a predisposição à infecções e retardamento dos processos de reparo tecidual, entre outros.

Com a divulgação, através de ensaios laboratoriais em animais, de novos conceitos relacionados aos fenômenos da inflamação, assim como dos mecanismos de ação antiinflamatória dos corticosteróides, parece ter havido uma mudança de comportamento do Cirurgião-Dentista com relação ao emprego destes medicamentos por via sistêmica. Prova disto é que trabalhos clínicos de escolas americanas (HOOLEY & HOHL, 1974; MESSER & KELLER, 1975; MARSHALL & WALTON, 1984) ou de escolas européias (VAN DER ZWAN et alii, 1982; SKJELBRED & LOKKEN, 1982), são unânimes em atestar a eficácia clínica dos corticosteróides na atenuação das manifestações inflamatórias decorrentes de cirurgias orais traumáticas.

Da mesma forma que para os antiinflamatórios não esteróides, vários trabalhos de revisão têm apontado os efeitos colaterais indesejáveis dos corticosteróides, limitando sua prescrição (DUJOVNE & AZARNOFF, 1973; KJELLSTRAND, 1975; AXELROD, 1976; BELLANTI, 1978; BAHN, 1982; OLIVEIRA, 1983 E CLAMAN, 1983). A maioria destes autores afirma haver uma correlação positiva entre a incidência e gravidade dos efeitos colaterais dos corticosteróides com o tipo de droga empregada, a dose, a posologia e principalmente a duração do tratamento.

Um dos efeitos colaterais mais importantes induzidos pelos corticosteróides exógenos refere-se à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).

BAHN (1982), cita que a hidrocortisona (cortisol), corticosteróide natural, é sintetizada no córtex das supra-renais à partir do colesterol plasmático, na quantidade de 15 a 30 mg/dia, num ritmo freqüente e de forma pulsátil (ritmo circadiano). Os níveis plasmáticos fisiológicos alcançam usualmente um pico de aproximadamente 20 µg/ml no início da manhã, ao redor das 8 horas. Este nível decresce gradualmente durante o dia, atingindo uma concentração mais baixa por volta das 24 horas quando começa novamente a aumentar. A taxa de secreção de hidrocortisona é controlada através do eixo HHA com inibição por retroalimentação ("*feed back*").

Segundo este mesmo autor, a causa mais comum da hipofunção relativa corticosteróide, é a supressão do eixo HHA pela administração esteróide exógena, que curto-circuita os mecanismos de retroalimentação, levando muitas vezes à atrofia adrenal, geralmente reversível. Os fatores determinantes deste evento são dependentes da dose e do tipo de corticosteróide empregado, bem como a duração da terapia.

Doses acima dos níveis fisiológicos, de aproximadamente 20 mg de hidrocortisona ou seu equivalente, por 5 dias ou mais, podem provocar uma supressão adrenal por dias, meses ou mesmo por até 2 anos. BAHN acredita que doses grandes e constantes, administradas pela manhã, por 4 dias ou menos são relativamente inócuas, considerando-se uma supressão efetiva e persistente do eixo HHA.

De fato, CZERWINSKI et alii (1972) já haviam demonstrado que mesmo a administração de uma dose maciça (2 mg/kg), porém única, de dexametasona, por via intravenosa, não promove uma supressão do eixo HHA por um longo período de tempo, sendo o quadro totalmente reversível.

Assim, o uso clínico consciente e racional dos corticosteróides de ação prolongada, em dose única, tendência que tem aumentado ultimamente no âmbito das cirurgias bucais (MESSER & KELLER, 1975; HUFFMAN, 1977; MARSHALL & WALTON, 1984; ALMEIDA, 1990), contribui inequivocamente para a maior segurança no emprego deste grupo de antiinflamatórios (BAHN, 1982; OLIVEIRA, 1983 e CLAMAN, 1983).

Apesar da confiabilidade atualmente adquirida na prescrição da betametasona ou dexametasona, em dose única, no pré-operatório de intervenções cirúrgicas odontológicas excessivamente traumatizantes, objetivando atenuar o edema e a dor inflamatória aguda, alguns pesquisadores propuseram-se a avaliar os efeitos destes medicamentos em outros processos de igual importância biológica.

VOLPATO (1990) estudando o processo de reparo alveolar dental em ratos, em condições normais e sob efeito da betametasona (empregada em dose única), demonstrou que a qualidade final da reparação após um período de 28 dias foi a mesma em ambos os grupos experimentais.

Paralelamente, JUNQUEIRA (1992), concluiu que a betametasona, quando empregada na dose única de 0,1 mg/Kg, em ratos, através de formas farmacêuticas de rápida e lenta absorção, não interferiu em alguns parâmetros de auto-hemostasia (contagem de plaquetas e coagulação sanguínea).

Além do reparo alveolar e dos fatores de auto-hemostasia, outro aspecto que preocupa o clínico e que interessa sobremaneira a esta pesquisa, diz respeito aos efeitos dos corticosteróides sobre o metabolismo dos carboidratos, desde que a incidência de pacientes diabéticos que submetem-se rotineiramente a tratamento odontológico é bastante alta.

Os efeitos dos corticosteróides sobre o metabolismo dos carboidratos têm sido bastante estudados em diferentes espécies animais, parecendo estar estabelecido que os hormônios esteróides aumentam a taxa de gliconeogênese (WELT, 1952; BOUTWELL, 1954; FRDESCH, 1958; HAYNES, 1962; AZUMA, 1964; LE CDCQ, 1964).

Entretanto, ainda se constitui um aspecto controverso quando se discute o grau de interferência destes medicamentos sobre a glicemia de indivíduos normais e diabéticos, e suas conseqüências clínicas, especialmente quando se empregam glicocorticóides de ação prolongada, em dose única.

Diante do estado atual da questão, este trabalho teve por objetivo avaliar, inicialmente em animais de laboratório, os efeitos de uma dose única de betametasona nos valores de glicemia de ratos normais e diabéticos-aloxânicos. Esperava-se com isto trazer alguma contribuição para o assunto, especialmente no que diz respeito ao emprego deste corticosteróide com segurança, à pacientes diabéticos controlados, como medicação profilática antiinflamatória, em Odontologia.

CAPÍTULO II - REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

O "*diabetes mellitus*" é uma desordem crônica, afetando o metabolismo de carboidratos, gorduras e proteínas, sendo caracterizada na sua forma clínica mais completa, por uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, hiperglicemia em jejum, glicosúria e acentuada tendência ao desenvolvimento de aterosclerose, microangiopatia, nefropatia e neuropatia (ROBBINS, 1987).

O termo "*diabetes*" (do grego, igual à sifão) foi introduzido por HEATAEUS, médico romano, no primeiro século A.C., quando notou a presença de açúcar na urina. Em 1875, BOUCHARDAT reconheceu que, clinicamente, existiam duas formas de diabetes no homem, sendo uma caracterizada pela obesidade e outra ocorrendo em pessoas jovens. Em 1889, von MERING & MINKOWSKI mostraram que a pancreatectomia podia produzir diabetes no cão. A descoberta subsequente foi o isolamento da insulina, em 1921 por BANTING & BEST. Ainda na década de 20, introduziu-se o teste de tolerância a glicose. A seguir, mais ou menos em 1930, a retinopatia e nefropatia diabética foram reconhecidas como complicações específicas do diabetes. Entre 1950 e 1960, o interesse voltou-se para a área do tratamento e prevenção das complicações desta patologia. Em 1979, o "National Diabetes Data Group" sugeriu critérios de classificação e diagnóstico, os quais foram subsequentemente adotados pela Organização Mundial de Saúde, através do seu comitê especializado em diabetes (BENNETT, 1983).

Segundo UNGER & FOSTER (1988), o "National Diabetes Data Group" classificou o diabetes em 6 categorias:

I. "*Diabetes mellitus*" idiopático:

- 1 - insulino - dependente ou tipo 1.
- 2 - insulino - independente ou tipo 2.
 - a) não obesos;
 - b) obesos.

II. Diabetes gestacional

III. Tolerância à glicose diminuída

IV. Anormalidade prévia na tolerância à glicose

V. Anormalidade potencial da tolerância à glicose

VI. Diabetes secundário

Destas, destaca-se o "*diabetes mellitus*" idiopático (tipos 1 e 2), pela sua maior incidência.

As causas do diabetes idiopático são complexas e não completamente esclarecidas (MUNROE, 1983). A hipótese mais aceita no momento para sua etiologia é que a mesma se constitui numa doença auto-imune (UNGER & FOSTER, 1988).

No que diz respeito ao tratamento do diabetes idiopático, o mesmo é distinto para os tipos 1 e 2. Os pacientes diabéticos tipo 1 ou insulino-dependentes, requerem doses diárias de insulina para evitar as complicações metabólicas, que podem levar a cetoacidose, coma e morte.

As finalidades do tratamento com insulina consistem em eliminar o estado catabólico e seus sintomas, a glicosúria, como também obter uma euglicemia pré e pós-prandial, com normalização do nível de hemoglobina glicosilada (UNGER & FOSTER, 1988). A insulina humana (USP) é derivada de modificações enzimáticas da insulina porcina ou da síntese microbiológica. As formas de insulina disponíveis no mercado incluem as de ação rápida, lenta ou ultralenta. Quanto às interações da insulina com outros medicamentos, destaca-se uma possível redução do efeito da insulina pela ação dos antidepressivos tricíclicos (MARTINDALE, 1989).

Os pacientes diabéticos idiopáticos tipo 2, ou não insulino-dependentes, ao invés de insulina, podem necessitar de drogas hipoglicemiantes orais para manter a euglicemia.

Outros, porém, conseguem uma glicemia normal através de uma dieta balanceada. Portanto, os hipoglicemiantes orais devem ser administrados quando a hiperglicemia persiste, mesmo com o seguimento correto da dieta (UNGER & FOSTER, 1988). As únicas drogas hipoglicemiantes orais aprovadas para uso nos Estados Unidos são as sulfoniluréias, como a acetohexamida, clorpropamida, tolazamida, tolbutamida, gliburida (glibenclamida). A glipezida e glibomirida, não são mais usadas neste país por causa do risco de acidose láctica. A mais nova das drogas experimentais é a ciclítazona.

Mesmo tratado, o paciente diabético pode apresentar complicações. Estas podem ser agudas ou crônicas, destacando-se entre as agudas o coma cetoacidótico e o choque insulínico.

A cetoacidose associa-se a baixos níveis de insulina e altos níveis de glucagon. Ocorre, assim, uma superprodução de glicose e também uma sub-utilização da mesma pelos tecidos insulíndependentes. A hiperglicemia causa portanto a glicosúria, gera hipovolemia, declina o fluxo sangüíneo renal e reduz a degradação do glucagon pelo rim. O resultado é a hiperglucagonemia. A ausência da insulina ocasiona transferência do metabolismo de carboidratos para lípídeos, originando cetoácidos, os quais se unem ao sódio para serem excretados. O sódio é substituído pelos íons hidrogênio. O pH do sangue abaixa, e junto com a desidratação originam o coma (GUYTON, 1984; UNGER & FOSTER, 1988).

Por outro lado, pacientes que seguem um regime fixo de insulina, devem manter um equilíbrio entre a dosagem de insulina administrada, exercícios físicos e ingestão de alimentos, para evitar episódios de hipoglicemia (GUYTON, 1984).

Além disso, pacientes com "*diabetes mellitus*" insulíndependentes, apresentam atenuação ou ausência de respostas secretórias de glucagon, potencializando ainda mais a hipoglicemia (CRYER, 1988). Desta forma, para um indivíduo cujo cérebro necessita especificamente de glicose para seu metabolismo, um nível de glicose abaixo de 25 mg/dl causa perda da consciência, evoluindo para distúrbios neurológicos e coma (MUNROE, 1983).

A respeito das complicações crônicas, as mesmas ocorrem predominantemente, no diabetes tipo 1, sendo caracterizadas por hiperglicemia crônica e associada com distúrbios no metabolismo de lípidos e proteínas e o desenvolvimento de doença microvascular e macrovascular (HOLLANDER, 1990). Assim, conclui-se que a regulação da glicose sanguínea é fundamental para evitar as complicações do diabetes. Para tal, o organismo possui vários mecanismos reguladores da glicemia.

A insulina é secretada pelas células beta das ilhotas pancreáticas. Após uma refeição de carboidratos, a glicose absorvida no sangue ocasiona rápida secreção de insulina e esta ocasiona captação, armazenamento e uso da glicose, especialmente pelo fígado, músculos e tecido adiposo, inibindo a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas (GUYTON, 1984).

Os mecanismos reguladores que mantêm o equilíbrio sistêmico da glicose envolvem *fatores hormonais*, neurais e auto-reguladores (CRYER, 1988). Segundo este mesmo autor, os hormônios reguladores da glicose incluem a insulina, o glucagon, a epinefrina e o hormônio do crescimento.

Outros hormônios têm efeito sobre a glicose. Entre eles, destacam-se os glicocorticóides, hormônios da córtex supra-renal, sendo que 95% da atividade glicocorticóide das adrenais resultam da secreção de cortisol, conhecido também como hidrocortisona (GUYTON, 1984). De acordo ainda com este autor, os glicocorticóides estimulam a gliconeogênese hepática em até seis a dez vezes. Causam ainda uma diminuição do índice de utilização de glicose pelas células e deprimem, lentamente, o transporte de glicose para as mesmas.

Quando ocorre uma elevação dos níveis séricos dos corticosteróides, como consequência da hiperprodução endógena ou administração exógena, desencadeia-se uma série de alterações metabólicas (WAJCHENBERG & LEME, 1980). Dentre estas, destaca-se a dos carboidratos. Vários trabalhos em animais relacionam o efeito dos corticosteróides sobre o metabolismo de carboidratos, levando a um aumento na taxa de gliconeogênese (WELT, 1952; BOUTWELL, 1954; FROESCH, 1958; HAYNES, 1962; AZUMA; 1964; LECOCQ, 1964).

Outros autores, entretanto, não notaram efeitos marcantes na glicemia de humanos e de cães após tratamento com cortisol (LONG, 1960; GLENN et alii, 1964).

HAYNES, em 1962, procurou elucidar a maneira pela qual os esteróides aumentam a taxa de formação dos carboidratos. Propôs que um possível mecanismo para o aumento da gliconeogênese, seria devido aos esteróides alterarem o metabolismo hepático. Assim, haveria um aumento proporcional de aminoácidos glicogênicos migrando para o fígado, sendo estes convertidos em hexoses.

LECOQ et alii (1961), PERKOFF et alii (1963), discordam de HAYNES (1962) ao observarem uma taxa normal nos níveis de açúcar sanguíneo de cães e humanos saudáveis, sob influência do cortisol. A explicação vem do fato da manutenção de glicemia resultarem do decréscimo da saída da glicose hepática e bloqueio da utilização periférica de açúcar, ambas agindo em direções opostas, tendendo uma a anular a outra.

AZUMA (1964) estudando o efeito dos corticosteróides no metabolismo dos carboidratos, notou um considerável aumento na gliconeogênese no fígado de ratos, em comparação com outras espécies animais, e sugeriu que nestas, o efeito primário dos corticosteróides no metabolismo de carboidratos é o de inibir a utilização periférica de glicose.

Já BOND (1977), sugeriu que os corticóides podem induzir "diabetes mellitus" ou potencializar o efeito hiperglicêmico naquelas pessoas já predispostas à esta doença.

Em 1973, CALLE et alii já haviam observado um aumento da resistência à insulina, gliconeogênese e hiperglucagonemia, o qual contribuiu para induzir diabetes esteróides.

Dentre algumas doenças, constatou-se que a administração de esteróides em pacientes portadores de lupus sistêmico, artrite reumatóide, espru, pênfigo, síndrome nefrótica e cirrose no fígado, precipita um diabetes esteróide (HARDWICK & LESSOF, 1962).

Entretanto, estes autores não especificam o glicocorticóide usado, nem a dose ou mesmo se o tratamento foi agudo ou crônico.

A administração aguda de betametasona e prednisona aumenta os níveis de glicose plasmática. Porém, a betametasona produz maior intolerância à glicose e resistência à insulina do que a prednisona (PAGANO, 1989).

Da mesma forma, PUPO (1989) observou que o deflazacort tem menor ação diabetogênica do que a prednisona.

PAGANO (1989), considera inclusive o deflazacort como o medicamento de menor ação esteróide-diabetogênica sendo, pois, indicado para pacientes com pré-diabetes. Concluiu também, através de seus resultados, que a betametasona é o medicamento de maior ação diabetogênica. Para tal experimento, PAGANO utilizou as doses antiinflamatórias dos corticosteróides.

Muito antes de PAGANO, HOLLANDER (1960) fez um trabalho em humanos, relacionando doses de corticosteróides e o seu efeito diabetogênico. Os resultados mostraram um efeito diabetogênico similar provocado, respectivamente, por doses diárias de 75mg de cortisona, 60mg de hidrocortisona ou 12mg de triancinolona. Comparando os efeitos deste primeiro grupo de drogas com os induzidos por doses diárias de 15 mg de prednisona, 15mg de prednisolona ou ainda 12mg de metilprednisolona, notou que os efeitos destes últimos foram mais brandos. O mesmo autor também considerou que a dexametasona, numa dose equivalente a 3mg, tem o menor efeito diabetogênico entre os antiinflamatórios hormonais.

O tempo no qual os glicocorticóides induzem alterações no metabolismo de carboidratos, tem sido também objeto de investigações científicas.

GLENN (1957) & WEST (1959), sugeriram que os efeitos dos corticosteróides no metabolismo dos carboidratos é retardado em pelo menos 2 horas, evidenciando-se quando a concentração dos esteróides está decrescendo.

LECOCQ (1964) mostrou mudanças marcantes no metabolismo de carboidratos, no período de 2 a 4 horas após a administração de corticóides.

O mesmo autor estudou também o efeito agudo da hidrocortisona na saída da glicose hepática e na utilização da glicose periférica. De acordo com os resultados obtidos, ocorreu um decréscimo da utilização da glicose periférica nos sessenta minutos iniciais após o começo da administração de hidrocortisona e uma queda na saída de glicose hepática.

Outro efeito da administração de glicocorticóides é o aumento da glicosúria. Segundo FROESCH (1958), o aumento nos níveis de glicose sanguínea e urinária que ocorre quando administra-se cortisol nas pessoas em jejum, é melhor interpretado como sendo um aumento na taxa de gliconeogênese hepática. Também constatou que, em nenhum instante a administração de prednisona ou cortisol resultou na diminuição da capacidade de reabsorção máxima de glicose, ou no aumento de glicosúria à cargas de glicose abaixo da taxa máxima de reabsorção.

CAPÍTULO III - PROPOSIÇÃO

III - PROPOSIÇÃO

Admitindo-se o conceito de que o uso racional dos corticosteróides de meia-vida plasmática prolongada, em odontologia, é de grande valia na atenuação da resposta inflamatória, e baseando-se na importante relação risco/benefício quando da escolha de um medicamento, propôs-se neste trabalho:

- 1 - Avaliar os efeitos da betametasona, empregada sistemicamente na dose única de 0,1mg/Kg de peso corporal, na glicemia de ratos sob condições normais.

- 2 - Da mesma forma, investigar os efeitos deste mesmo corticosteróide, na dose única acima descrita, nas concentrações de glicose sanguínea de ratos diabéticos-aloxânicos.

CAPÍTULO IV - MATERIAL E MÉTODOS

IV - MATERIAL E MÉTODOS

1 - SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados para esta pesquisa 40 ratos (Rattus novergicus albino, linhagem Wistar heterogenética), machos, adultos (90 dias) e pesando em média 300 g, procedentes do Centro de Bioterismo da UNICAMP (animais mantidos sob barreira de qualidade sanitária spf****).

Durante o período de adaptação (uma semana) e parte da fase experimental, os animais foram alimentados com ração balanceada padrão¹ e água "*ad libitum*".

2 - DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS E TRATAMENTOS

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de 20 elementos cada, e estes subdivididos em dois subgrupos, cada um com 10 ratos, que receberam as seguintes denominações e tratamentos:

GRUPO I - RATOS NORMAIS

SUBGRUPO I.a. - cujos animais foram tratados via intraperitoneal, com solução salina (cloreto de sódio a 0,9%), em dose única, num volume equivalente aquele empregado nos animais do SUBGRUPO I.b., de acordo com o peso dos mesmos.

¹ - PURINA LABINA® (Purina Nutrimentos Ltda.)

SUBGRUPO I.b. - onde também, pela via intraperitoneal, os animais foram tratados com o fosfato dissódico de betametasona², na dose única de 0,1mg/kg de peso corporal.

GRUPO II - RATOS DIABÉTICOS

SUBGRUPO II.a. - os animais receberam o mesmo tratamento proporcionado aos animais do subgrupo I.a.

SUBGRUPO II.b. - da mesma forma, os animais receberam tratamento idêntico àquele administrado aos animais do subgrupo I.b..

3 - INDUÇÃO DO "DIABETES MELLITUS"

A aloxana monohidratada³ constituiu-se na droga de escolha para provocar a necrose das células β pancreáticas e, conseqüentemente, o "diabetes mellitus", nos animais pertencentes ao grupo II.

A aloxana foi diluída em solução salina a 0,9%, e nesta solução foram acrescentadas 1 a 2 gotas de HCl 0,1N para ajustar o pH em torno de 5. Administrou-se então uma dose única de 150mg/Kg de peso corporal, pela via intraperitoneal, num volume nunca superior a 0,5ml.

² - CELESTONE INJETÁVEL[®] (Ind. Química e Farmacêutica Schering-Plough Ltda.)

³ - ALLOXAN[®] (5,6-Dioxyuracil)monohydrate - Sigma Chemical Co. (cod. A- 8128).

Os animais foram privados de alimentação sólida por um período de 24 horas, prévias à injeção de aloxana. Após a administração desta, os animais permaneceram em restrição alimentar, inclusive de água, por um período de 2 horas. Passado este tempo, foi colocada à disposição dos mesmos uma solução de glicose a 5%, para prevenir eventuais quadros de hipoglicemia (UNGER & FOSTER, 1968).

Quatro dias após a administração de aloxana, a glicemia dos animais do GRUPO II foi determinada através da técnica de auto-monitoramento de glicose sanguínea (método enzimático modificado). Para tal procedimento, foi utilizado um fotômetro de reflexão⁴, filme de código em barras e fitas reagentes⁵, que permitem a determinação quantitativa da glicose sanguínea, na faixa compreendida entre 10 e 500mg/dl (0,5 - 27mmol/l). Os procedimentos técnicos deste método encontram-se descritos, detalhadamente, no Apêndice deste trabalho.

Foram considerados diabéticos os animais que apresentaram valores glicêmicos entre 225 a 500mg/dl. Com o objetivo de se manter a glicemia na faixa de 200 a 400 mg/dl, quando necessário os animais foram tratados com insulina⁶, durante 6 dias, na dose de 1 a 2 unidades a cada 24 horas, dependendo do nível glicêmico apresentado. Durante este período, foi oferecido a cada animal 10 a 12g de ração diariamente, quantidade considerada suficiente para sua manutenção (HOSHINO et alii, 1976).

⁴ REFLOLUX[®] (Boehring Mannheim UK)

⁵ HAEMO-GLUKOTEST[®] 20-800 R (Boehring Mannheim UK)

⁶ IOLIN[®] - insulina NPH (N U-100), bovino e suíno purificado (Biobrás Bioquímico do Brasil S.A.).

4 - DOSAGEM DA GLICOSE SANGUÍNEA

As amostras de sangue para as dosagens glicêmicas foram obtidas através da secção da porção terminal da cauda dos ratos, empregando-se uma tesoura apropriada.

A glicemia de todos os animais, normais ou diabéticos, foi determinada no tempo zero (antes da administração do corticosteróide ou solução salina), e nos tempos de 30, 60, 120 e 240 minutos após a injeção destas, pela via intraperitoneal.

Cumpre-se salientar que na noite anterior ao início destas determinações, retirou-se a alimentação sólida, submetendo-se os animais a um jejum de 12 horas, de acordo com o preconizado por WOODSON & POTTER (1979), sendo também suspensa a administração de insulina aos animais diabéticos. Após a última dosagem (240 minutos), os animais foram sacrificados através da inalação de éter sulfúrico.

5 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores médios das concentrações de glicose sangüínea, dentro de cada grupo experimental, nos diferentes tempos de avaliação, foram tratados estatisticamente através da aplicação do teste t de STUDENT, ao nível de 5%.

CAPÍTULO V - RESULTADOS

V - RESULTADOS

5.1. - GLICEMIA DE ANIMAIS NORMAIS

Os valores médios da glicemia de animais sob condições normais (GRUPO I), tratados com solução salina (SUBGRUPO Ia) ou betametasona (SUBGRUPO Ib), nos diferentes tempos de estudos, encontram-se na Tabela 1.

As concentrações de glicose sangüínea por animal, dentro dos subgrupos experimentais, em cada tempo de avaliação, encontram-se no Apêndice deste trabalho.

Tabela 1. Valores médios da glicemia (mg/dl) de animais NORMAIS, de acordo com o tratamento, o valor de teste t, nos diferentes tempos de estudo (minutos).

TEMPOS DE ESTUDO	TRATAMENTO		VALOR DE t
	I a (sol. salina)	I b (betametasona)	
0	78,8	82,1	-0,9
30	96,3	93,4	0,51
60	100	98,6	0,24
120	86,8	85,3	0,3
240	78	79,1	-0,31

(t crit. = 2,10)

As médias dos subgrupos (I a e I b), contidas na Tabela I, foram comparadas através do teste t de STUDENT, nos diferentes tempos de estudo, ao nível de 5%. Com base nesta análise, pode-se afirmar que não houve diferença significativa entre os valores de glicemia dos animais sob condições NORMAIS, tratados com solução salina ou betametasona, nos diferentes tempos de estudo.

Para uma melhor visualização da grandeza das médias, observar a Figura 1.

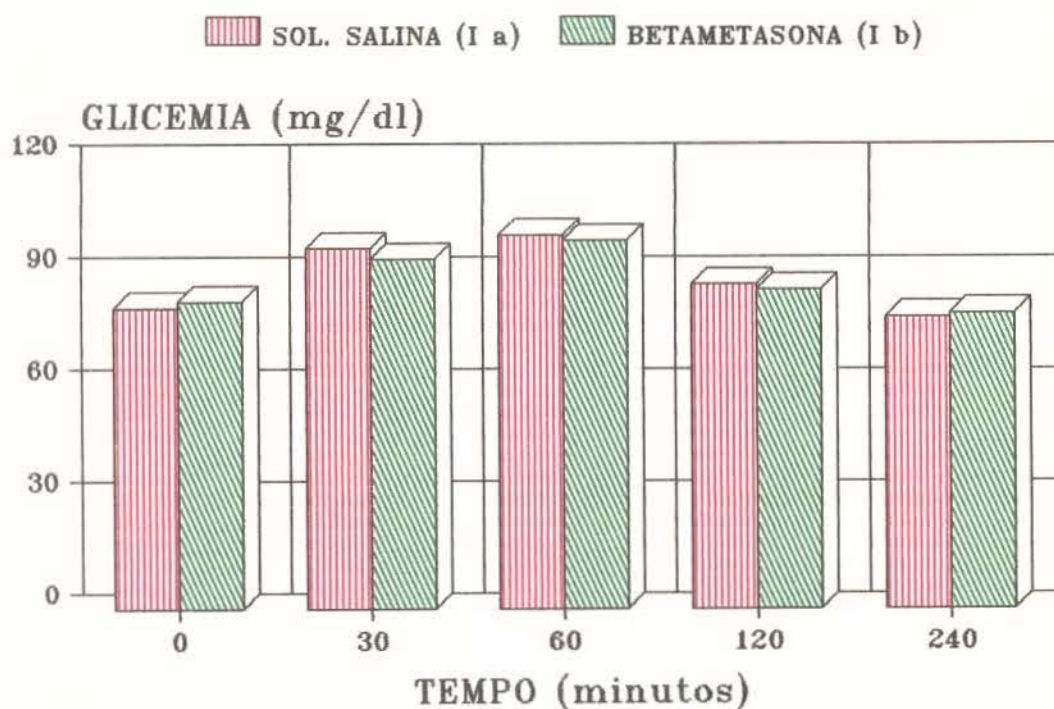


Figura 1 - Valores médios da glicemia de animais NORMAIS, em função dos tempos de estudo, tratados com solução salina ou betametasona.

5.2 - GLICEMIA DE ANIMAIS DIABÉTICOS

Os valores médios da glicemia de animais DIABÉTICOS (GRUPO II), tratados com solução salina (SUBGRUPO II a) ou betametasona (SUBGRUPO II b), nos diferentes tempos de estudo, encontram-se na Tabela 2. As glicemias obtidas de cada animal deste grupo experimental, em cada tempo de avaliação, encontram-se no Apêndice deste trabalho.

Tabela II. - Valores médios da glicemia (mg/dl) de animais DIABÉTICOS, de acordo com o tratamento, o valor do teste t, nos diferentes tempos de estudo.

TEMPOS DE ESTUDO	TRATAMENTO		VALOR DE t
	I a (sol. salina)	I b (betametasona)	
0	324,9	305,3	0,86
30	364,8	354,9	0,29
60	358,4	366,7	-0,24
120	375,6	376,6	-0,02
240	345,1	356,4	-0,34

(t crit. = 2,10)

Os valores médios dos SUBGRUPOS (II a e II b), contidos na Tabela II, foram comparados através do teste t de STUDENT, nos diferentes tempos de estudo, ao nível de 5%. Com base nesta análise, pode-se afirmar que não houve diferença significativa entre os valores de glicemia dos animais diabéticos, tratados com solução salina ou betametasona, nos diferentes tempos de estudos. Para uma melhor visualização de grandeza das médias, observar a Figura 2.

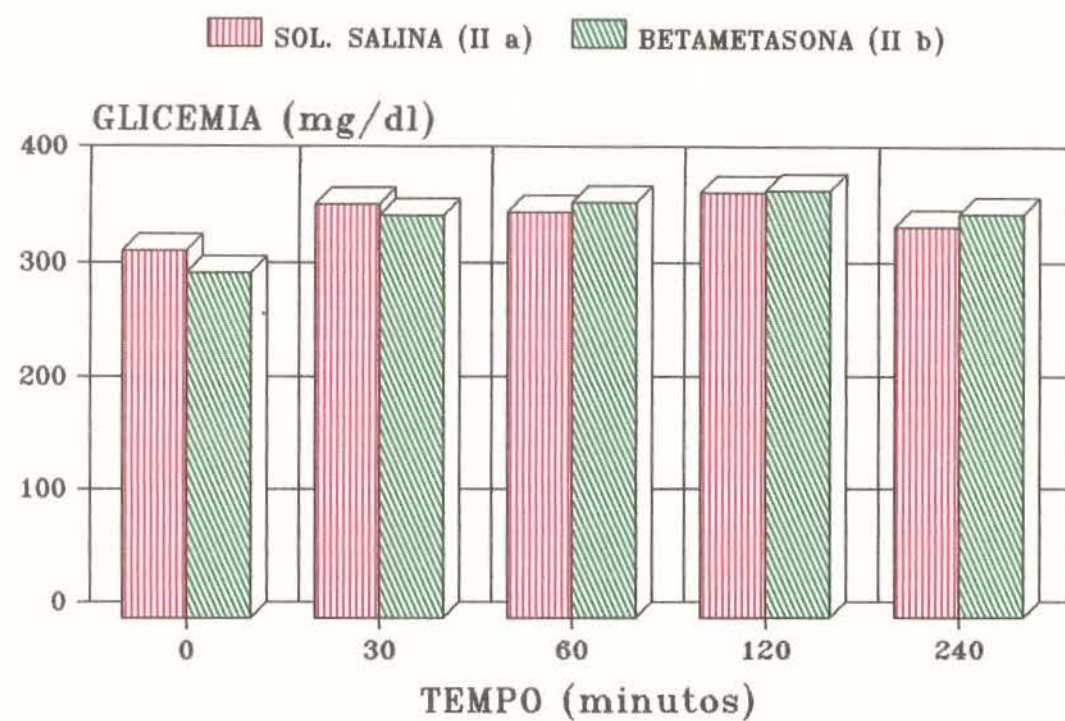


Figura 2 - Valores médios da glicemia de animais DIABÉTICOS, em função dos tempos de estudo, tratados com solução salina ou betametasona.

CAPÍTULO VI - DISCUSSÃO

VI - DISCUSSÃO

A literatura sobre os métodos de determinação de glicose sangüínea é abundante. Apesar disto, os mais atualmente empregados em laboratórios especializados se constituem no método da ortotoluidina, que permite a determinação em soro ou plasma, através de um processo colorimétrico, e o enzimático, que propicia a determinação em sangue total, soro ou plasma.

O método da tira reagente, empregado nesta pesquisa, é uma modificação do método enzimático, utilizando-se o sangue total. Até algum tempo atrás, a avaliação era apenas qualitativa, permitindo a determinação através de uma escala de cores. Mais recentemente, adaptaram-no para uma leitura em aparelho fotométrico, possibilitando a determinação quantitativa, de muito maior precisão.

Segundo SMITH (1983), a equipe laboratorial e os paramédicos do Hospital de Birmingham, Inglaterra, utilizam o sistema de monitoramento direto da Boehringer desde 1979, observando que o mesmo é de grande valia no controle rigoroso da glicemia, em diabéticos.

Apesar da técnica preconizada pelo sistema Haemo-glukotest[®] da Boehringer (descrita no Apêndice deste trabalho), ser de simples execução, acredita-se que as determinações da glicemia de animais normais e diabéticos foram fidedignas, o que recomenda o emprego deste método futuros experimentos, laboratoriais ou clínicos.

Além da metodologia empregada para a determinação da glicose sangüínea, caberia ainda justificar a escolha da dose de 0,1 mg/kg de betametasona, utilizada neste trabalho.

Administrado nesta dose, o corticosteróide em questão apresenta uma intensa atividade antiinflamatória, em ratos, já comprovada em estudos anteriores, seja na fase exsudativo-vascular como na fase proliferativa do processo inflamatório (ANDRADE, 1985).

No que diz respeito aos resultados obtidos na presente pesquisa, numa primeira análise, os mesmos parecem refletir claramente que a betametasona, na dose única empregada, não provocou alterações nos valores de glicemia de ratos normais e diabéticos, nos diferentes tempos de estudo.

Comparando estes achados com os da literatura, tornou-se difícil encontrar um trabalho que desse suporte integralmente (ou não) aos mesmos, desde que os autores ensaiaram com diferentes corticosteróides, doses e posologias, além de espécies animais distintas.

Prova disto é que AZUMA & EISENSTEIN (1964), já haviam demonstrado que existe uma diferença no modo de ação dos corticosteróides no metabolismo de carboidratos, entre ratos e outros animais de laboratório. Em ratos, segundo estes autores, a administração esteróide está associada com um aumento da gliconeogênese e, paralelamente, a uma inibição da utilização periférica de glicose, o que não ocorre de forma significativa em cobaias, coelhos e cães.

Pode-se acrescentar a isto os argumentos de LECOCQ et alii (1961) e PERKOFF et alii (1963), que sugeriram que os níveis de açúcar sanguíneo, em cães e humanos saudáveis, não são alterados pela administração exógena de corticóides, porque as alterações que resultam do decréscimo de liberação da glicose hepática e do bloqueio da utilização periférica de açúcar, agem em direção opostas, uma tendendo a anular a outra.

Segundo BOND (1977), já se encontra bem estabelecido que os glucocorticóides provocam alterações no metabolismo da glicose em muitos pacientes, podendo inclusive precipitar ou exacerbar o "diabetes mellitus" naqueles predispostos. Inicialmente, eles tendem a aumentar a gliconeogênese pela indução de enzimas hepáticas gliconeogênicas, como pela liberação de aminoácidos e lactatos dos tecidos periféricos. Numa segunda etapa, os glucocorticóides antagonizam a recaptação de glicose pelos tecidos periféricos, controlada pela insulina. Finalmente, estes podem aumentar os níveis de glucagon plasmático no homem, promovendo a gliconeogênese.

Em ratos, os experimentos clássicos de LONG et alii (1960), demonstraram que a administração de esteróides adrenais aumentam os níveis de glicose sangüínea e o conteúdo de glicogênio hepático. Num destes ensaios laboratoriais, observaram que a glicemia de ratos normais aumentava 2 a 4 horas após a administração de cortisol.

Na presente pesquisa, não foram detectadas alterações nos níveis de glicose sangüínea de ratos sadios, até o último tempo estudado (6 horas), o que aparentemente contradiz os achados de LONG et alii (1960). Entretanto, acredita-se ser necessário muito cuidado na comparação dos referidos resultados, desde que foram empregados corticosteróides com meia-vida plasmática e biológica diferentes, apresentando portanto, potência farmacológica distinta.

Num experimento mais recente, STUMPO & KLETZIEN (1981), demonstraram que em cultura de hepatócitos, a dexametasona potencia a ação do glucagon em estimular a gliconeogênese, embora o glucocorticóide isoladamente apresenta um efeito mínimo na glicemia de ratos nas primeiras 5 horas de tratamento.

Como a dexametasona apresenta uma atividade farmacológica similar à betametasona, o ensaio "in vivo" destes autores pode, pelo menos em tese, explicar os resultados obtidos neste trabalho, relativo aos animais sob condições normais.

Ratificando este conceito, CRYER (1988) argumenta que infusões intravenosas de cortisol por 8 horas não aumentam a produção de glicose; ao limitar a utilização desta, o cortisol causa um pequeno aumento na glicemia, mas apenas após 2 a 3 horas. Já a administração crônica de cortisol pode aumentar a produção de glicose. Assim, de acordo com este autor, ao limitar a utilização de glicose e estimular sua produção, o corticosteróide tende a elevar sua concentração no plasma sanguíneo.

Do que foi dito, pode-se deduzir que os corticosteróides, quando administrados de forma aguda, mesmo em doses maciças, podem eventualmente aumentar de forma discreta os níveis plasmáticos de glicose, em organismos sadios, sendo esta elevação clinicamente insignificante. Por outro lado, a administração crônica (tempo prolongado) destes fármacos pode induzir um estudo hiperglicêmico mais persistente e importante, inclusive predispondo o diabetes em indivíduos susceptíveis à doença.

No outro grupo experimental deste trabalho (Grupo II), o "*diabetes mellitus*" foi provocado experimentalmente pela administração de aloxana, um potente agente oxidante. A aloxana combina-se com o zinco e grupamentos sulfidrilas, podendo causar lesões em vários tipos de células vivas. Entretanto, as células beta-pancreáticas são particularmente sensíveis.

A seqüência de eventos após a injeção de aloxana inicia-se com uma hiperglicemia, decorrente da glicogenólise hepática, sendo esta mediada por uma secreção excessiva e temporária de adrenalina. Isto é seguido, rapidamente, por uma estimulação da liberação de insulina e uma conseqüente queda dos níveis de açúcar sanguíneo. Estabelece-se então a lesão das células beta e a insulina desaparece da corrente circulatória. As células alfa das ilhotas pancreáticas, produtoras de glucagon, permanecem íntegras.

Como ficou demonstrado neste trabalho, não houve uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os valores de glicemia de animais diabéticos, tratados com solução salina ou betametasona.

Segundo GOTH (1981), o cortisol aumenta a gliconeogênese e, além disso, tende a inibir a utilização periférica de glicose. Em conseqüência, provoca acúmulo pronunciado de glicogênio no fígado, podendo produzir hiperglicemia e glicosúria. Devido a estes efeitos, tende a agravar o quadro de "diabetes mellitus".

Por outro lado, já foi constatado que o tratamento prolongado, mas não agudo com glucocorticosteróides, eleva a concentração de glucagon no plasma, desde que as células alfa das ilhotas do pâncreas não interrompem a produção deste hormônio (MARCO et alii, 1973; WISE et alii, 1973). Como o próprio glucagon estimula a gliconeogênese, a elevação dos níveis plasmáticos deste também contribui para uma maior síntese de glicose.

PAGANO et alii (1989) demonstraram de forma bastante objetiva, que a ação diabetogênica dos glucocorticóides depende não somente do tipo de corticóide empregado, mas também da dose e tempo de administração dos mesmos. Num dos experimentos desta equipe, os resultados apontaram que a betametasona induz uma maior intolerância à glicose, em humanos sadios, quando comparada àquela induzida pela prednisona e deflazocort. Cumpre-se destacar que neste caso a betametasona foi administrada em duas doses de 1,5 mg, sendo a primeira 12 horas e a segunda 2 horas antes do teste oral de tolerância à glicose.

Mais uma vez, pode-se perceber a dificuldade em comparar-se tais resultados com os da presente pesquisa, que utilizou ratos já diabéticos, dose única de 0,1 mg/kg de betametasona, além de não realizar o TOTG.

Ao final deste capítulo, achou-se interessante destacar as palavras de MAY (1990), argumentando que nos últimos tempos, tem-se constatado o aumento crescente de pacientes diabéticos que necessitam de tratamento odontológico, provavelmente em decorrência de uma maior expectativa de vida. Desta forma, os cirurgiões-dentistas devem ser constantemente alertados para a relação "*diabetes mellitus*" e doenças orais, os tipos de medicamentos empregados nestes pacientes, bem como as complicações provenientes da terapêutica ou das interações medicamentosas.

Espera-se que este trabalho tenha contribuído de alguma forma, no sentido de avaliar a relação risco/benefício inerente ao uso da betametasona em indivíduos normais e diabéticos controlados. Lógicamente, futuros experimentos de cunho clínico são imprescindíveis para confirmar os achados aqui apresentados.

CAPÍTULO VII - CONCLUSÃO

VII - CONCLUSÃO

Dentro das condições nas quais foi realizado este trabalho, pôde-se concluir o seguinte:

1. A betametasona, quando administrada na dose única de 0,1 mg/kg, por via intraperitoneal, não alterou de forma significativa os valores de glicemia de ratos sob condições normais, nos tempos de estudo propostos.

2. Em ratos diabéticos-aloxânicos, de forma semelhante, o mesmo tratamento glucocorticóide não interferiu nas taxas de açúcar sanguínea, nos diferentes tempos de estudo.

RESUMO E SUMMARY

RESUMO

Este trabalho teve por objetivo avaliar a influência da betametasona, um corticosteróide bastante empregado como antiinflamatório em Odontologia, sobre os valores de glicemia em jejum, em ratos normais e diabéticos-aloxânicos. Para tal, foram utilizados 40 ratos (Rattus norvegicus albino, raça Wistar heterogenética), machos, adultos (90 dias) e com um peso em média de 300 g, que foram divididos em 2 grupos (normais e diabéticos) e estes em 2 sub-grupos (tratados com solução salina ou betametasona, em dose única). A glicemia foi medida nos tempos 0 (zero) e 30, 60, 120 e 240 minutos após o tratamento de auto-monitoramento de glicose sangüínea.

Os resultados mostraram não ocorrer uma diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) nos níveis glicêmicos de ratos normais ou diabéticos, quando tratados com solução salina ou betametasona, na dose de 0,1 mg/kg, nos diferentes tempos de estudo.

SUMMARY

The aim of this paper was study the influence of betamethasone, a corticosteroid very used like anti-inflammatory in Dentistry, over the values of fasted glycemia, in normal and alloxan-diabetics rats. For this purpose, there were been used 40 rats (Rattus novergicus albino, race Wistar heterogenetic), male, grow-up (90days) and with the weight of 300 g in average, wich were divided in 2 groups (normal and diabetic) and these ones in 2 subgroups (the subgroup that received the treatment of saline or the other, betamethasone, in single dosage). The glycemia was measured using the method of self glucose monitoring. The beginning time was 0 (zero) and the others were 30, 60, 120 and 240 minutes after treatment.

The results showed that did'nt appear a significant statistic difference ($p < 0,05$) in the glycemie level of normal and diabetics rats, when they received saline or betamethasone in a single dosage of 0,1 mg/kg, in different times of study.

CAPÍTULO VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - ALMEIDA, F.M. Estudo clínico comparativo dos efeitos de duas preparações distintas de betametasona, sobre as complicações decorrentes da remoção de terceiros molares retidos. Piracicaba, 1990. 90p. [tese (mestrado)-FOP-UNICAMP].
- 2 - ANDRADE, E.D. Efeitos antiinflamatórios da betametasona em preparações e posologias diferentes. Estudo experimental. Piracicaba, 1985. 87p. [Tese (Doutoramento) - FOP - UNICAMP].
- 3 - AXELROD, L. Glucocorticoid therapy. Medicine, 55(1): 39-65, 1976.
- 4 - AZUMA, T.B. & EISENSTEIN, A.B. Effect of adrenal steroids on carbohydrate metabolism in various animal species. Endocrinology, 75: 521-6, 1964.
- 5 - BAHN, S.L. Glucocorticoids in dentistry. J. Am. dent. Ass., 105: 476-81, 1982.
- 6 - BELLANTI, J.A. Imunology II. Philadelphia, W.B. Saunders, 1978. p.746-57.
- 7 - BENNETT, P.H. The diagnosis of diabetes: new international classification and diagnostic criteria. A. Rev. Med., 34: 295-309, 1983.

- 8 - BOND, W.S. Toxic reactions and side effect of glucocorticoid in man. Am. J. Hosp. Pharm., 34(5): 479-85, 1977.
- 9 - BOUTWELL, R.K. & CHIANE, R. The acute effect of cortisone treatment on the utilization of glucose by the mouse. Archs Biochem., 50: 461-9, 1954.
- 10 - CALLE, M.J. et alii. N. Engl. J. Med., 288: 128, 1973. Apud: KJELSTRAND, C.M. Side effects of steroids and their treatment. Transplantn Proc., 7(1): 123-9, 1975.
- 11 - CLAMAN, H.N. Glucocorticoids I: anti-inflammatory mechanisms. Hosp. pract, 18(7): 123-6, 131-4, 1983.
- 12 - _____. Glucocorticoids II: the clinical responses. Hosp. pract, 18(7): 143-6, 149-51, 1983.
- 13 - CROSSLEY, H.L. et alii. Nonsteroidal anti-inflammatory agents in relieving dental pain: a review. J. Am. dent. Ass., 106: 61, 1983.
- 14 - CRYER, P.E. Tratado de endocrinologia. 7^a edição, São Paulo, ed. Manole, 1988 v.2, p.1234-65.
- 15 - CZERWINSKI, A.W. et alii. Effect of a single, large, intravenous injection of dexametasone. Clin. Pharmac. Ther., 13(5): 638-4, 1972.
- 16 - DRUCKER, R.F. et alii. Quality assesment of blood glucose monitors in use outside the hospital laboratory, J. clin. Path., 36: 948-53, 1983.

- 17 - DUJOVNE, C.A. & AZARNOFF, D.L. Clinical complications of corticosteroid therapy. Med. Clin. N. Am., 57(5): 1331-42, 1973.
- 18 - DUNN, M.J. et alii. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and renal junction. J. clin. Pharmac., 28: 524-9, 1988.
- 19 - FERREIRA, S.H. A classification of pberipheral analgesics based upon their mode of action. IN: SANDLER, M. & COLLINS, G.M. Migraine: spectrum of ideas. Oxford, University Pr., 1990 p.59-72.
- 20 - FROESCH, E.R. et alii. Mechanism of the glucosuria produced by the adminstration of steroids with glucocorticoid activity. J. clin. Invest., 37: 524-32, 1958.
- 21 - GLENN, E.M. et alii. The relationship between biological activities of hydrocotisone analogies and their rates of inactivation by rat liver enzyme system. Endocrinology, 6(2): 128-42, 1957.
- 22 - _____. Endocrinology, 68: 386, 1961. Apud: AZUMA, T. & EISENSTEIN, A.B. Effect of adrenal steroids on carbohydrate metabolism in various animal species. Endocrinology, 75: 521-6, 1964.
- 23 - GOTH, A. Farmacología médica. 9^a ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1981, p.394.
- 24 - GUYTON, A.C. Tratado de fisiología médica. 6.ed. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 1984. p.833-41.

- 25 - HARDWICK, C.B., LESSOF, M.H. Diabetes mellitus and steroids. guys Hosp. Rep., 111: 107-12, 1962.
- 26 - HAYNES, R.C. Studies on an *in vitro* effect of glucocorticoids on gluconeogenesis. Endocrinology, 75: 521-6, 1964.
- 27 - HOLLANDER, J.L. J. Amer. med. Ass., 172: 306, 1960. Apud: HARDWICK, C.B. & LESSOF, M.H. Diabetes mellitus and steroids. guys Hosp. Rep., 111: 107-12, 1962.
- 28 - _____. Approaches to the treatment of type I diabetes, Lab. Med., 21(8): 522-6, 1990.
- 29 - HOOLEY, J.R. & HOHL, T.H. Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. J. oral Surg., 32: 864-6, 1974.
- 30 - HOSHINO, et alii. Hypoglycaemic effects of salivary duct ligation upon diabetes mellitus in mice. Archs oral Biol., 21: 105-11, 1976.
- 31 - HOSKINS, P.L. et alii. Comparison of different models of diabetes care on compliance with self-monitoring of blood glucose by memory glucometer. Diabet. care, 11(9): 719-24, 1988.
- 32 - HUFFMAN, G.G. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars. J. oral. Surg., 35: 198-9, 1977.

- 33 - JUNQUEIRA, S.M.D.R. Influência da betametasona empregada na forma de preparações farmacêuticas distintas, sobre alguns valores de auto-hemostasia, em ratos. [NO PRELO].
- 34 - KJELLSTRAND et alii. Side effects of steroids and their treatment. Transplant. Proc., 8(1): 123-9, 1975.
- 35 - KOCH, D.D. Fructosamine: how useful is it. Lab. Med., 21(8): 497-503, 1990.
- 36 - LECOQ, F.R. et alii. Clin. Res., 9, 196. Apud: AZUMA, T. & EISENSTEIN, A.B. Effect of adrenal steroids on carbohydrate metabolism in various animal species. Endocrinology, 75: 52-6, 1964.
- 37 - LECOQ, F.R.; MEBANE, D.; MADISON, L.L. The acute effect of hydrocortisone on hepatic glucose output and peripheral glucose utilization. J. clin. Invest., 43(2): 237-44, 1964.
- 38 - LONG, C.N.H. et alii. Metabolic effects of adrenal hormonal. Little, Brown and Co., Boston, Mass., 1960 (Ciba Foundation Study grant.).
- 39 - MARCO, J. et alii. Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. N. Engl. J. med., 288: 128-31, 1973
- 40 - MARSHALL, J.G. & WALTON, R.E. The effect of intramuscular injection of steroid on posttreatment endodontic pain. J. Endodont., 10(12): 584-8, 1984.

- 41 - MARTINDALE, The extra pharmacopeia, 29ed. London The Pharmaceutical Pr., 1989. 391p.
- 42 - MAY, O.A. Management of the diabetic dental patient. Quintess. Int., 21(6): 491-4, 1990.
- 43 - MESSER, E.J. & KELLER, J.J. The use of intraoral dexametasone after extration of third molars. Oral Surg., 40(5): 594-8, 1975.
- 44 - MUNROE, C.O. et alii. The dental patient and *Diabetes mellitus*. Dent. Clin. N. Am., 27(2): 329-41, 1983.
- 45 - OLIVEIRA, I.R. Corticosteróides: farmacologia e uso clínico. Folha med., 86(3); 129-38, 1983.
- 46 - PAGANO, G. et alii. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects. Archs intern. Med., 149: 1093-101, 1989.
- 47 - PERKOFF et alii. J. Lab. Clin. Med., 63. Apud: AZUMA, T & EISENSTEIN, A.B. Effect of adrenal steroids on carbohydrate metabolism in various animal species. Endocrinology, 75: 521-6, 1964.
- 48 - PUPD, A. & PUPO, Y. Estudo comparativo sobre a influência do corticosteróide deflazacort (DL50) e prednisona na tolerância à glicose e a secreção de insulina em mulheres normais. Farmac. clin., 99(3): 179-82, 1989.
- 49 - ROBBINS et alii. Patologia estrutural e funcional. 3.ed., Rio de Janeiro, Ed. Guanabara, 1986. p.934-51

- 50 - SKJELBRED, P. & LOKKEN, P. Reduction of pain and swelling by a corticosteroid inject 3 hours after surgery. Eur. J. clin. Pharmac., 23: 141-6, 1982.
- 51 - SMITH, J.H. Laboratory staff and nurses' performance compared when using the blood glucose Reflotest-Reflomat system. Med. Lab.Sci., 40: 283-5, 1983.
- 52 - STUMPO, D.J. & KLETZIEN, R.F. J. Cell. Physiol., 107, 1981. Apud: ALLAN, E.H. & TITHERADGE, M.A. Effect of treatment of rats with dexamethasone in viro on gluconeogenesis and metabolite compartmentation in subsequently isolated hepatocytes. Biochem. J., 219, 1984.
- 53 - UNGER, R.H., FOSTER, D.W. Tratado de endocrinologia. 7.ed., São Paulo, Ed. Manole Ltda, vol. 2 1988, p.1270-1335.
- 54 - VAN DER ZWAN, J. et alii. The lower third molar and antiphlogistics. Int. J. oral Surg., 11: 340-50, 1982.
- 55 - VOLPATO, M.C. Efeitos de duas formas farmacêuticas de betametasona sobre o processo de reparação alveolar dental. Estudo histológico em ratos. Piracicaba, 1991. 49p. [tese (mestrado) - FOP-UNICAMP].
- 56 - WAJCHEMBERG, B.L. & LEME, C.E. Efeitos colaterais dos corticosteróides: disfunções endócrino-metabólicas. IN: LACAZ, C.L. et alii. Introfarmacogenia. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1980, p.194-5.

- 57 - WELT, I.D. et alii. Effect of cortisone upon rates of glucose production and oxidation in the rates. J. biol. Chem., 197: 57-66, 1952.
- 58 - WEST, M.W. et alii. Determination of the blood glucose to glucocorticoids in man. Diabetes, 8(1): 22-8, 1959.
- 59 - WISE, J.K.; HENDLER, R.; FELIG, P. Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma aminoacid concentrations in man. J. Clin. Invest., 52: 2774-82, 1973.
- 60 - WOODSON, L.C. & POTTER, D.E. The influence of endogenous glucagon release on hyperglycemic responses of the catecholamines in normal fed and diabetic rats. J. Pharmac. Exp. Ther., 210: 458-64, 1979.

APÊNDICE

APÊNDICE

DETERMINAÇÃO DA GLICEMIA

Para determinação da glicemia foi utilizado o sistema Haemo-glukotest[®] 20-800 R (Boehringer - GERMANY). As leituras foram realizadas em aparelho Reflolux[®] II M.

A determinação foi realizada da seguinte forma:

1 - Introduziu-se a tira de código na ranhura que está localizada à esquerda do visor.

2 - Apertou-se a tecla ON/OFF. No visor apareceu:

code : : : : :

3 - Passou-se a tira código lenta e uniformemente (aprox. 1/2 seg.) pela ranhura.

Foi produzido um sinal sonoro e apareceu no visor:

[[[

4 - Introduziu-se, então, uma tira não utilizada de Haemo-glukotest[®] 20-800 R na entrada de tiras com as áreas de teste opostas à tecla ON/OFF.

5 - Apertou-se a tecla TIME até ouvir um sinal sonoro.

No visor apareceu: 888 e, em seguida o número do código da tira.

6 - Colocou-se uma gota de sangue necessária para cobrir completamente as duas áreas da tira reagente e acionou-se imediatamente a tecla TIME.

7 - Próximo aos 60 segundos o aparelho começou a emitir um sinal sonoro. Ao ouvir o último sinal (60 segundos), limpou-se com algodão seco o sangue sobre a tira reagente.

8 - A tira reagente foi introduzida, com o sangue removido, na entrada de tiras do aparelho com as áreas de teste dirigidas em direção a tecla ON/OFF.

9 - Deixou-se a tira reagente nesta posição até que aparecesse o resultado.

Após o sinal sonoro (120 segundos), o valor da glicemia em mg/dL apareceu no visor.

10 - Para a obtenção de resultados confiáveis devem ser observadas as instruções:

CORRETO: Ideal - Gota farta de sangue cobrindo as duas áreas de teste.

INCORRETO: Gota de sangue espalhada, cores não uniformes.

Manchas de sangue nas áreas de teste, devido a limpeza incorreta, tornando a leitura impossível. Nesses casos o aparelho não emite o resultado.

11 - Os resultados obtidos são armazenados automaticamente na memória, que podem ser chamados no visor apertando a tecla RCL.

12 - A memória tem capacidade de armazenar 30 resultados.

Ao passar a capacidade de armazenamento, o valor mais antigo é apagado automaticamente.

13 - O aparelho é independente da rede elétrica e funciona com bateria. A bateria é inserida no lado inferior do aparelho, com durabilidade para mais de 1.000 determinações.

Tabela III. - Valores da glicemia (mg/dl) de animais *NORMAIS* (GRUPO I), e suas respectivas médias, tratados com solução salina (I a) ou betametasona (I b), nos diferentes tempos de estudo.

ANIMAL	TEMPO DE ESTUDO									
	0		30		60		120		240	
	Ia	Ib	Ia	Ib	Ia	Ib	Ia	Ib	Ia	Ib
1	57	80	95	88	89	85	74	95	73	74
2	80	80	105	97	110	94	101	86	78	76
3	78	82	82	102	80	94	80	85	76	75
4	80	74	85	83	86	91	79	79	78	72
5	89	81	81	82	104	101	98	83	78	80
6	83	76	123	91	110	114	82	80	85	73
7	74	88	96	110	96	108	73	86	70	88
8	86	88	117	98	133	101	117	97	99	92
9	93	86	101	93	106	100	83	86	76	84
10	68	86	78	90	86	98	81	76	67	77
MÉDIA	80,6	82,1	96,3	93,4	100	98,6	86,8	85,3	78	79,1

Tabela VI. - Valores da glicemia (mg/dl) de animais *DIABÉTICOS* (GRUPO II), e suas respectivas médias, tratados com solução salina (II a) ou betametasona (II b), nos diferentes tempos de estudo.

ANIMAL	TEMPO DE ESTUDO									
	0		30		60		120		240	
	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb	IIa	IIb
1	367	261	451	312	378	296	468	316	403	293
2	372	367	398	437	454	478	417	475	337	471
3	343	395	444	471	376	440	451	427	417	399
4	281	225	309	272	328	250	317	293	313	291
5	250	270	252	328	252	337	241	310	192	308
6	317	317	347	337	340	338	329	359	290	367
7	299	329	322	387	335	437	332	447	305	364
8	314	237	326	213	338	228	347	263	324	261
9	331	289	379	341	398	382	420	395	395	383
10	375	366	420	451	385	481	434	482	475	427
MÉDIA	324,9	305,3	364,8	354,9	358,4	366,7	375,6	376,6	345,1	356,4