

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

LUÍS ANTÔNIO ESMERINO

**DETERMINAÇÃO DE LIPÍDEOS PLASMÁTICOS EM
RATOS NORMAIS E DIABÉTICOS APÓS
ADMINISTRAÇÃO DE ANESTÉSICOS LOCAIS**

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

Piracicaba - S.P.
1996

Es53d

30074/BC

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

*de exemplar foi
unidade corrigido
conforme absolução CC 19036/83
Piracicaba, 15 de junho de 1997*

LUÍS ANTÔNIO ESMERINO

**DETERMINAÇÃO DE LIPÍDEOS PLASMÁTICOS EM
RATOS NORMAIS E DIABÉTICOS APÓS
ADMINISTRAÇÃO DE ANESTÉSICOS LOCAIS**

ORIENTADOR: PROF. DR. JOSÉ RANALI - FOP/UNICAMP.

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

Piracicaba - S.P.
1996

UNIDADE BC
 N.º CHAMADA: TI UNICAMP
E53d
30074
28197
 C ☐ D ☒
 PREÇO R\$ 11,00
 DATA 10/05/97
 N.º CPD

CM-00098252-9

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

E53d Esmerino, Luís Antônio.
 Determinação de lipídeos plasmáticos em ratos normais e diabéticos após administração de anestésicos locais / Luís Antônio Esmerino. - Piracicaba : [s.n.], 1996.
 84f. : il.
 Orientador : José Ranali.
 Tese (Doutoramento) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.
 1. Anestesia local. 2. Adrenalina. 3. Anestésicos - Efeitos fisiológicos. I. Ranali, José. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

19.CDD - 617.966
 - 615.364
 - 615.781

Índices para o Catálogo Sistemático

1. Anestesia local	617.966
2. Adrenalina	615.364
3. Anestésicos	615.781



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Doutorado**, em sessão pública realizada em 04/12/96, considerou o candidato aprovado.

1. José Ranali

2. Maria Cristina Volpato

3. Pedro Luiz Rosalen

4. Rodney Garcia Rocha

5. Antonio Renzi

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. **JOSÉ RANALI**, pela orientação deste trabalho.

Aos Professores da Área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica, **EDUARDO, CRISTINA, FRANCISCO, PEDRO e THALES**, pelo incentivo e apoio.

Aos técnicos de laboratório Srs. **ADEMIR MARIANO e JOSÉ CARLOS GREGÓRIO**, pela colaboração na parte experimental desse trabalho.

À Srta. **MARIA ELISA DOS SANTOS**, secretária do Curso de Pós-Graduação, pela atenção de sempre.

À bibliotecária Sra. **SUELI DUARTE DE OLIVEIRA SOLIANI**, pela cooperação na revisão bibliográfica.

À Profa. Dra. **ROSANA CRISTINA PEREIRA PARENTE** da Universidade do Amazonas, pela análise estatística deste trabalho.

À **CAPES** - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - pelo apoio a este trabalho.

A todos os colegas do Curso de Pós-Graduação - Farmacologia, pela amizade e convivência.

SUMÁRIO

	página
1 - Lista	01
1.1.Listas de tabelas, gráficos e figuras.....	01
1.2. Listas de abreviaturas	04
2 - Resumo	06
3 - Introdução	07
4 - Revisão da Literatura	09
4.1 Anestésicos Locais e Vasoconstritores.....	09
4.2 - Catecolaminas e o Metabolismo dos Lipídeos.....	13
4.2.1 - Metabolismo dos Lipídeos	13
4.2.2 - Catecolaminas e Lipólise	17
4.2.3 - Diabetes Mellitus e Catecolaminas	24
5 - Proposição	28
6 - Materiais e Métodos	29
7 - Resultados	33
8 - Discussão.....	45
9 - Conclusão.....	53
10 - Anexos	54
10.1 - Tabelas suplementares dos resultados individuais das determinações em ratos normais	54
10.2 - Tabelas suplementares dos resultados individuais das determinações em ratos diabéticos	60
10.3 - Técnica determinação de AGL	70
11 - Summary.....	72
12 - Referências Bibliográficas.....	73

1 - LISTAS

1.1. Listas das figuras, quadros, tabelas e gráficos presentes no texto.

- **Figura 01.** Esquema mostrando o mecanismo da lipólise estimulada por catecolaminas. Os receptores β adrenérgicos estão ligados a sítio (R_s) que estimula a adenil ciclase, enquanto os receptores α estão ligados a um sítio (R_i) que inibe. A adenil ciclase ativa a proteína quinase (PKA) que converte a lipase hormônio sensível (LHS) da sua forma inativa para forma ativa. A LHS hidroliza os triglicerídeos em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol.....**página 18.**

- **Figura 02.** Esquema resumindo o metabolismo dos lipídeos nos adipócitos. A lipogênese armazena os lipídeos no adipócito, enquanto a lipólise promove a sua liberação. (+) estimula, (-) inibe, LPL (lipase lipoproteína), LHS (lipase hormônio sensível), ACTH (hormônio adrenocorticotrópico)..... **página 20.**

- **Quadro 01.** Efeito de diferentes concentrações de adrenalina, perfundida em humanos (0.1 ,0.5 ,1.0 ,2.5 , 5.0 $\mu\text{g}/\text{min}$), no nível de AGL sanguíneos. **página 21.**

- **Quadro 02.** Determinação de AGL em ratos Wistar aclimatados à 25°C e ao frio após a administração de noradrenalina i.p. (*) significativamente diferente do nível basal; (+)significativamente diferente dos aclimatados à 25C; (#) significativamente diferente do controle. $p < 0.05$ **página 22.**

- **Quadro 03.** O efeito do estresse agudo no nível sérico de TRI (mg%), AGL (mEq/L), e COL (mg%). Níveis em ratos machos com dieta regular normais após 24 de jejum. **página 23.**

- **Quadro 04.** Concentrações plasmáticas de AGL em resposta a perfusão de Adrenalina em 06 cães diabéticos aloxânicos. O aumento no AGL plasmático ($\mu\text{mol}/\text{L}$) em resposta às duas perfusões foram similares..... **página 26.**

- **Quadro 05.** Efeito da perfusão de adrenalina em pacientes normais (NC); diabéticos insulino dependentes com glicemia normal (IDDM-NG); diabéticos insulino dependentes com hiperglicemia (IDDM-HG) e diabéticos insulino dependentes com hiperglicemia e hiperinsulinemia (IDDM-HG-I). (a) estatisticamente diferente $p < 0.05$ do controle normal. (b) estatisticamente diferente $p < 0.05$ do valor basal..... **página 27.**

-**Tabela 01.** Médias e desvios padrões de AGL em ratos normais (mEq/L). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle); enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 33.**

- **Gráfico 01.** Comportamento dos AGL nos diferentes tratamentos, em ratos normais, nos diferentes tempos do experimento..... **página 34.**

-**Tabela 02.** Médias e desvios padrões de TRI em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 34.**

- **Gráfico 02.** Comportamento do TRI nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 35.**

- **Tabela 03.** Médias e desvios padrões de COL em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 36.**

- **Gráfico 03.** Comportamento do COL nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 36.**

- **Tabela 04.** Médias e desvios padrões de LIP em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 37.**

- **Gráfico 04.** Comportamento do LIP nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 38.**

- **Tabela 05.** Médias e desvios padrões de AGL em ratos diabéticos. (mEq/L). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 39.**

- **Gráfico 05.** Comportamento do AGL nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 39.**

- **Tabela 06.** Médias e desvios padrões de TRI em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 40.**

- **Gráfico 06.** Comportamento do TRI nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 41.**

- **Tabela 07.** Média e desvios padrões de COL em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$).... **página 42.**

- **Gráfico 07.** Comportamento do COL nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento..... **página 42.**

- **Tabela 08.** Médias e desvios padrões de LIP em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$)..... **página 43.**

- **Gráfico 08.** Comportamento dos LIP nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos e nos diferentes tempos do experimento **página 44.**

1.2. Lista das abreviaturas e siglas utilizadas no texto.

ACTH	hormônio adrenocorticotrópico
Adr	Adrenalina
AGL	ácidos graxos livres
AGNE	ácido graxo não esterificado
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
α	alfa
apud	citado por
β	beta
Bupi	Bupivacaína
Bupi/Adr	Bupivacaína com Adrenalina
DMID	diabete mellitus insulino-dependente
DMIND	diabetes mellitus insulino independente
et al	et alii = e outros
Fig.	Figura
FFA	“Free Fatty Acids”= ácidos graxos livres
g	grama
g/Kg	grama por quilograma
H ₂ O	água

i.p.	intra peritoneal
Lido	Lidocaína
Lido/Nor	Lidocaína com Noradrenalina
LHS	lipase hormônio sensível
LPL	lipase lipoprotéica
LIP	lipídeos totais
L	litro
±	mais ou menos
µg	micrograma
µmol	micromol
mmol	milimol
mg	miligrama
mg%	miligramas per cento
mEq/L	miliequivalente por litro
ml	mililitro
min.	minuto
%	por cento
pH	menos logarítmo da concentração de íons hidrogênio
Rs	receptor que estimula
Ri	receptor que inibe
s.p.f.	“specific pathogen free”= livre de patógenos específicos
TRI	triglicerídeos
VLDL	“very low density lipoprotein”=lipoproteína de muito baixa densidade.

2. RESUMO

Com a finalidade de se melhorar a eficiência dos anestésicos locais é prática comum a associação de substâncias vasoconstritoras nas soluções anestésicas locais, como adrenalina ou outra substância tipo catecolamina. Todavia as catecolaminas estão envolvidas numa série de alterações metabólicas que afetam o metabolismo dos carboidratos, lipídeos e proteínas. Entre essas alterações, estudamos o efeito de soluções anestésicas locais, com diferentes vasoconstritores associados, sobre o nível de lipídeos plasmáticos, em ratos normais e diabéticos aloxânicos. Soluções anestésicas de Bupivacaína 0,5 % com Adrenalina 1:200.000, Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 e Solução Fisiológica 0,9 % foram administradas em ratos normais e, soluções de Bupivacaína com Adrenalina 1:200.000, Bupivacaína 0,5 % sem Adrenalina, Adrenalina 1:200.000, Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 e, Solução Fisiológica 0,9 % foram administradas em ratos diabéticos. As soluções foram administradas através de injeções submucosas na região posterior da maxila dos animais, na dose equivalente à contida em 10 tubetes para humanos de 70 Kg, após 12 horas de jejum. Ácidos graxos livres, triglicerídeos, colesterol e lipídeos totais foram determinados antes da administração (tempo 0) e 30, 60 e 120 min. após. Nas condições experimentais do presente trabalho verificamos que: (1) Nenhuma das soluções anestésicas testadas influenciaram significativamente nos níveis de AGL, TRI, COL e LIP; (2) A concentração de Adrenalina (1:200.000) administrada isoladamente aumentou o nível de AGL em ratos diabéticos no tempo de 60 min. , no entanto, esse aumento não foi verificado com a associação Bupivacaína com Adrenalina. Diante disso, concluímos que as soluções anestésicas locais testadas não alteraram significativamente os níveis de lipídeos plasmáticos.

Palavras-chave: anestesia local, adrenalina, anestésicos-efeitos fisiológicos.

3. INTRODUÇÃO

Com a finalidade de se melhorar a eficiência dos anestésicos locais é prática comum a associação de substâncias vasoconstritoras nas soluções anestésicas locais.

Geralmente aceita-se que a adrenalina, ou outra substância do tipo catecolamina, quando empregada em soluções anestésicas locais apresentam as seguintes vantagens: 1) anestesia prolongada (KEESLING & HINDS, 1963; GANGAROSA & HALIK, 1967), pois maiores concentrações do anestésico permanecem no nervo e ao seu redor por períodos maiores (CARUANA et al, 1982); 2) diminuem o sangramento no local (MEYER & ALLEN, 1968; SVEEN, 1979) e; 3) diminuem a toxicidade da solução anestésica, pois, a absorção do anestésico local pela corrente sanguínea torna-se mais lenta, produzindo, assim, menores níveis sanguíneos (BRAID & SCOTT, 1965; JASTAK & YAGIELA, 1983).

Todavia, sabe-se que além do efeito vasoconstritor, as catecolaminas quando liberadas da medula adrenal produzem um importante conjunto de alterações metabólicas.

Na resposta metabólica integrada à adrenalina ocorre: 1) origina rapidamente ácidos graxos livres como combustível primário para a ação muscular; 2) mobiliza glicose como fonte energética para o cérebro, pelo aumento da glicogenólise e gliconeogênese no fígado e, pela diminuição da absorção de glicose nos músculos e outros órgãos; 3) diminui a liberação de insulina, que também previne a captação da glicose pelos tecidos periféricos, assim, preservando-a para o sistema nervoso central (MURRAY et al, 1990; SMITH & THIER, 1990).

A princípio essas alterações metabólicas não teriam um efeito significativo em pacientes normais, porém para o paciente diabético seria um efeito metabólico importante, visto que, essas alterações em pacientes diabéticos não tratados, são em muitos aspectos, semelhantes às produzidas pela perfusão de catecolaminas e incluem: hiperglicemia, diminuição da tolerância à glicose, elevação de ácidos graxos e corpos cetônicos no plasma e redução da resposta da insulina para a glicose (CHRISTENSEN, 1979).

Dessa forma poderíamos argumentar que as alterações metabólicas induzidas pela administração de catecolaminas em diabéticos poderia somar-se com as já existentes.

Uma importante complicação metabólica do diabético é a cetoacidose. Essa alteração é o resultado da deficiência acentuada de insulina o que resulta em uma maior lipólise no tecido adiposo. A oferta de ácidos graxos para o fígado estimula a via beta-oxidativa, com maior produção de cetonas (FOLEY, 1992 ; KUMAR et al, 1994).

A adrenalina é provavelmente o mais importante hormônio responsável pela mobilização de gorduras (MASORO, 1977). Ela exerce um poderoso efeito lipolítico mediado por receptores beta adrenérgicos na superfície do adipócito levando a um aumento da atividade da adenil ciclase a qual, em resposta, aumenta o nível da AMPc intracelular estimulando a lipase hormônio sensível que hidroliza o elo éster em tri -di - e monoacilgliceróis, o que resulta na liberação de ácidos graxos livres do adipócito para o plasma (LAFONTAN & BERLAN, 1993 e 1995).

A adrenalina é um potente hormônio lipolítico e cetogênico; estes efeitos são demonstrados sempre que a secreção de um hormônio antilipolítico e anticetogênico, como a insulina esteja diminuída. A resposta cetogênica à adrenalina é primariamente resultado do aumento da lipólise e do conseqüente aumento de ácidos graxos livres no fígado, onde eles são convertidos em cetonas (BAHNSEN et al, 1984).

As cetonas liberadas pelo fígado não podem ser metabolizadas a uma taxa normal pelo tecido muscular e outros tecidos, levando à cetonemia e cetonúria. Nesse caso ainda, se a excreção urinária de cetonas for comprometida pela desidratação, a concentração plasmática do íon hidrogênio aumenta resultando em cetoacidose metabólica sistêmica (KUMAR et al, 1994), que no diabético geralmente é grave (MURRAY et al, 1990).

Como podemos observar, as catecolaminas provocam uma série de alterações metabólicas, tanto no metabolismo dos carboidratos como no das gorduras. Um estudo feito por ESMERINO (1991) mostrou que as soluções anestésicas associadas com vasoconstritores não alteraram significativamente o nível plasmático de glicose em ratos diabéticos aloxânicos.

Baseados nesses conceitos, nos propusemos investigar as possíveis alterações no nível de lipídeos plasmáticos, determinando os níveis plasmáticos de ácidos graxos livres, triglicerídeos, colesterol total e lipídeos totais, em ratos normais e diabéticos aloxânicos, após a administração de soluções anestésicas locais com diferentes vasoconstritores associados.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 - ANESTÉSICOS LOCAIS E VASOCONSTRITORES

No início da década de 1890 alguns pesquisadores estavam preparando extratos de vários órgãos na tentativa de descobrirem novos hormônios. Oliver & Schäfer demonstraram o efeito de uma potente substância pressora em extratos da glândula adrenal. O agente ativo isolado, adrenalina, foi logo sintetizado e preparado comercialmente (NEIDLE & YAGIELA, 1991).

Ao mesmo tempo, outros pesquisadores estudavam novas substâncias que apresentavam propriedades anestésicas. Em 1884, num congresso de oftalmologia em Viena, Köller relatou que a cocaína, instilada na córnea, produzia anestesia local (ZANINI & OGA, 1989).

A primeira substância pura empregada como anestésico local foi a cocaína. Um alcalóide natural, extraído da planta *Erythroxylon coca*, foi isolada por Niemann em 1884 (GOODMAN & GILMAN, 1996). É por esse motivo que os anestésicos locais possuem uma configuração fundamental comum com a cocaína e geralmente são identificados pelo sufixo “caína”; como por exemplo, lidocaína, bupivacaína (NEIDLE & YAGIELA, 1991).

Einhorn et al, em 1905, sintetizaram o primeiro composto de ação anestésica local, a procaína, que se tornou o anestésico local padrão na primeira metade do século (MALAMED, 1993).

Nesse mesmo ano, Braum (1905) demonstrou que o acréscimo de adrenalina nas soluções anestésicas locais prolongava e intensificava bastante sua ação. A partir daí, tornou-se comum na prática clínica, a utilização de anestésico local associado a um vasoconstritor como a adrenalina, noradrenalina ou um congênere sintético apropriado como a fenilefrina (NEIDLE & YAGIELA, 1991).

As formas farmacêuticas dos anestésicos locais são sais, geralmente obtidos pela adição de ácido clorídrico à base orgânica fraca. No organismo, sua forma ionizada é tamponada pelo pH do meio, transformando-se em não ionizada. Sob essa forma, o anestésico adquire a capacidade de atravessar a bainha e ou a membrana neuronal, chegando ao interior do axônio. Aí, também por variação de pH, ocorre uma nova mudança para a forma ionizada que se liga ao sítio receptor, localizado no interior do axônio, junto

ao canal de sódio. O resultado da interação fármaco-receptor é o impedimento do fluxo iônico pela inativação do “mecanismo de portão”, regulador do influxo de sódio que é responsável pela despolarização axonal. (FUCHS & WANNAMACHER, 1992).

A associação do anestésico local com o vasoconstritor depende do tipo de anestésico local, sua concentração e local da administração.

A lidocaína, devido a sua ação vasodilatadora pronunciada, quando injetada isoladamente em tecidos muito vascularizados, como a cavidade bucal, promove uma anestesia de curta duração. A anestesia pulpar dura em torno de 5 a 10 minutos e, portanto, quando não associada a vasoconstritores, é insuficiente para a realização dos procedimentos odontológicos (MALAMED, 1993).

Descoberta por Löefgren em 1943, a lidocaína trouxe novas perspectivas para a anestesia local e a partir da década de 50 ela tomou o lugar da procaina como anestésico local padrão. A partir daí, novos compostos foram sintetizados como: prilocaína, mepivacaína, etidocaína, entre outros (ZANINI & OGA, 1989).

Em comparação à procaina, a lidocaína tem potência e toxicidade maiores, porém sua alergenicidade é bem menor. Além disso, ela possui alta capacidade de difusão nos tecidos, em torno de 2 a 3 minutos, e meia vida de 90 minutos (MALAMED, 1993). A lidocaína causa um bloqueio sobre a inervação simpática que acompanha os vasos, no local onde o anestésico é injetado e, esse bloqueio causa diminuição do tônus da musculatura lisa e conseqüente vasodilatação. Daí a necessidade da associação com o vasoconstritor.

A lidocaína é disponível para uso em odontologia na concentração de 2% (20 mg/ml) na forma de cloridrato [Monocloridrato monohidratado de 2-(dimetilamino)-N-2,6-(dimetilfenil)-acetamida] associada a um vasoconstritor (GENARO et al, 1987). Essa associação causa a redução do fluxo sanguíneo para a área de injeção, gerando menor nível sanguíneo de lidocaína e menor sangramento no local da injeção. Também há aumento da duração de ação: aproximadamente 60 minutos de anestesia pulpar (MALAMED, 1993).

O metabolismo da lidocaína ocorre no fígado pela ação das oxidasas microsômicas; formam-se a monoetilglicina-xilidida e glicina-xilidida, que podem ser biotransformadas em monoetilglicina e xilidida (GOODMAN & GILMAN, 1996). A sua excreção ocorre em nível renal, sendo 2,8% de uma dose na forma inalterada e mais de 80% na forma de vários metabólitos, sendo o principal, no homem o 4-hidroxi-2,6 dimetilnilina (KEENAGHAM & BOYES, 1972).

A bupivacaína (monoclorhidrato de 1-butil-2', 5'-pipecloxilidida) foi introduzida em 1963. É um potente agente anestésico do tipo amida, capaz de produzir anestesia prolongada (GOODMAN & GILMAN, 1996). É quatro vezes mais potente que a lidocaína, podendo ser usada em todos os tipos de anestesia periférica (KOROLKOVAS, 1995).

O início da ação é rápido, em torno de 5 min (GENARO et al, 1987). A duração da ação é de 60 a 90 minutos, podendo ser aumentada injetando-a com adrenalina. Após a administração liga-se às proteínas plasmáticas (80-90%), atingindo níveis máximos no sangue em 30 a 45 minutos e baixando a níveis insignificantes nas três a seis horas seguintes (KOROLKOVAS, 1995).

A bupivacaína sofre biotransformação no fígado, via conjugação com ácido glicurônico, sendo rapidamente retirada da circulação sanguínea; o metabólito principal é a pipecoloxilidina. A bupivacaína possui meia-vida de 76 minutos (MALAMED, 1993). Somente 6% da Bupivacaína são excretadas pela urina na forma de fármaco inalterado. A dose de bupivacaína não deve exceder 175 mg sem epinefrina e 225 mg com adrenalina 1:200.000; entre as aplicações, deve-se guardar um intervalo de no mínimo três horas (KOROLKOVAS, 1995).

O efeito da perfusão de bupivacaína (2 mg/min/3h) em vários parâmetros endócrinos e metabólicos foi estudado por HASSELSTRON et al (1984). Verificou-se que a adrenalina plasmática elevou-se significativamente de 0,03 para 0,08 ng/ml, mas a noradrenalina não se alterou. Concentrações sanguíneas de glicose, ácidos graxos livres, lactato e cortisol também não se alteraram significativamente.

As substâncias vasoconstritoras mais utilizadas para uso odontológico, associadas ao anestésicos locais, são as drogas adrenérgicas ou aminas simpatomiméticas, por serem bastante semelhantes aos mediadores endógenos do sistema nervoso autônomo simpático. Dentre eles destacam-se a adrenalina e noradrenalina (NEWCOMB, 1973 ; JASTAK & YAGIELA, 1983 ; MALAMED, 1993).

Os vasoconstritores possuem potências vasoconstritoras diferentes pela diferença na porcentagem de ligação aos receptores alfa 1, e este fato faz com que sejam utilizados em diferentes concentrações nas soluções anestésicas (CASSIDY et al, 1986). A adrenalina geralmente é comercializada em concentrações de 1:100.000 a 1:200.000. Já a noradrenalina, que possui um quarto da potência vasopressora da adrenalina é, portanto,

comercializada em concentrações maiores, 1:30.000, 1:50.000 e 1:80.000 (MALAMED, 1993).

A dose máxima de adrenalina permitida por sessão é de 0,2 mg, equivalendo a 40 mL de uma solução a 1:200.000. Considerando-se que um tubete tem 1,8 ml de solução, aí estão contidos 0,009 mg. Portanto, a dose máxima corresponde ao uso de 22 tubetes. Para pacientes cardíacos a dose máxima é de 0,04 mg. A dose máxima permitida de noradrenalina é de 0,34 mg e, para paciente cardíacos é de 0,14 mg (FUCHS & WANNAMACHER, 1992 ; MALAMED, 1993).

Geralmente aceita-se que a adrenalina, ou outra substância do tipo catecolamina, quando empregada em soluções anestésicas locais apresentam as seguintes vantagens: aumentam a duração da anestesia (KEESLING & HINDS, 1963; GANGAROSA & HALIK, 1967), pois maiores concentrações do anestésico permanecem no nervo e ao seu redor por períodos maiores (CARUANA et al, 1982); diminuem o sangramento no local injetado (MEYER & ALLEN, 1968 ; SVEEN, 1979) e; diminuem a toxicidade da solução anestésica, pois, a absorção do anestésico local pela corrente sanguínea torna-se mais lenta, produzindo, assim, menores níveis sanguíneos (BRAID & SCOTT, 1965 ; JASTAK & YAGIELA, 1983).

Todavia, sabe-se que além do efeito vasoconstritor, as catecolaminas quando liberadas da medula adrenal produzem um importante conjunto de alterações metabólicas.

Na resposta metabólica integrada, a adrenalina: 1) rapidamente origina ácidos graxos livres como combustível primário para a ação muscular; 2) mobiliza glicose como fonte energética para o cérebro, pelo aumento da glicogenólise hepática e gliconeogênese no fígado e pela diminuição da absorção de glicose nos músculos e outros órgãos; e 3) diminui a liberação de insulina, que também previne a captação da glicose pelos tecidos periféricos e assim preservando-a para o sistema nervoso central (SMITH & THIER, 1990 ; MURRAY et al, 1990).

A princípio essas alterações metabólicas não teriam um efeito significativo em pacientes normais, mas no paciente diabético poderia produzir efeitos importantes. As alterações metabólicas observadas em pacientes diabéticos não tratados, são em muitos aspectos, semelhantes às produzidas pela perfusão de catecolaminas e incluem: hiperglicemia, diminuição da tolerância à glicose, elevação de ácidos graxos e corpos cetônicos no plasma e, redução da resposta da insulina para a glicose (CHRISTENSEN,

1979). Dessa forma poderíamos argumentar que as alterações metabólicas induzidas pela administração de catecolaminas em diabéticos poderia somar-se com as já existentes.

4.2 - CATECOLAMINAS E O METABOLISMO DOS LIPÍDEOS

4.2.1 - METABOLISMO DOS LIPÍDEOS

Os lipídeos são moléculas orgânicas, insolúveis em água, e de particular importância como armazenadores de energia, e como componentes das membranas biológicas (SMITH & THIER, 1990).

Vários dos diferentes compostos químicos encontrados nos alimentos e no organismo são classificados como lipídeos. Estes incluem as gorduras neutras ou triglicerídeos, os fosfolipídeos, o colesterol e outras substâncias de menor importância. Os principais lipídeos para o ser humano são: os ácidos graxos, o colesterol, os triglicerídeos e os fosfolipídeos (CONSENSO, 1994).

Quimicamente, a porção básica dos lipídeos, tanto os triglicerídeos quanto os fosfolipídeos, são os ácidos graxos. Os triglicerídeos são formados por três moléculas de ácidos graxos de cadeia longa ligadas a uma molécula de glicerol. O colesterol não contém ácidos graxos, embora seu núcleo esteróide seja sintetizado a partir da degradação de moléculas de ácidos graxos (SMITH & THIER, 1990).

Os triglicerídeos possuem um papel energético, para utilização imediata ou após armazenamento. O colesterol é importante para a formação e função das membranas celulares e para a síntese de sais biliares, de hormônios esteróides e da vitamina D. Os fosfolipídeos são importantes para manter a integridade das membranas celulares (CONSENSO, 1994).

Uma vez ingeridas, as gorduras, no tubo digestivo são reduzidas a glicerol, monoglicerídeos e ácidos graxos. Depois de absorvidas pelas células epiteliais do intestino são ressintetizados em triglicerídeos e entram na linfa como quilomícrons, onde uma pequena quantidade de apoproteína B liga-se à superfície dos quilomícrons aumentando sua estabilidade de suspensão na linfa. Os quilomícrons são compostos principalmente de

triglicerídeos, mas também contém cerca de 9% de fosfolipídeos, 3% de colesterol e 1% de apoproteína B (GUYTON, 1988).

A maioria dos quilomícrons são removidos do sangue à medida que passam através dos capilares dos tecidos adiposo e hepático e, em menor porção pelos demais tecidos. O fígado e o tecido adiposo contêm grandes quantidades de lipase lipoprotéica. Essa enzima hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons e as lipoproteínas de muito baixa densidade (BALL et al 1986), liberando ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos se difundem para as células adiposas e hepáticas e no interior dessas células são ressintetizados em triglicerídeos, sendo o glicerol fornecido por processo metabólico das células (GUYTON, 1988)

Os fosfolipídeos também são hidrolizados e fornecem ácidos graxos que são, da mesma forma, armazenados nas células. Assim, quase toda massa de quilomícrons é removida do sangue circulante, e a gordura absorvida do aparelho gastrointestinal é armazenada. Quando o organismo necessita da gordura armazenada, como fonte energética, os triglicerídeos no interior das células adiposas sofrem hidrólise (lipólise) que resulta na liberação de ácidos graxos e glicerol (MASORO, 1977).

O início desta hidrólise é determinado por duas classes de estímulos. Primeiro, com a diminuição da disponibilidade de glicose para a célula, diminui também a quantidade de alfa-glicerofosfato, o que resulta na diminuição da síntese de triglicerídeos, permitindo a hidrólise (PERSICO et al 1975). Segundo, uma lipase celular hormônio-sensível, que pode ser ativada por vários hormônios, como as catecolaminas por exemplo, é ativada e ao mesmo tempo promovendo uma rápida hidrólise dos triglicerídeos (STRAND et al, 1964).

Ao deixar as células adiposas, os ácidos graxos no plasma se combinam rapidamente com a albumina das proteínas plasmáticas. Esse ácido graxo, assim ligado, é denominado de ácido graxo livre (AGL ou FFA) ou ácido graxo não esterificado (AGNE), distinguindo, assim, de outros resíduos esterificados de ácidos graxos encontrados sob a forma de ésteres de glicerol, colesterol e outros lipídeos. A reação de hidrólise pode ser expressa da seguinte forma : $\text{Triglicerídeo} + 3\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3 \text{ AGL} + \text{Glicerol}$ (SMITH & THIER, 1990).

Todas as condições que aumentam a utilização de gordura como fonte energética também aumentam a concentração de AGL no sangue. Isso ocorre na inanição, no diabetes, ou quando os carboidratos não podem ser utilizados.

A primeira etapa na utilização de triglicerídeos para fornecer energia é a sua hidrólise em ácidos graxos livres e glicerol e, o subsequente transporte de ambos aos tecidos onde serão oxidados para produzir energia. O glicerol, ao entrar no tecido ativo, é imediatamente convertido em glicerol-3-fostato, o qual entra na via glicolítica da degradação da glicose (SMITH & THIER, 1990).

A degradação dos ácidos graxos ocorre nas mitocôndrias. Portanto a primeira etapa para a utilização dos ácidos graxos é o seu transporte para as mitocôndrias ligado à albumina (STEMEL et al, 1973). Este processo é catalizado por uma enzima que utiliza a carnitina como substância carreadora. Uma vez dentro da mitocôndria, o ácido graxo separa-se da carnitina e é então oxidado (PANDE, 1975; SAGGERSON & CARPENTER, 1981).

As moléculas de ácidos graxos são degradadas nas mitocôndrias por liberação progressiva de unidades de dois carbonos, sob a forma de acetil CoA. Esse processo é denominado de beta-oxidação. As moléculas de acetil CoA formadas pela beta-oxidação de ácidos graxos entram no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA), combinando-se inicialmente com o ácido oxalacético para formar ácido cítrico, que é então degradado a dióxido de carbono e átomos de hidrogênio (BAHNSEN et al, 1984 ; HALE et al, 1992).

Grande parte da degradação inicial de ácidos graxos ocorre no fígado. Contudo o fígado utiliza apenas uma pequena parte dos ácidos graxos para os seus processos metabólicos. Apesar disso, quando as cadeias de ácidos graxos se dividem em acetil CoA, duas moléculas de acetil CoA se condensam para formar ácido acetoacético (SMITH & THIER, 1990).

Uma parte do ácido acetoacético é convertido em ácido beta-hidroxibutírico e quantidades mínimas de acetona. Os ácidos acetoacéticos e beta-hidroxibutírico se difundem através das membranas celulares do fígado e são transportados pelo sangue para os tecidos periféricos, onde se difundem para as células. Aí, ocorrem reações reversas e se formam moléculas de acetil CoA que são oxidadas no ciclo do ácido cítrico (MURRAY et al, 1990).

Em algumas situações como na inanição, no diabetes ou em outras doenças, ou quando o indivíduo possui uma dieta rica em gorduras, grandes quantidades de ácido acetoacético, ácido hidroxibutírico e acetona (corpos cetônicos) se acumulam no sangue e líquidos intersticiais; esta condição é denominada cetose (GUYTON, 1988)

Os corpos cetônicos são liberados do fígado e transportados para outras células. No entanto, as células só podem oxidar corpos cetônicos até um determinado limite por duas razões. Primeiro, os corpos cetônicos só podem ser oxidados na mesma velocidade em que ocorre a formação do difosfato de adenosina, necessário para iniciar as reações oxidativas. Segundo, a falta de intermediários da via glicolítica diminui a atividade da citrato liase, uma enzima reguladora do ciclo do ácido cítrico, que é a responsável pela degradação do ácido acetoacético (MURRAY et al, 1990). Assim, devido a esta limitação e pela liberação simultânea de enormes quantidades de ácido acetoacético e outros corpos cetônicos do fígado a concentração de ácido acetoacético e beta-hidroxibutírico aumenta levando à acidose (GUYTON, 1988).

A cetona formada durante a cetose é uma substância volátil liberada em pequenas quantidades no ar expirado, frequentemente associado no indivíduo com hálito cetônico (GUYTON, 1988)

O fígado possui um papel central no metabolismo dos lipídeos desempenhando várias funções como: 1) síntese dos triglicerídeos provenientes de ácidos graxos e glicerol, liberando lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL); 2) os ácidos graxos provenientes dos triglicerídeos da dieta ou do tecido adiposo são sintetizados de novo na via lipogênica a partir da acetil CoA (a acetil CoA, também pode ser proveniente da glicose, lactato, amino ácidos e etanol); 3) converte ácidos graxos em corpos cetônicos, o quais são uma importante fonte energética; 4) sintetiza colesterol (JUNGERMANN & KATZ, 1989)

4.2.2 - CATECOLAMINAS E LIPÓLISE

As catecolaminas, no homem, afetam todo o catabolismo energético (CRYER, 1984 ; KURPAD et al, 1994 ; SIMONSEN et al , 1992), assim como, o consumo de glicose (CLUTTER et al, 1980) , proteínas (MILES et al,1984) e ácidos graxos livres. Pequenos aumentos no nível plasmático de adrenalina estimulam notável lipólise no tecido adiposo. O aumento na concentração plasmática de ácidos graxos livres ocorre em concentrações plasmáticas de adrenalina abaixo daquelas que afetam o metabolismo da glicose (GALSTER et al, 1981).

Os efeitos das catecolaminas endógenas, adrenalina e noradrenalina, na lipólise no tecido adiposo, são mediados através de ambos receptores adrenérgicos β e α (LAFONTAN et al, 1979; MAURIEGE et al, 1987; RICHELSEN, 1986; WAHARENBERG et al, 1989). Três receptores β (β_1 ; β_2 e β_3) e um receptor α (α_2) (CARPENÉ et al, 1993 ; LAFONTAN et al, 1995) estão envolvidos.

A estimulação de receptores β aumenta a lipólise (RICHELSEN, 1986 ; WAHARENBERG et al, 1989), enquanto a estimulação de receptores α_2 diminui a lipólise (LAFONTAN et al, 1979; MAURIEGE et al, 1987; RICHELSEN,1986 ; WAHARENBERG et al, 1989).

A importância fisiológica desses receptores varia de acordo com as espécies, o sexo, a idade, a localização anatômica dos depósitos de gordura e do grau de obesidade em humanos e animais (LAFONTAN et al, 1995). Em humanos os receptores β_1 e β_2 estão envolvidos na lipólise, enquanto que em ratos os três receptores estão envolvidos, embora na lipólise pareça predominar os receptores β_3 (LAFONTAN et al, 1995 ; GOODMAN & GILMAN, 1996).

Para as catecolaminas aumentarem o nível plasmático de AGL "in vivo" é necessário que a estimulação dos receptores β exceda a estimulação dos receptores α_2 (JENSEN et al, 1996). A figura 01 resume o mecanismo de ação das catecolaminas no adipócito.

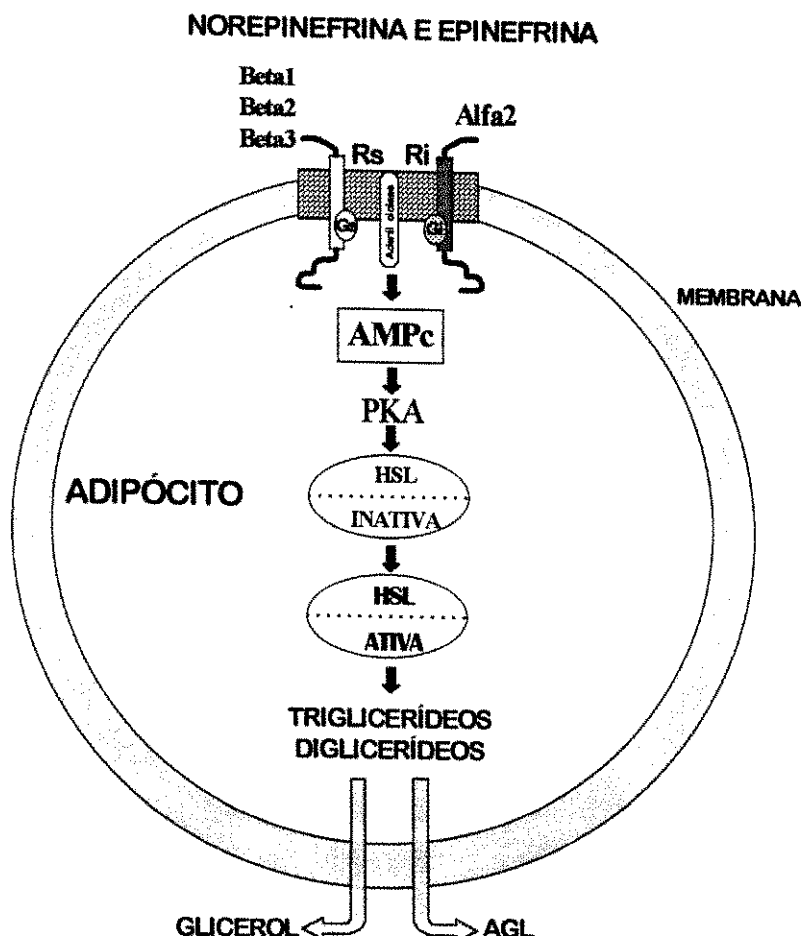


Figura 01 - Esquema mostrando o mecanismo da lipólise estimulada por catecolaminas. Os receptores β adrenérgicos estão ligados a um sítio (Rs) que estimula a adenil ciclase, enquanto os receptores α estão ligados a um sítio (Ri) que inibe. A adenil ciclase ativa a proteína quinase (PKA) que converte a lipase hormônio sensível (LHS) da sua forma inativa para forma ativa. A LHS hidroliza os triglicerídeos em ácidos graxos livres (AGL) e glicerol. Adaptado de LAFONTAN & BERLAN (1993 ; 1995).

Segundo SMITH & THIER (1990) a liberação de AGL ocorre no sangue arterial e, a intensidade do fluxo sanguíneo para o tecido adiposo é outro fator que influencia a taxa de liberação dos produtos da lipólise (MAYERLE & HAVEL, 1969 ; NEILSEN, 1969).

As catecolaminas são provavelmente o hormônio ou fator humoral mais importante promovendo a mobilização de gorduras (MASORO, 1977). A medula adrenal é

direta do tecido adiposo pelas fibras ganglionares simpáticas liberam noradrenalina, que também desempenha um importante papel na regulação da mobilização de gorduras (ROSELL & BELFRAGE, 1975 ; TEIXEIRA et al, 1973).

O aumento na taxa de mobilização de gorduras inicia-se poucas horas após uma refeição, e gradualmente aumenta durante os períodos prolongados de jejum. KOERKER et al (1975) observaram que a lipólise, durante a transição do estado alimentado para o jejum, é devido ao aumento da atividade do nervo simpático no tecido adiposo. Outro fator que promove a mobilização de gorduras, nesse período de transição, é a queda no nível de plasmático de insulina (MASORO, 1977).

A insulina é o principal hormônio antilipídico envolvido na regulação da mobilização de gorduras (BUTCHER et al, 1968). A insulina diminui o nível de AMPc e inibe a atividade da adenil ciclase (HEPP & RENNER, 1972) no adipócito.

Além das catecolaminas, outros hormônios, como o glucagon e ACTH também promovem a mobilização de gorduras por um mecanismo similar ao das catecolaminas, mas eles agem em diferentes receptores (MASORO, 1977). Os glicorticóides também podem promover a mobilização das gorduras, em parte por inibir o metabolismo da glicose nos adipócitos (CZECH & FRAIN, 1971) e, por facilitarem a ação das catecolaminas.

O exercício também aumenta a mobilização de gorduras através do aumento da atividade adrenérgica no tecido adiposo (MASORO, 1977). Por outro lado, a contração da musculatura gera lactato o qual é liberado para o sangue e o aumento no seu nível inibe a mobilização de gorduras induzida pelo sistema nervoso simpático. (ISSEKUTZ et al 1975).

A acidose inibe a lipólise através da diminuição do AMPc intracelular. FREDHOLM & HJEMDAHL (1976) verificaram que a lipólise induzida pela adrenalina é um processo mediado pelo AMPc e isto sugere que pequena parte do efeito antilipolítico da acidose é devido à inibição na formação de AMPc.

Dois sistemas lipolíticos distintos estão envolvidos no movimento de ácidos graxos no tecido adiposo (CHERNICK et al, 1986). Um envolve a transferência de ácidos graxos do sangue para os adipócitos e é catalisado pela ação da lipoproteína lipase perto da superfície dos capilares (IVERIDUS & BRUNZELL, 1985), enquanto o outro, envolve a

graxos do sangue para os adipócitos e é catalisado pela ação da lipoproteína lipase perto da superfície dos capilares (IVERIDUS & BRUNZELL, 1985), enquanto o outro, envolve a transferência de ácidos graxos, na direção oposta, proveniente do triacilglicerol dos adipócitos para o plasma e é catalisado pela ação da lipase hormônio sensível (CHERNICK et al, 1986).

A ação da lipoproteína lipase é aumentada pela insulina e glicose (CHERNICK et al, 1986), enquanto a ação da lipase hormônio sensível é estimulada pelas catecolaminas, ACTH, e outros hormônios (DEREWNDA, 1994). A lipase hormônio sensível é a chave enzimática na mobilização de ácidos graxos. A ação hormonal é mediada pelo AMPc e a sua ativação é mediada pelas catecolaminas, enquanto que o efeito antilipolítico é exercido pela insulina (STRALFORS et al, 1984). A figura 02 resume o metabolismo dos lipídeos nos adipócitos.

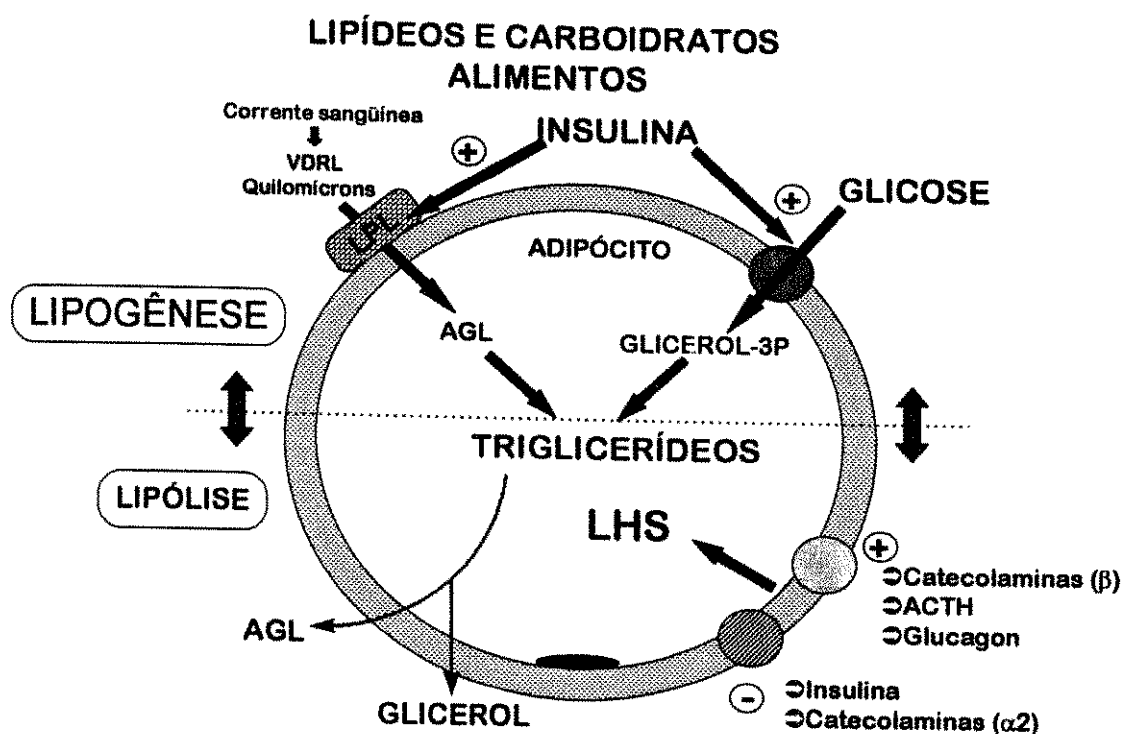


Figura 02 - Esquema resumindo o metabolismo dos lipídeos nos adipócitos. A lipogênese armazena os lipídeos no adipócito, enquanto a lipólise promove a sua liberação. (+) estimula, (-) inibe, LPL (lipase lipoproteína), LHS (lipase hormônio sensível), ACTH (hormônio adrenocorticotrópico)

A lipase hormônio sensível, originalmente, atua no tecido adiposo. No entanto, essa enzima também age em outros tecidos, principalmente no coração e músculo esquelético, no entanto, esta ação nem sempre é clara. A enzima mostra, também, atividades catalíticas em relação ao triacilglicerol e esteres de colesterol (DEREWENDA, 1994)

A maior parte dos ácidos graxos circulantes no sangue como triglicerídeos é utilizada pelos tecidos adiposo e muscular (NELSSON-EHLE et al, 1980). Logo, a atividade da lipoproteína lipase nestes tecidos pode ser a chave para determinar a remoção dos triglicerídeos plasmáticos (MAGILL et al, 1982).

MÜLLER-HESS et al (1975) perfundiram adrenalina (6 µg/min) em humanos durante 60 minutos. O nível de AGL aumentou de 0,51 mmol para 1,23 mmol. O tempo de perfusão foi de 60 minutos e o pico foi obtido no tempo de 30 min após início da perfusão.

GRAY et al (1980) perfundiram adrenalina, 0,2 µg/Kg-min, em cães normais e observaram um aumento de $120 \pm 22 \%$ no nível de AGL plasmático ($p < 0,002$). O aumento de AGL foi transitório (durante 60 minutos), depois retornou para níveis semelhantes ao controle

GALSTER et al (1981) perfundiram adrenalina em humanos em dose crescentes. Cinco diferentes concentrações foram administradas e, observaram que à medida que a concentração de adrenalina na perfusão aumentava, o nível de AGL também aumentava, isso até uma certa concentração, conforme o quadro 01.

Quadro 01 : Efeito de diferentes concentrações de adrenalina, perfundida em humanos (0,1 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,5 ; 5,0 µg/min), no nível plasmático de AGL (mmol). Adaptado de GALSTER et al (1981).

		Nível de AGL (mmol)	
Tempo		0 (basal)	30 min (pico)
Taxa Infusão (µg/min)	0,1	0,16	0,18
	0,5	0,14	0,27
	1,0	0,12	0,25
	2,5	0,15	0,39
	5,0	0,12	0,40

PERNET et al (1982) perfundiram adrenalina (6 µg/min) em humanos normais e observaram um aumento no nível de AGL de 0,52 para 1,31 mmol. O tempo de infusão foi de 120 minutos e o pico foi obtido no tempo de 30 minutos após início da infusão.

BAHNSEN et al (1984) verificaram que em humanos a infusão de adrenalina causa um aumento transitório, de duas a três vezes, no nível plasmático de ácidos graxos, glicerol e corpos cetônicos. O nível de insulina mostra um pequeno aumento absoluto. A norepinefrina tem efeito similar, embora o nível de insulina tende a ser suprimido. O aumento na cetogênese, induzido pela epinefrina e norepinefrina, é secundariamente aumentado pelo fornecimento de AGL.

MARANGOU et al (1988) infundiram noradrenalina, 25 ng/Kg/min, em homens e mulheres não obesos. Trinta minutos após a infusão de noradrenalina o nível de AGL aumentou de: tempo (0) 0,39 ± 0,02 ; tempo (30) 0,59 ± 0,07 mmol/L. (p < 0,01). O controle (salina) : tempo (0) 0,34 ± 0,04 ; tempo (30) 0,38 ± 0,05, não foi significante.

KUROSHIMA et al (1988) injetaram noradrenalina 40µg/100g, i.p. em ratos machos Wistar, normais, pesando cerca de 190 g, em dois grupos de animais. 1) mantidos à 25 °C e 2) aclimatados ao frio 5 ± 1 °C. Amostras de sangue foram colhidas 0 , 10, 20 e 40 minutos após injeção. Ácidos graxos livres , glicose e outros hormônios foram investigados. Em contraste com a resposta hormonal, o aumento no nível de glicose plasmática e AGL induzido pela noradrenalina foi menor em ratos aclimatados ao frio que nos mantidos à 25 °C, conforme pode ser observado no quadro 02.

Quadro 02 : Determinação de AGL em ratos Wistar ,aclimatados à 25°C e ao frio, após a administração de noradrenalina i.p. (*) significativamente diferente do nível basal; (+)significativamente diferente dos aclimatados à 25C; (#) significativamente diferente do controle. p<0.05. Adaptado de KUROSHIMA et al (1988).

Tempo (min)	0	10	20	40
AGL (µEq/L)				
Aclimatados à 25C				
Salina	298	368	473 *	366
Noradrenalina	298	972 * #	928 * #	329
Aclimatados ao frio				
Salina	208 +	203 +	368 * +	348*
Noradrenalina	208 +	874 * #	404 * +	273 * #

HERSHOCK & VOGEL (1989) estudaram o efeito do estresse por imobilização determinando os níveis de triglicerídeos, AGL e colesterol total em ratos machos após dieta modificada, conforme quadro 03.

Quadro 03 : O efeito do estresse agudo no nível sérico de Triglicerídeos (mg%), AGL (mEq/L), e Colesterol Total (mg%). Níveis em ratos machos com dieta regular, normais, após 24 h de jejum. Tempo 0 (basal) e 5,15,30 e 60 min. não estresse ou estresse; Tempo 90 = 30 minutos após estresse. (*) $p < 0.05$ não estressado x estressado; (+) $p < 0.05$ vs. nível basal (0). Adaptado de HERSHOCK & VOGEL (1989).

Tempo (min)	0	5	15	30	60	90
Triglicerídeos (mg%)						
Não Estressados	26,1	33,1	30,2	34,4	28,4*	28,7*
Estressados	36,5	38,8	40,4	43,3	55,4*+	47,2*
AGL (mEq/L)						
Não Estressados	0,76	0,79*	0,7	0,78	0,65*	0,72*
Estressados	0,84	0,31*+	0,57+	0,87	0,97*	0,92*
Colesterol (mg%)						
Não Estressados	51,2	51,2	49,4	48,3	49,3	46
Estressados	47,9	48,8	46,4	48,7	48,7	46,1

2.3 - DIABETES MELLITUS E CATECOLAMINAS

O diabetes mellitus é uma doença crônica que afeta o metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. Uma das causas é a diminuição ou a deficiência da resposta secretora de insulina, que se traduz em comprometimento da utilização de carboidratos, bem como a hiperglicemia resultante (KUMAR et al, 1994). Em sua forma plenamente desenvolvida, além da hiperglicemia característica, o diabético também pode apresentar glicosúria, maior decomposição protéica, cetose e acidose. (SMITH & THIER, 1990).

BENNET, em 1983, classificou o diabetes mellitus basicamente, em duas formas, tipo I e II. O tipo I é o diabetes mellitus insulino-dependente (DMID), e anteriormente conhecido como diabetes de início juvenil ou com tendência à cetose. Esta forma representa 10 a 20% dos casos.

Os 80 a 90% dos casos restantes possuem a segunda forma que é o tipo II ou diabetes mellitus não-insulino-dependente (DMNID). Anteriormente conhecido como diabetes de início na vida adulta. O diabetes tipo II divide-se ainda nas formas do obeso, que representa cerca de 80% dos casos, e não obeso (KUMAR et al, 1994).

A patogenia do diabetes mellitus tipo I resulta de uma ausência acentuada ou absoluta de insulina, causada por uma redução na massa de células beta do pâncreas endócrino. A utilização de glicose é bruscamente reduzida ou abolida e, ao mesmo tempo, ocorre uma estimulação da glicogenólise, que normalmente é inibida pela insulina e favorecida pelo glucagon. Como consequência ocorre a hiperglicemia e quando o nível de glicose circulante excede o limite renal ocorre glicosúria que induz a uma diurese osmótica excessiva (poliúria). A perda de água e eletrólitos associada à hiperosmolaridade tende a depletar a água intracelular estimulando os osmorreceptores nos centros encefálicos da sede (polidipsia). Através das vias metabólicas mal definidas desenvolve-se um aumento do apetite, ou seja polifagia (KUMAR et al, 1994).

Infelizmente, sabe-se muito menos sobre a patogenia do diabetes tipo II, no entanto, dois defeitos metabólicos o caracterizam: primeiro, uma perturbação da secreção de insulina que é tardia ou que é insuficiente em relação à carga de glicose. Segundo, uma incapacidade dos tecidos periféricos responderem à insulina, ou seja, uma resistência à insulina (KUMAR et al, 1994).

O paciente com diabetes mellitus está sendo visto com uma frequência crescente no consultório dentário. Isto deve ser devido, em parte, ao aumento na

longevidade dos pacientes nos USA, pela melhora no tratamento. É estimado que cerca de 1 a 2 % da população em geral, deve ter esta doença, mas não diagnosticada (OSIE, 1990).

Uma importante complicação metabólica do diabético é a cetoacidose diabética, que ocorre quase que exclusivamente no diabetes tipo I. Essa alteração é o resultado da deficiência acentuada de insulina associada a aumentos, absolutos ou relativos, do glucagon e, ainda, devido à falta do efeito restritivo da insulina sobre a lipase hormônio sensível (ZAPF et al, 1975). A carência insulínica resulta em maior lipólise no tecido adiposo, que leva a uma maior oferta de ácidos graxos para o fígado. No fígado, um aumento na carnitina acil-transferase resulta em estimulação da via beta-oxidativa com maior produção de cetonas (HALE & BENNETT, 1992).

Outra importante complicação metabólica no diabético é a acidose láctica. A causa para uma aparente predisposição não é conhecida, mas pode ser atribuída à inibição do complexo piruvato desidrogenase (KREISBERG, 1980). A epinefrina pode inibir o complexo enzimático, provavelmente por via indireta, pela estimulação da oxidação de gorduras (KREISBERG, 1980 ; MILES et al, 1984).

A adrenalina é um potente hormônio lipolítico e cetogênico; estes efeitos são demonstrados sempre que a secreção de um hormônio antilipolítico e anticetogênico, como a insulina esteja diminuído. A resposta cetogênica à adrenalina é primariamente resultado do aumento da lipólise e do conseqüente aumento de ácidos graxos livres no fígado, onde são convertidos em cetonas (BAHNSEN et al, 1984).

As cetonas liberadas pelo fígado não podem ser metabolizadas a uma taxa normal pelo tecido muscular e outros tecidos, ocorrendo, então, a cetonemia e cetonúria. Nesse caso ainda, se a excreção urinária de cetonas for comprometida pela desidratação, a concentração plasmática do íon hidrogênio aumenta, resultando em cetoacidose metabólica sistêmica (KUMAR et al, 1994) que, no diabético, geralmente é grave (MURRAY et al, 1990). A cetoacidose diabética pode ter a sua origem diretamente ligada a uma carência absoluta ou relativa de insulina. Contudo, os aumentos associados em todos os hormônios contra-reguladores, sem dúvida, contribuem para a síndrome (SMITH & THIER, 1990).

CHRISTENSEN (1970) verificou que a concentração plasmática de catecolaminas é elevada em diabéticos juvenis não tratados. Após tratamento com insulina, os níveis das catecolaminas em repouso e durante o exercício foram similares aos obtidos nos controles. As concentrações de ácidos graxos livres foram normalizadas após tratamento com insulina, enquanto o glicerol plasmático foi quase normalizado.

Alguns estudos realizados por CARLOSTRÖN & KARLEFORS 1967 e CARLOSTRÖN, 1969) mostraram que exercícios induziam maior aumento na mobilização lipídica em diabéticos não tratados em comparação com indivíduos normais. A indução da mobilização lipídica durante exercício é provavelmente mediada através do sistema nervoso simpático (CHRISTENSEN, 1979).

CARUSO et al (1987) estudaram um paciente com diabetes mellitus não insulino dependente que desenvolveu acidose láctica e acentuada resistência insulínica quando tratado com adrenalina após o início de uma cirurgia cardíaca. Os autores observaram que parece prudente considerar esse risco, antes da administração de agentes adrenérgicos, em indivíduos diabéticos.

EL-TAYEB et al (1987) perfundiram epinefrina ($0,1 \mu\text{g.Kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$) em seis cães diabéticos aloxânicos por 60 minutos. Após um período de recuperação de 60 minutos, novamente perfundiram a epinefrina por mais 60 minutos. Durante o período de perfusão e recuperação determinaram o nível plasmático de AGL, conforme o quadro 04. O aumento no AGL plasmático em resposta às duas infusões de adrenalina foram similares.

Quadro 04 : Concentrações plasmáticas de AGL em resposta infusão de Adrenalina em 06 cães diabéticos aloxânicos. O aumento no AGL plasmático ($\mu\text{mol/L}$) em resposta às duas perfusões foram similares ($p < 0.0002$) durante a primeira infusão e ($p < 0.0001$) durante a segunda infusão. Adaptado de EL-TAYEB et al (1987).

	Controle	Adrenalina			Recuperação	Adrenalina		
Tempo (min)	0	10	35	60	120	130	155	180
AGL ($\mu\text{mol/L}$)	918	1413	1354	1326	650	1522	1452	1517

BOSTRÖM et al (1989) observaram em tecido isolado de ratos diabéticos que o beta bloqueador adrenérgico, propranolol, reduzia marcadamente a concentração de AGL estimulada por adrenalina (Salina $1,1 \mu\text{mol/mL}$; Propranolol $0,5 \mu\text{mol/mL}$ $p < .001$).

AVOGARO et al (1993) estudaram o efeito de duas diferentes concentrações de glicose plasmática (5 e 10 mmol/L) na lipólise, durante infusão de adrenalina em pacientes diabéticos insulino-dependentes com glicemia normal e com hiperglicemia. Em ambos os casos a adrenalina aumentou o nível de AGL. Indivíduos normais (controle) também tiveram aumento no nível de AGL, conforme quadro 05.

Quadro 05 : Efeito da infusão de adrenalina em pacientes normais (NC); diabéticos insulino dependentes com glicemia normal (IDDM-NG); diabéticos insulino dependentes com hiperglicemia (IDDM-HG) e diabéticos insulino dependentes com hiperglicemia e hiperinsulinemia (IDDM-HG-I). (a) estatisticamente diferente $p < 0.05$ do controle normal. (b) estatisticamente diferente ($p < 0.05$) do valor basal. Glicose: mmol , AGL: $\mu\text{mol/L}$. Adaptado de AVOGARO et al (1993).

Pacientes	NC	IDDM-NG	IDDM-HG	IDDM-HG-I
Glicose (mmol)	5,0	5,1	11,4	11,1
AGL ($\mu\text{mol/L}$)				
basal	8,1	8,6	16,63 a	10,26
epinefrina	13,92 b	16,04 b	22,63 a b	17,45 b

5. PROPOSIÇÃO

O presente trabalho tem por objetivo:

Avaliar os efeitos de soluções anestésicas locais, com diferentes vasoconstritores associados, sobre o nível de lipídeos plasmáticos em ratos normais e diabéticos aloxânicos.

Para isso serão determinados:

1) Ácidos Graxos Livres

2) Triglicerídeos

3) Colesterol Total

4) Lipídeos Totais

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 - SELEÇÃO DOS ANIMAIS

Foram utilizados para o presente trabalho 128 ratos (*Rattus norvegicus*, linhagem Wistar heterogenética), machos, com aproximadamente dois meses idade, pesando entre 200 e 300 gramas, procedentes do Biotério Central da UNICAMP (ratos mantidos sob barreira de qualidade sanitária spf ****).

Durante o período de adaptação (uma semana) e na fase experimental, os animais foram alimentados com ração balanceada padrão (Labina® - Purina - São Paulo) e água "ad libitum".

6.2 - DROGAS

Bupivacaína 0,5 % com adrenalina 1:200.000 (Neocaína® - CRISTÁLIA).
Composição por tubete (1,8 ml): Cloridrato de Bupivacaína 9 mg; Bitartarato de Adrenalina 9 µg.

Bupivacaína 0,5 % (Neocaína® sem adrenalina - CRISTÁLIA).
Composição por tubete (1,8 ml) : cloridrato de Bupivacaína 9 mg.

Lidocaína 2% com noradrenalina 1:50.000 (Xilocaína®- MERREL-LEPETIT). Composição por tubete (1,8 ml): Cloridrato de Lidocaína (0,036 mg) Noradrenalina cristalizada 36 µg.

Adrenalina 1:200.000 (Epinephrine® - SIGMA) - Solução aquosa 0,005 mg/mL (5µg).

Alloxan® (5,6-Dioxyuracil monohidrato) - SIGMA-A8128).

Insulina bovina e suína purificada (Iolin®-BIOBRÁS).

Solução Fisiológica 0,9% (p.v).

Éter Etílico

Heparina

6.3 - INDUÇÃO DO DIABETES

A indução do diabetes com aloxana foi realizada segundo os trabalhos de WOODSON & POTTER (1979) e VEIGA et al (1989). Constituiu-se na administração intraperitoneal de uma dose de 150 mg/Kg de aloxana em solução fisiológica (p/v) e em volume não superior a 0,5 ml. Nesta solução foram acrescentadas 1 a 2 gotas de HCL 0,1 N ($\text{pH} \pm 5,0$). A injeção era realizada com os animais anestesiados com éter e, após permanecerem em jejum de 24 horas, no período compreendido entre 10:00 e 12:00 horas.

Em seguida à injeção de aloxana, a alimentação foi restituída aos animais. Para prevenir eventuais hipoglicemias, foi colocada à disposição dos animais uma solução de glicose a 5% durante as 24 horas subseqüentes.

Dois dias após a administração da aloxana, a glicemia foi determinada em amostras de sangue obtidas de cortes transversais na cauda. Animais com glicemia igual ou superior a 250 mg/dl foram considerados diabéticos. Para determinação da glicemia foi utilizado o sistema Haemo-Glukotest® 20-800 R (BOEHRINGER - GERMANY) e as leituras foram realizadas em aparelho Reflolux® II M (BRODRICK, et al, 1987). Para esses animais a ração foi padronizada em aproximadamente 15 g diárias e administradas doses diárias de uma unidade de insulina à tarde (entre 15:00 e 17:00 horas), por um período não inferior a quatro dias antes de se iniciar o experimento. Adicionalmente, na primeira determinação da glicemia, quando esta se apresentava em níveis superiores a 500 mg/dl, eram administradas duas unidades de insulina.

Animais com glicemia entre 125 e 350 mg/dl, com 12 horas de jejum foram selecionados para uso. Para animais cuja glicemia não se apresentava próxima a esses valores, doses de insulina foram individualizadas para se obter o grau de controle desejável para os experimentos serem realizados em dias subseqüentes, num período não superior a 12 dias da administração da aloxana.

6.4 - PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Os procedimentos experimentais para se determinar os ácidos graxos livres (AGL), triglicerídeos (TRI), colesterol total (COL) e lipídeos totais (LIP), frente às soluções anestésicas com diferentes vasoconstritores associados e controles, tanto para os

ratos normais, quanto para os ratos diabéticos aloxânicos, constaram de injeções submucosas na região posterior da maxila dos animais, na dose equivalente à contida em 10 tubetes para humanos de 70 Kg, administradas após 12 horas de jejum. Os animais foram divididos em dois grupos experimentais (normais e diabéticos aloxânicos) os quais foram subdivididos na seguinte forma:

1) Os ratos normais foram divididos em três grupos onde administrou-se: Bupivacaína 0,5% (90 mg) com Adrenalina 1:200.000 (90 µg) (Bupi/Adr) n=15 ; Lidocaína 2% (360 mg) (com Noradrenalina 1:50.000 (360 µg) (Lido/Nor) n=15 . Solução Fisiológica 0,9 % p/v (Controle Normal)n=15.

2) Os ratos diabéticos foram divididos em 5 grupos onde administrou-se: Bupivacaína 0,5 % (90 mg) com Adrenalina 1:200.000 (90 µg) (Bupi/Adr) n=21; Adrenalina 1:200.000 (90 µg) (Adre) n=14 ; Bupivacaína 0,5 % (90 mg) (Bupi) n=14; Lidocaína 2% (360 mg) com Noradrenalina 1:50.000 (360 µg) (Lido/Nor) n=14; Solução Fisiológica 0,9 % p/v (Controle Diabético) n=20.

6.5 - COLHEITA DAS AMOSTRAS

As amostras de sangue foram colhidas, pela manhã, através de corte transversal da cauda dos animais, com lâmina de bisturi e, após a colheita do sangue, foram amarrados com fio de sutura para estancar a hemorragia (HADAD, 1995).

Os animais foram anestesiados com éter etílico e as colheitas foram realizadas nos seguintes tempos: tempo 0 (antes da administração das drogas); tempos 30, 60 e 120 minutos após administração das drogas.

O sangue foi colhido em tubos heparinizados e em seguida centrifugados à 2000 rpm por 5 minutos para separação do plasma. O plasma separado, livre de hemólise, foi imediatamente congelado (ZAMBON et al, 1993) para, posteriormente, serem realizadas as determinações dos AGL, TRI e COL no período da tarde do mesmo dia da colheita do sangue.

6.6 - DETERMINAÇÕES BIOQUÍMICAS

Os AGL foram determinados pelo método de REGOUW modificado (REGOUW et al, 1971 ; MOURA, 1982). Os TRI foram determinados pelo sistema enzimático Triglicérides GPO-ANA® (LABTEST-BRASIL) e, o COL foi determinado, também, por um sistema enzimático, Colesterol GOD-ANA® (LABTEST-BRASIL). Os LIP foram determinados pela fórmula: Lipídeos totais = COL x 0,86 + (68 + TRI + COL) conforme TIETZ (1976).

6.7 - TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Para se fazer a análise estatística dos dados, foi considerada inicialmente, a homogeneidade de variâncias (homocedasticidade). A seguir, após a constatação da homogeneidade, utilizou-se análise de variância, considerando cada rato (animal experimental) como um bloco. Na análise de variância foram incorporadas todas as restrições de aleatorização e a comparação das médias foram feitas através do teste de Tukey, com nível de significância de 5%. Três comparações foram efetuadas.

- a) comparação entre os tratamentos.
- b) comparação entre os tratamentos em cada tempo.
- c) comparação entre os tempos no mesmo tratamento.

7. RESULTADOS

7.1 - ANÁLISE DOS RESULTADOS DOS RATOS NORMAIS

7.1.1 - DETERMINAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS LIVRES (AGL)

Os resultados das comparações entre os tratamentos indicam que a maior média de AGL foi obtida com o tratamento Lidocaína/Noradrenalina (Lido/Nor- 0,3936 ± 0,0162 a), seguida de Bupivacaína/Adrenalina (Bupi/Adr - 0,3871 ± 0,0166 a) e Controle (Solução Fisiológica - 0,3707 ± 0,0149 a), mas esta diferença não foi significativa estatisticamente (letras iguais “a”).

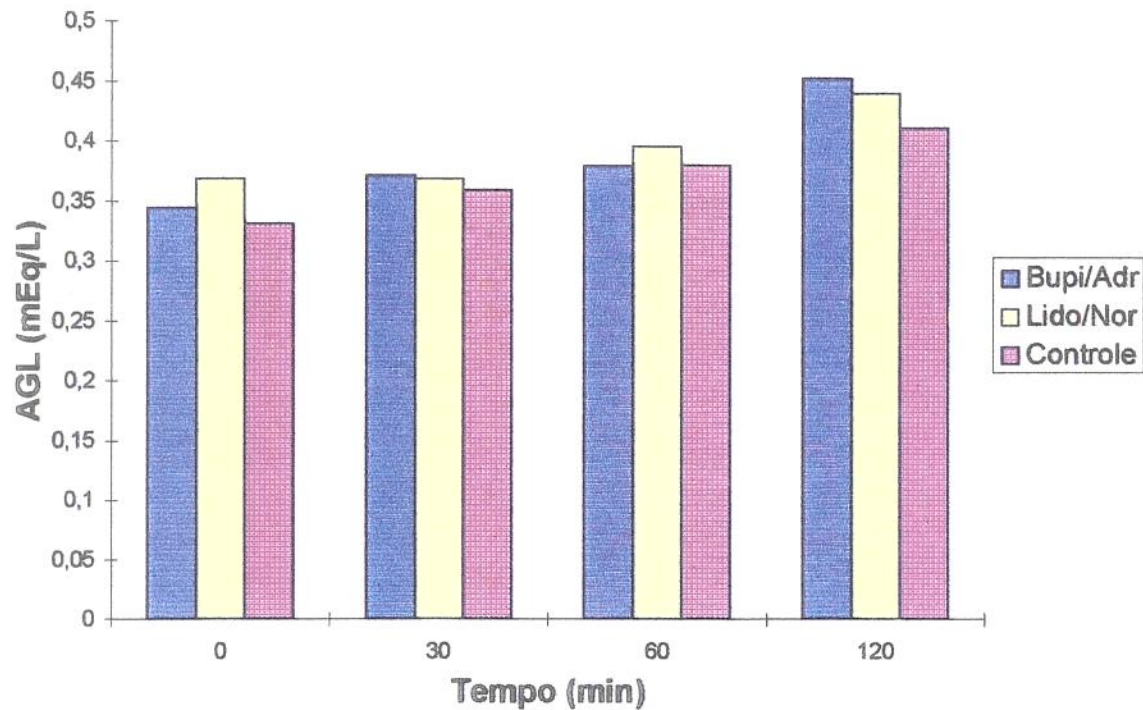
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento (0, 30, 60 e 120 min.), nenhuma significância estatística foi observada, conforme a tabela 01 (letras “a”, em todos os tratamentos e tempos).

Tabela 01 : Médias e desvios padrões de AGL em ratos normais (mEq/L). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle); enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas (p< 0.05).

Tempo (min)	A G L (mEq/L)			
	0	30	60	120
Bupi/Adr	0,3443 (0,0285) a 1	0,3714 (0,0369) a 1	0,3793 (0,0381) a 1	0,4536 (0,0236) a 2
Lido/Nor	0,3686 (0,0237) a 1	0,3686 (0,0352) a 1	0,3957 (0,0354) a 12	0,4414 (0,0333) a 2
Controle	0,3314 (0,0204) a 1	0,3593 (0,0254) a 1	0,3800 (0,0335) a 12	0,4121 (0,0362) a 2

Em seguida comparou-se os tempos no mesmo tratamento e verificou-se que em todos os tratamentos houve um aumento no nível de AGL plasmático. No tempo final (120 min.) em todos os tratamentos o nível de AGL foi superior ao nível basal, conforme pode ser observado na tabela 01 (números) e no gráfico 01.

Gráfico 01 : Comportamento dos AGL nos diferentes tratamentos, em ratos normais, nos diferentes tempos do experimento.



7.1.2 - DETERMINAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS (TRI)

A comparação entre os tratamentos indicou que a maior média de TRI foi observada com o tratamento Lido/Nor ($63,46 \pm 2,2062$ a) seguido por Controle ($61,12 \pm 2,2603$ a) e Bupi/Adr ($60,59 \pm 2,2433$ a), mas esta diferença não foi significativa estatisticamente (letras iguais “a”).

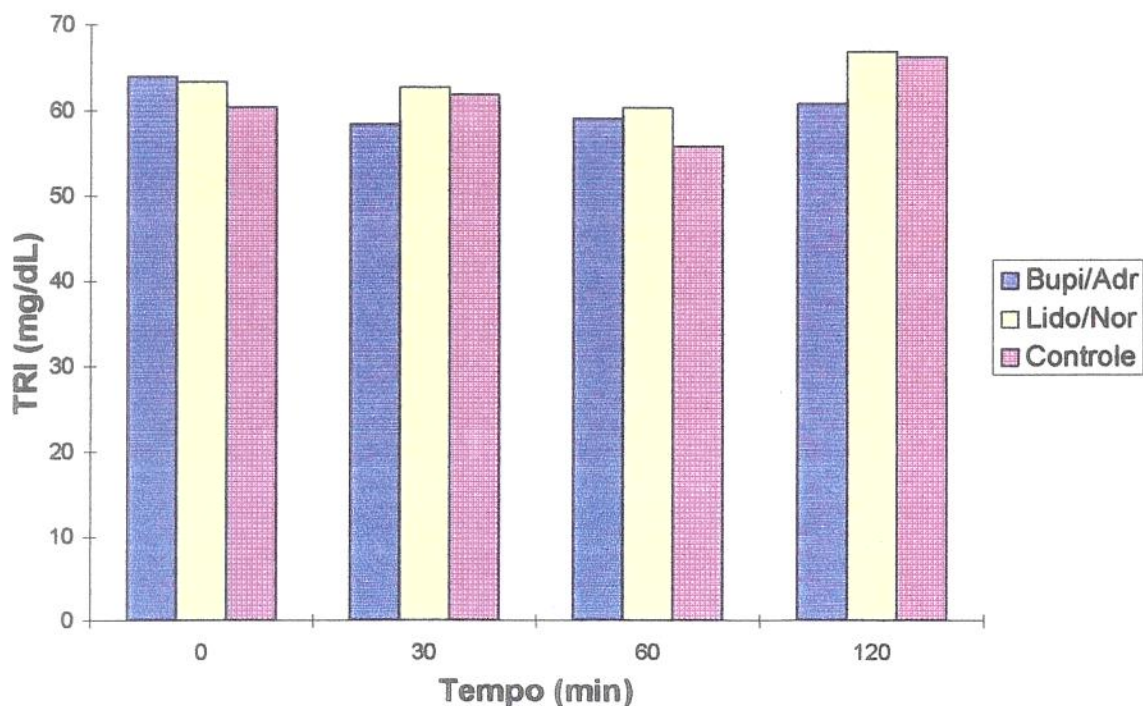
Na comparação entre os tratamentos, em cada tempo do experimento, verificamos que não houve significância estatística entre os tratamentos, conforme a tabela 02 (letras).

Tabela 02 : Médias e desvios padrões de TRI em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$).

Tempo (min)	T R I (mg/dL)			
	0	30	60	120
Bupi/Adr	64,00 (4,9236) a 1	58,36 (4,1965) a 1	59,09 (4,9730) a 1	60,93 (4,1370) a 1
Lido/Nor	63,36 (3,4236) a 1	62,71 (4,8283) a 1	60,43 (5,2243) a 1	67,07 (4,2768) a 1
Controle	60,36 (4,0418) a 1	61,93 (3,8892) a 1	55,78 (4,9682) a 1	66,43 (5,0858) a 1

Na comparação entre os tempos no mesmo tratamento, também não foi observada significância estatística entre os tempos, conforme a tabela 02 (números) e o gráfico 02. O nível de TRI se manteve inalterado, durante todo o experimento, em todos os tratamentos.

Gráfico 02 : Comportamento do TRI nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento.



7.1.3 - DETERMINAÇÃO DE COLESTEROL (COL)

A comparação entre tratamentos indicou que a maior média foi observada com Controle ($63,70 \pm 1,5508$ a), seguida de Bupi/Adr ($63,23 \pm 1,8840$ a) e Lido/Nor ($60,07 \pm 1,7875$ a), sem significância estatística.

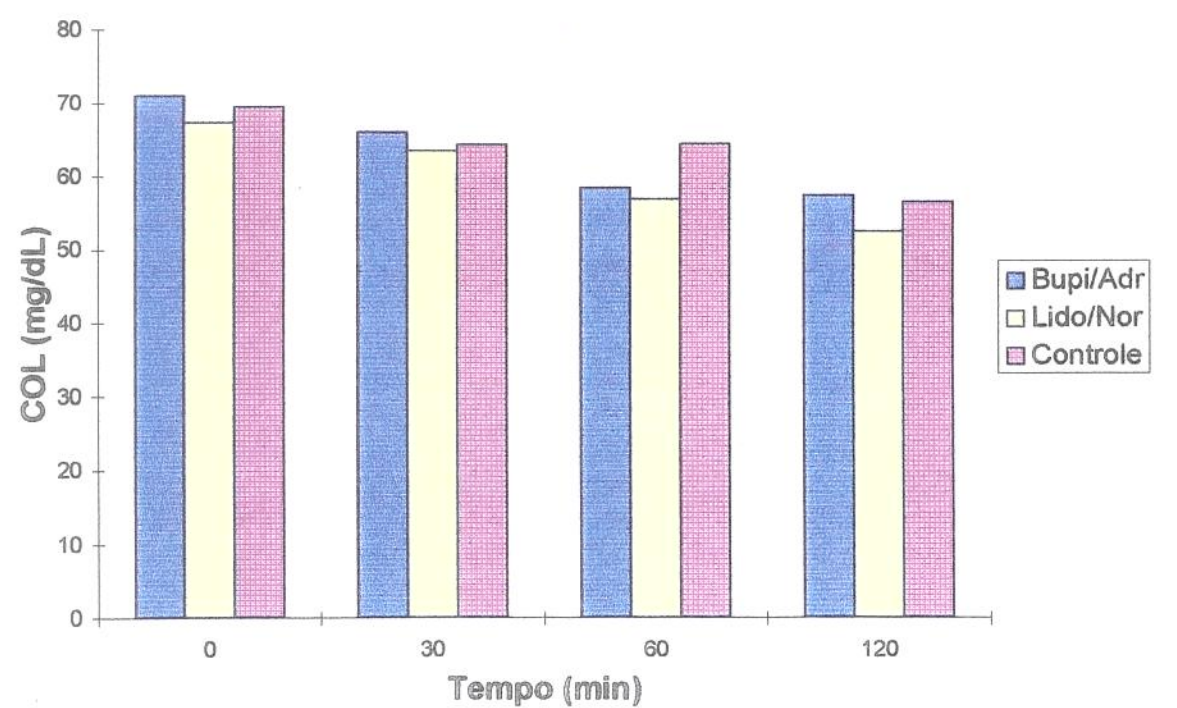
Na comparação entre os tratamentos, em cada tempo do experimento, verificamos que em todos os tempos avaliados, a menor média de COL foi observada com o tratamento Lido/Nor mas sem significância estatística, conforme a tabela 03 (letras).

Tabela 03 : Médias e desvios padrões de COL em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas (p< 0.05).

Tempo (min)	C O L (mg/dL)			
	0	30	60	120
Bupi/Adr	71,07 (3,7010) a 1	65,93 (4,2264) a 2	58,43 (3,4205) a 3	57,50 (2,6639) a 3
Lido/Nor	67,3 (3,8667) a 1	63,43 (3,4889) a 1	56,93 (2,9630) a 2	52,57 (2,8549) a 2
Controle	69,43 (2,4889) a 1	64,28 (2,7021) a 2	64,43 (3,5234) a 2	56,64 (2,8929) a 3

Na comparação entre os tempos no tratamento Bupi/Adr, verificamos que o tempo de 0 min diferiu significativamente dos demais, o tempo de 30 min diferiu dos tempos de 60 e 120 min. No Controle o tempo de 0 min diferiu significativamente dos demais e os tempos de 30 e 60 min diferiram do tempo de 120 min. No tratamento Lido/Nor o tempo de 0 e 30 min diferiram significativamente dos tempos de 60 e 120 min., conforme a tabela 03 (números) e o gráfico 03. No tempo de 120 min. em todos os tratamentos o nível de COL diminuiu em relação ao tempo 0.

Gráfico 03 : Comportamento do COL nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento.



7.1.4 - DETERMINAÇÃO DE LÍPIDES TOTAIS (LIP)

A comparação entre os tratamentos indicou que a maior média de LIP foi observada com o Controle ($247,60 \pm 3,8432$ a), seguida de Bupi/Adr ($246,56 \pm 3,9411$ a) e Lido/Nor ($241,21 \pm 3,5970$ a), sem significância estatística.

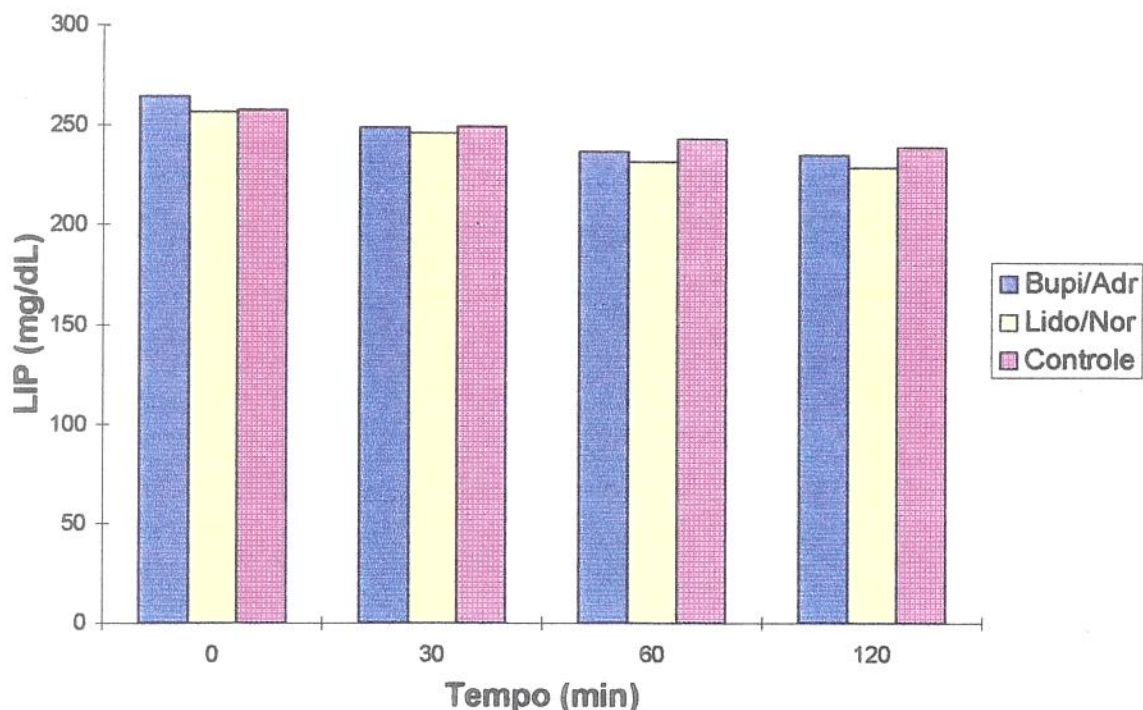
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento, verificamos que não houve diferença significativa entre os tratamentos, conforme pode ser observado na tabela 04 (letras).

Tabela 04 : Médias e desvios padrões de LIP em ratos normais (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos em cada tempo (Bupi/Adr ; Lido/Nor, Controle) ; enquanto os números indicam a comparação entre os tempos no mesmo tratamento (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$).

Tempo (min)	L I P (mg/dL)			
	0	30	60	120
Bupi/Adr	264,20 (7,8670) a 1	248,98 (9,0790) a 2	237,18 (7,6902) a 2	235,87 (4,4110) a 2
Lido/Nor	256,52 (6,3159) a 1	246,29 (7,3990) a 1	232,36 (6,7663) a 2	229,65 (6,4977) a 2
Controle	257,49 (5,7090) a 1	249,50 (5,7988) a 1	243,62 (9,6491) a 2	239,78 (8,7703) a 2

Na comparação entre os tempos em cada tratamento, no tratamento Bupi/Adr verificamos que a maior média foi observada no tempo de 0 min. que diferiu significativamente dos demais. No tratamento Lido/Nor verificamos que a maior média foi observada no tempo de 0 min. que diferiu do tempo 60 e 120 min.. No Controle a maior média foi obtida no tempo de 0 min., que diferiu significativamente dos tempos 60 e 120 min., conforme a tabela 04 (números) e o gráfico 04. No tempo de 120 min. em todos os tratamentos o nível de LIP diminuiu em relação ao tempo 0.

Gráfico 04 : Comportamento do LIP nos diferentes tratamentos, em ratos normais, e nos diferentes tempos do experimento.



7.2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS ANIMAIS DIABÉTICOS

7.2.1 - DETERMINAÇÃO DE ÁCIDOS GRAXOS LIVRES (AGL)

A comparação entre os tratamentos indicou que a maior média foi observada com o tratamento Adrenalina (Adr - 0.3908 ± 0.0191 a), seguida por Controle ($0,3662 \pm 0,0174$ a), Bupivacaína/Adrenalina (Bupi/Adr - $0.3550 \pm 0,0167$ a) e, Bupivacaína sem Adrenalina (Bupi - $0,3532 \pm 0,0128$ a) e, a menor média de AGL foi observada Lidocaína/Noradrenalina (Lido/Nor - $0,3282 \pm 0,0176$ a), mas não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre esses tratamentos.

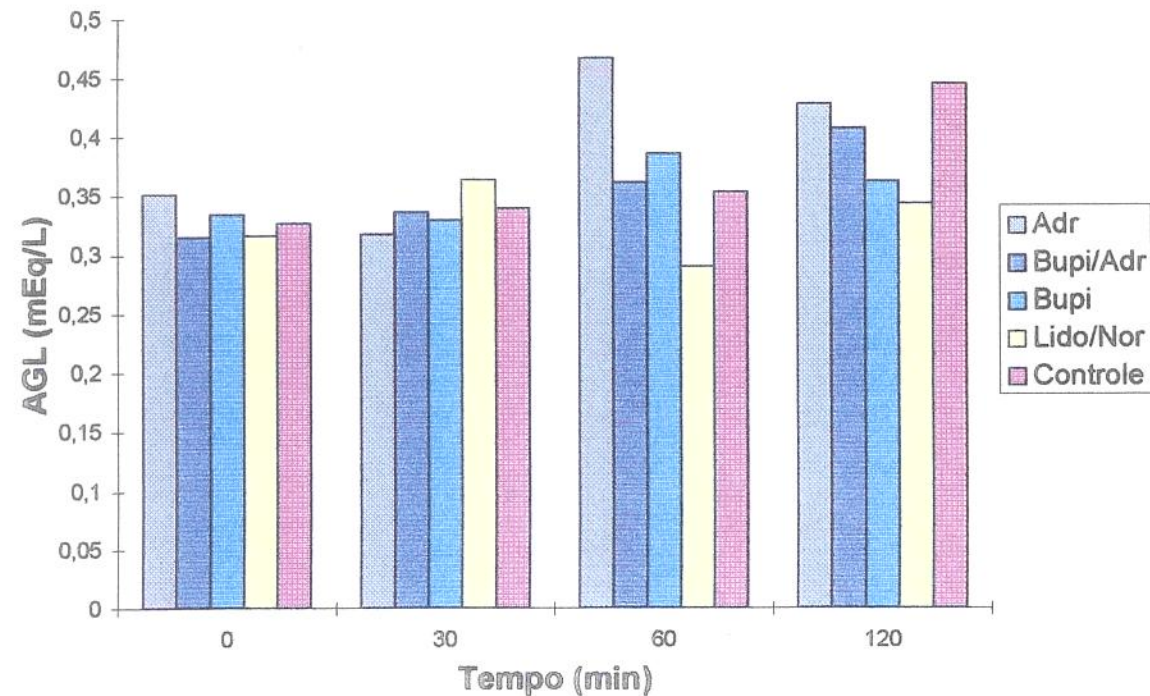
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento, verificamos que até o tempo de 30 min. nenhuma diferença foi observada entre os tratamentos. No tempo de 60 min. observamos um aumento no nível de AGL no tratamento Adre, que no tempo seguinte (120 min) voltou a ser igual ao controle. Observamos uma pequena queda no nível de AGL no tratamento Lido/Nor no tempo de 60 min.. Os tratamentos Bupi/Adr e Bupi não diferiram entre si e o Controle só diferiu destes no tempo de 120 min, conforme pode ser observado na tabela 05 (letras).

Tabela 05 : Médias e desvios padrões de AGL em ratos diabéticos. (mEq/L). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120 min.). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas (p< 0.05).

Tempo (min)	A G L (mEq/L)			
	0	30	60	120
Adr	0,3507 (0,0343) a 1	0,3171 (0,0266) a 1	0,4671 (0,0476) a 2	0,4286 (0,0307) b 2
Bupi/Adr	0,3150 (0,0225) a 1	0,3357 (0,0387) a 1	0,3614 (0,0370) c 12	0,4078 (0,0313) a 2
Bupi	0,3343 (0,0190) a 1	0,3293 (0,0225) a 1	0,3864 (0,0319) c 1	0,3628 (0,0273) a 1
Lido/Nor	0,3157 (0,0174) a 1	0,3636 (0,0528) a 1	0,2900 (0,0222) b 13	0,3436 (0,0381) a 123
Controle	0,3264 (0,0371) a 1	0,3393 (0,0290) a 1	0,3536 (0,0321) c 1	0,4457 (0,0347) b 2

Na comparação entre os tempos em cada tratamento , verificamos que até o tempo de 60 minutos o nível plasmático de AGL não se modificou em relação ao tempo 0 (exceto Adr). No tempo seguinte (120 min) os tratamentos Adr, Bupi/Adr e Controle apresentaram um aumento no nível de AGL em relação ao tempo 0. Os tratamento Bupi e Lido/Nor apresentaram nível plasmático não modificado durante todo o experimento, conforme a tabela 05 (números) e o gráfico 05.

Gráfico 05 : Comportamento do AGL nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento.



7.2.2 DETERMINAÇÃO DE TRIGLICERÍDEOS (TRI)

A comparação entre os tratamentos não apresentou significância estatística mas, a maior média foi observada com o tratamento Bupi (85,15 ± 3,2285 a) seguida de Lido/Nor (80,36 ± 3.8706 a) , Adre (78,87 ± 4,0268 a) e Controle (77,96 ± 2,7643 a) e, a menor média foi observada com o tratamento Bupi/Adr (66,39 ± 3,5649 a).

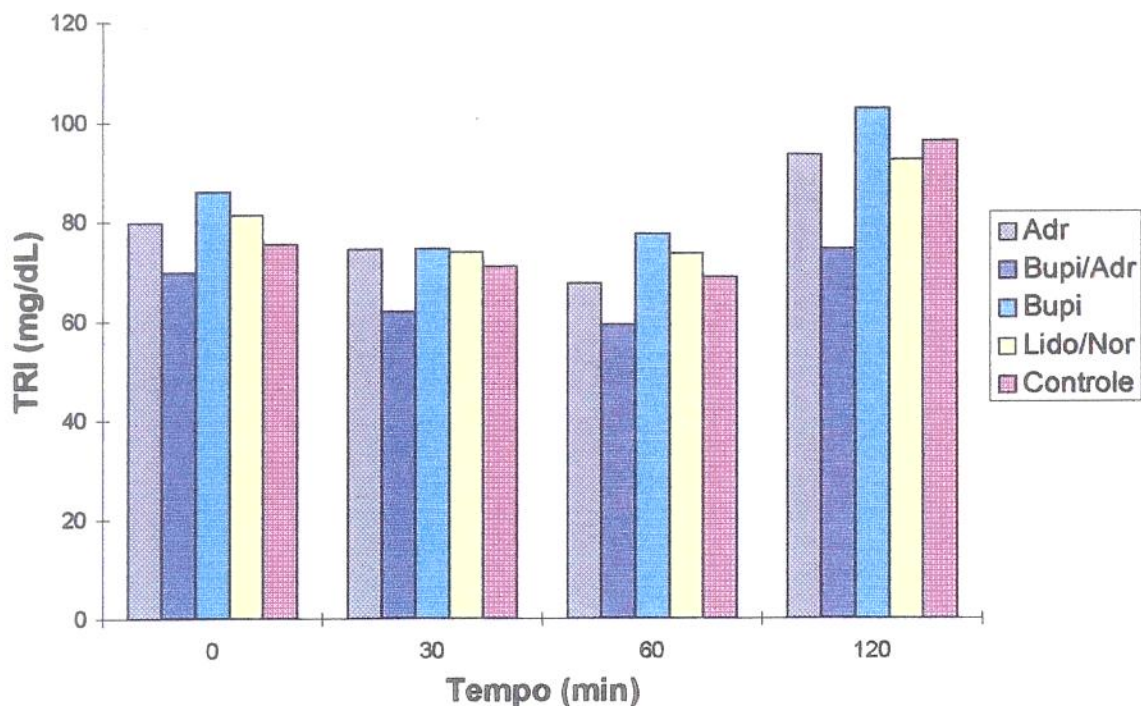
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento, verificamos que o tratamento Adre foi igual ao Controle. O tratamento Bupi/Adr só foi diferente do controle no tempo 120 min. O tratamento Lido/Nor foi diferente do Controle apenas no tempo 60 min. O tratamento Bupi apresentou as maiores variações e foi diferente do Controle nos tempos 0 e 60 min, como pode ser observado na tabela 06 (letras).

Tabela 06 : Médias e desvios padrões de TRI em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas (p< 0.05).

Tempo (min)	T R I (mg/dL)			
	0	30	60	120
Adr	79,86 (7,2762) a 1	74,43 (6,7235) b 12	67,64 (6,4855) a 2	93,57 (10,3093) b 3
Bupi/Adr	69,78 (7,222) a 1	61,93 (7,4976) a 12	59,36 (6,2217) a 12	74,50 (7,5256) c 13
Bupi	86,00 (5,4892) b 1	74,50 (4,8807) b 2	77,64 (5,4072) b 12	102,86 (7,4817) a 3
Lido/Nor	81,43 (5,8316) b 1	73,86 (4,2399) ab 1	73,64 (6,6461) b 1	92,50 (11,7994) b 2
Controle	75,50 (3,4732) a 1	71,07 (4,1190) ab 1	69,00 (4,7079) a 1	96,28 (6,4802) ab 2

Na comparação entre os tempos, verificamos que até o tempo de 30 em todos os tratamento (exceto Bupi) o nível plasmático de TRI foi semelhante ao basal. No tempo seguinte (60 min.) apenas Adr apresentou nível plasmático diferente do basal. No tempo de 120 min em todos os tratamentos o nível de TRI aumentou em relação ao tempo 0 (exceto o tratamento Bupi/Adr que apresentou nível não modificado de TRI durante todo o experimento), conforme pode ser observado na tabela 06 (números) e no gráfico 06.

Gráfico 06 : Comportamento do TRI nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento.



7.2.3 - DETERMINAÇÃO DE COLESTEROL (COL)

Na comparação entre os tratamentos, na determinação do COL, verificamos que a maior média foi observada com a Adr ($61,86 \pm 1,5599$ a) que diferiu significativamente dos demais tratamentos, em seguida a Lido/Nor ($55,43 \pm 3,2285$ b), Bupi/Adr ($53,78 \pm 1,2592$ b) e, Bupi ($52,18 \pm 1,2554$ b) e a menor média foi observada com o Controle ($51,87 \pm 1,2951$ b).

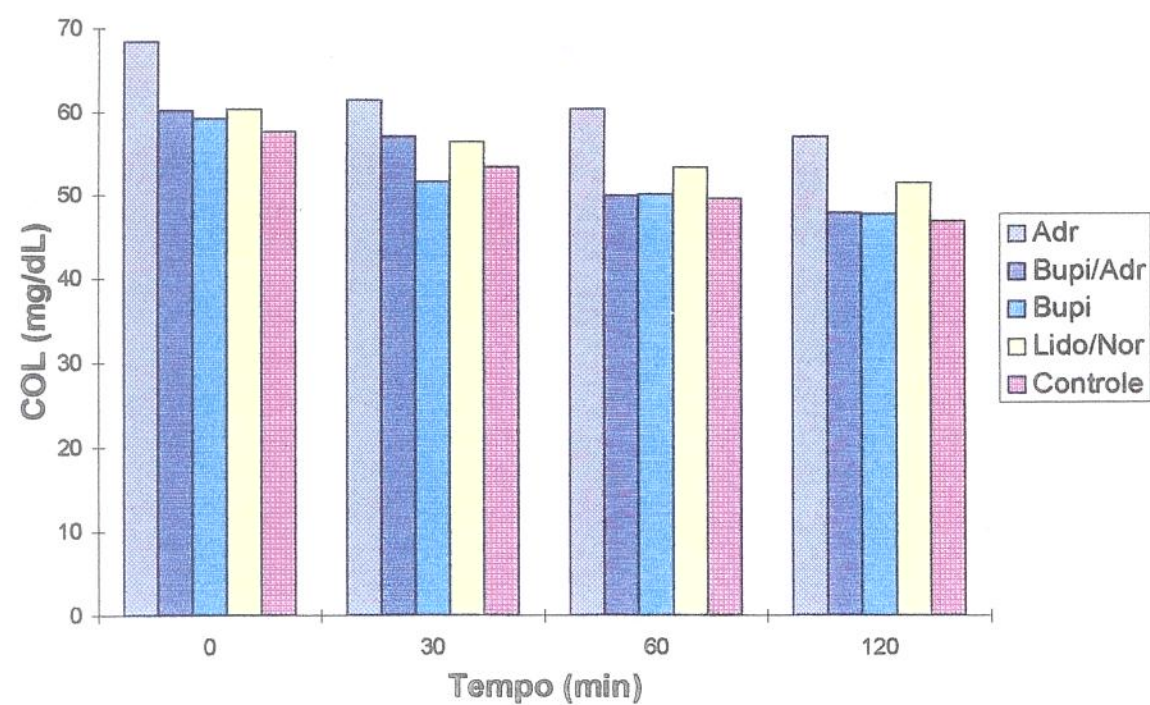
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento, verificamos que o tratamento Adre diferiu significativamente do Controle em todos os tempos. O tratamento Bupi/Adr só diferiu do Controle no tempo de 30 min e nos demais tempos foi igual ao Controle. Os tratamentos Bupi e Lido/Nor foram igual ao Controle em todos os tempos, conforme pode ser observado na tabela 07 (letras).

Tabela 07 : Média e desvios padrões de COL em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor; Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas (p< 0.05).

Tempo (min)	C O L (mg/dL)			
	0	30	60	120
Adr	68,43 (2,9719) a 1	61,43 (3,5125) a 2	60,50 (2,6597) a 2	57,07 (2,7744) b 3
Bupi/Adr	60,21 (2,0786) c 1	57,00 (2,3534) a 1	50,00 (1,9215) b 2	47,93 (2,3591) a 2
Bupi	59,21 (2,6106) c 1	51,57 (2,4149) b 2	50,14 (1,8952) b 23	47,78 (2,1893) a 3
Lido/Nor	60,36 (3,0573) c 1	56,43 (2,6243) ab 2	53,36 (2,7826) ab 23	51,57 (2,3504) ab 3
Controle	57,57(3,0503) c 1	53,36 (2,5128) b 2	49,64 (2,2449) b 3	46,93 (1,6722) a 3

Na comparação entre os tempos em cada tratamento, verificamos que no tempo de 120 min. em todos os tratamentos o nível de COL diminuiu em relação ao tempo 0, conforme pode ser observado na tabela 07 (números.) e o gráfico 07.

Gráfico 07 : Comportamento do COL nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento.



7.2.4 - DETERMINAÇÃO DE LÍPIDES TOTAIS (LIP)

A maior média foi observada com o tratamento Adr ($262,34 \pm 5,494$ a) que diferiu significativamente dos demais, seguido de Lido/Nor ($251,53 \pm 45424$ b) , Bupi ($250,30 \pm 4,1601$ b), Controle ($242,86 \pm 3.7029$ b) e Bupi/Adr ($234,43 \pm 4,8250$ b).

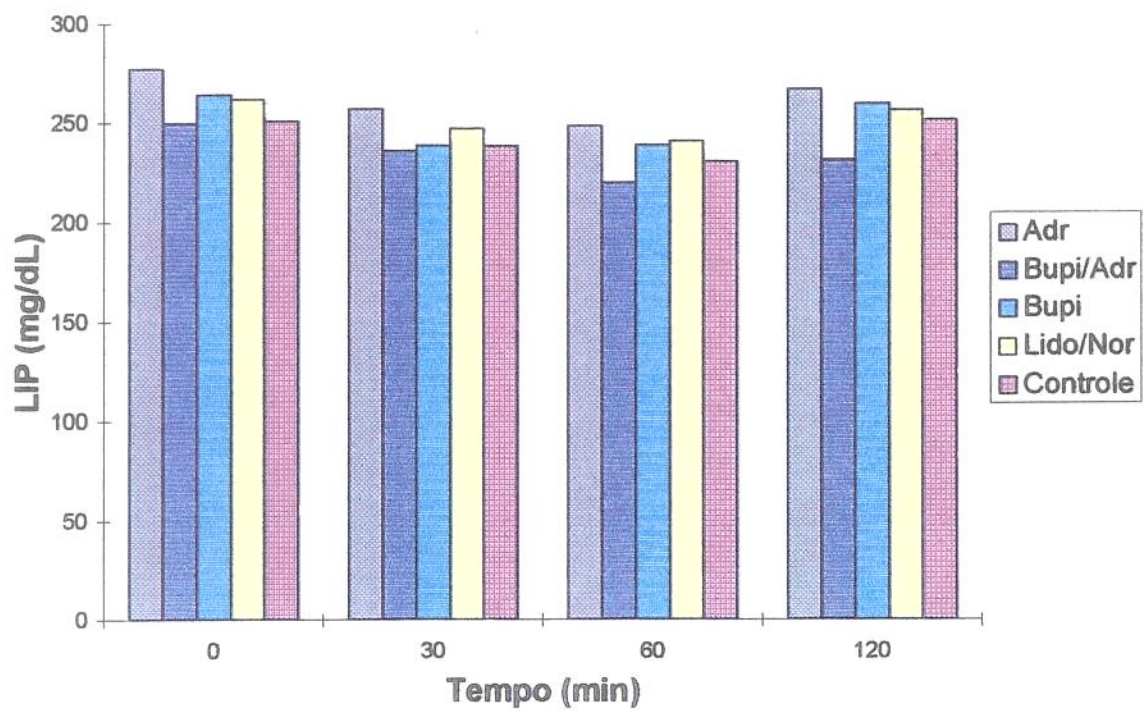
Na comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento, verificamos que a maior média foi observada com o tratamento Adr que diferiu significativamente dos demais tratamentos em todos os tempos. O tratamento Bupi/Adr foi diferente dos demais nos tempos de 60 e 120 min. O tratamento Bupi foi semelhante ao controle em todos os tempos e, o tratamento Lido/Nor foi diferente do Controle apenas no tempo 30 min, conforme pode ser observado na tabela 08 (letras).

Tabela 08 : Médias e desvios padrões de LIP em ratos diabéticos (mg/dL). As letras significam a comparação entre os tratamentos (Adr; Bupi/Adr ; Bupi; Lido/Nor, Controle) ; enquanto os números indicam a comparação no mesmo tratamento em função dos tempos (0, 30, 60 e 120). Letras ou números diferentes indicam diferenças estatísticas ($p < 0.05$).

Tempo (min)	L I P (mg/dL)			
	0	30	60	120
Adr	277,28 (10,6973) a 1	256,78 (9,9395) a 2	248,21 (8,4614) a 2	267,07 (13,7974) a 123
Bupi/Adr	249,71(9,6136) b 1	236,00 (9,6533) b 2	220,28 (8,3629) c 3	231,71 (10,2133) b 23
Bupi	264,14 (7,8802) b 1	238,43 (7,3915) b 2	238,93 (5,8886) b 2	259,71 (9,9662) c 1
Lido/Nor	261,78 (8,3916) b 1	246,93 (6,2075) a 2	240,93 (8,6833) b 2	256.50 (8,6833) c 123
Controle	250,71 (8,2791) b 1	238,36 (6,7038) b12	230,78 (6,4494) b 2	251,57 (7,3213) c 1

Na comparação entre os tempos verificamos que em todos os tratamentos houve um declínio no nível de LIP nos tempos de 30 e 60 minutos. Esse declínio foi menos acentuado no Controle no tempo 30 e mais acentuado no tratamento Bupi/Adr no tempo 60 min. No tempo 120 min. em todos os tratamento (exceto Bupi/Adr) o nível de LIP plasmático retornou aos valores basais, conforme pode ser observado na tabela 08 (números) e gráfico 08.

Gráfico 08 : Comportamento do LIP nos diferentes tratamentos, em ratos diabéticos, e nos diferentes tempos do experimento.



8. DISCUSSÃO

No presente trabalho estudamos em ratos normais o efeito da associação Bupivacaína/Adrenalina (Bupi/Adr) sem, no entanto, estudá-las separadamente, pois HASSELSTRON et al (1984), não observaram alterações significantes no nível de ácidos graxos livres, quando perfundiram bupivacaína em humanos. No entanto, observaram que o nível de adrenalina plasmática elevou-se durante a perfusão, enquanto o nível de noradrenalina não se alterou. Dessa forma consideramos importante estudarmos a associação para verificar possíveis alterações. Em ratos diabéticos consideramos importante estudar separadamente a Bupivacaína (Bupi) e a Adrenalina (Adr) pelo fato de não terem sido estudadas em diabéticos, embora o interesse maior estava em estudar a associação.

A Lidocaína só foi estudada em associação com a Noradrenalina (Lido/Nor) pelo fato de rotineiramente, não a utilizarmos isoladamente em odontologia. O tempo de duração da anestesia induzida pela Lidocaína é muito curto, cerca de 10 minutos (MALAMED, 1993). Dessa forma, em odontologia, utiliza-se a Lidocaína em associação com um vasoconstritor.

Para se determinar Ácidos Graxos Livres (AGL) foi utilizado o método de REGOUW (1971). Esse método é uns dos mais utilizados, sendo que outros autores o utilizaram, entre eles, SANTOS et al (1987). Os valores de referência são 0,1 a 0,6 mEq/L e a curva padrão apresenta linearidade até 2,0 mEq/L. Os Triglicerídeos (TRI) e Colesterol Total (COL) foram determinados por método enzimático utilizando-se reagentes da LABTEST® e, os Lipídeos Totais (LIP) foram determinados por cálculo, conforme TIETZ (1976). Esse cálculo é muito utilizado em análises clínicas e permite calcular os LIP, a partir das determinações de TRI e COL.

Os resultados das determinações de AGL em ratos normais e diabéticos foram submetidos a tratamento estatístico. Quando comparou-se os resultados, em ratos normais, verificou-se que não houve diferença significativa entre os tratamentos e, também, não foi significativa a comparação entre os diferentes tratamentos em função dos tempos. Na comparação entre os tempos no mesmo tratamento, verificou-se um aumento no nível de

AGL no tempo de 120 min. No entanto, esse aumento foi observado em todos os tratamentos, inclusive no controle.

Em ratos diabéticos não houve diferença significativa entre os tratamentos. Na comparação dos diferentes tratamentos em cada tempo do experimento, somente no tempo de 60 min., observamos um aumento no nível de AGL no tratamento com Adr e uma queda no nível de AGL no tratamento com Lido/Nor. Na comparação entre os tempos no mesmo tratamento, verificou-se um pequeno aumento no nível de AGL no tempo de 120 min. em todos os tratamentos, semelhante aos ratos normais. No entanto, os tratamentos com Bupi e Lido/Nor apresentaram nível de AGL no tempo de 120 min. semelhante ao tempo basal.

O fato de ter ocorrido um aumento no nível de AGL com a Adr e de não ter ocorrido com a associação Bupi/Adr, em ratos diabéticos, pode sugerir que a associação Bupi/Adr foi absorvida mais lentamente, daí não ter ocorrido o aumento. Analisando dessa forma, poderíamos sugerir que a associação limitou o efeito da adrenalina. Os tratamentos com Bupi/Adr e com Bupi não diferiram entre si e, somente diferiram do controle, no tempo de 120 min, onde o controle apresentou um nível plasmático maior. Dessa forma, poderíamos concluir que a concentração de adrenalina utilizada nas soluções anestésicas é capaz de alterar o nível plasmático de AGL em ratos diabéticos, no entanto, essa alteração não ocorre com a associação.

O aumento no nível de AGL observado, aos 60 min., com a Adr, está de acordo com a literatura, visto que, segundo GALSTER (1981), pequenos aumentos no nível de adrenalina plasmática estimulam a lipólise, promovendo aumento na concentração de AGL. O fato de no presente trabalho, o aumento ter ocorrido aos 60 minutos, enquanto alguns trabalhos relatam esse aumento aos 30 min., poderia ser explicado em função da via de administração utilizada: mucosa no presente trabalho, enquanto que na maioria dos outros trabalhos, a administração da adrenalina foi feita por perfusão contínua.

Com relação à determinação de AGL, a maioria dos autores afirma que o aumento no nível de AGL é transitório e o pico plasmático, estimulado por perfusão de adrenalina, é em torno de 30 min. Aos 60 minutos, os níveis de AGL, na maioria dos trabalhos, já havia retornado aos níveis basais. MÜLLER-HESS et al (1975) observaram esse efeito em humanos e, GRAY et al (1980), observaram em cães. VOLPATO (1995) e AMARAL (1996) em estudos da toxicidade aguda de soluções anestésicas associadas com vasoconstritores, em camundongos, observaram que a maioria dos efeitos ocorriam dentro

da primeira hora. Diante desse fato poderíamos argumentar que as alterações no tempo de 120 minutos (duas horas após) já estariam, também, fora da ação das soluções anestésicas.

Num outro trabalho, realizado por EL-TAYEB et al (1987) em cães diabéticos aloxânicos, durante todo o tempo da perfusão de adrenalina (60) minutos o nível de AGL se manteve elevado. Quando a perfusão foi interrompida o nível de AGL diminuiu. No presente trabalho, uma única dose foi administrada e o seu efeito no nível de AGL foi observado no tempo de 60 min.

A pequena queda no nível de AGL no tempo de 60 min. no tratamento Lido/Nor, em ratos diabéticos, foi semelhante aos resultados encontrados por KUROSHIMA et al (1988), onde a administração de noradrenalina em ratos aclimatados ao frio induziu um menor aumento no nível de AGL, do que em ratos não aclimatados. Todavia, o nível de AGL, no nosso trabalho não se alterou durante todo o experimento e, dessa forma, podemos dizer que não houve alteração com esse tratamento.

O fato dessas diferenças não se refletirem na comparação entre os tratamentos (aumento no nível de AGL com a Adr e queda nível de AGL com a Lido/Nor, no tempo de 60 min.) poderia ser justificado com base na homeostase. O mecanismo fisiológico demonstra um “certo controle”, pois as alterações observadas no estudo dos tempos são de curta duração ou transitórias, detectadas naquele tempo, e não se refletem sobre o tratamento onde todos os tempos são analisados. Dessa forma essas alterações transitórias não provocariam uma grande alteração no metabolismo, pois a própria homeostase corrigiria essas alterações logo em seguida.

Quando analisamos o grupo tratado com Bupi observamos que o nível de AGL se manteve inalterado durante todo o tratamento. Assim, os resultados observados nos ratos diabéticos, são semelhantes aos resultados observados por HASSELSTRON et al (1984), em indivíduos normais.

Alterações no nível plasmático de AGL podem ocorrer em função da lipólise ou da lipogênese. Ocorre que, segundo SMITH & THIER (1990), a lipogênese é inibida quando o nível plasmático de AGL se situa numa faixa de 0,3 a 0,8 mEq/L. No nosso experimento o nível plasmático em todos os grupos estavam acima de 0,3 mEq/L, condição necessária para as catecolaminas estimularem a lipólise e, mesmo assim, não houve alteração entre as soluções anestésicas com catecolaminas e o soro fisiológico (Controle), tanto em ratos normais como nos diabéticos.

O aumento no nível plasmático dos AGL poderia ser explicado em função do metabolismo. Durante a realização do experimento, os animais permanecem em jejum e as necessidades energéticas, segundo HALE & BENNETT (1992), aumentam. Além disso, a manipulação dos animais e as repetidas colheitas de sangue, aumentam o nível de catecolaminas plasmática (CHERINGTON & EXTRON, 1976) e, como consequência, aumentam o nível de AGL.

Com relação à determinação de TRI, em ratos normais, verificou-se que não houve diferença significativa entre os tratamentos, também não foi significativa a comparação entre os diferentes tratamentos em função dos tempos. Na comparação entre os tempos, no mesmo tratamento, verificou-se que não houve alteração no nível de TRI durante todo o experimento.

Em ratos diabéticos a comparação entre os tratamentos não apresentou diferença estatística significativa e, a comparação entre os tratamentos em função do tempo apresentou diferenças que discutiremos à seguir.

No início do experimento, nos ratos diabéticos, o nível de TRI entre os tratamentos ADR, Bupi/ADR e Controle são iguais, enquanto que, com Bupi e Lido/Nor são maiores. Quando comparamos os tratamentos ADR, Bupi/ADR e Controle, observamos que o tratamento com ADR foi igual ao controle, em todos os tempos. Todavia esse tratamento, no tempo de 60 min., apresentou nível de TRI inferior ao tempo basal.

No tratamento com Bupi/ADR, verificamos que o tempo 120 min foi diferente do controle, porém, esse tratamento apresentou nível não modificado de TRI durante todo o experimento e, dessa forma, podemos concluir que a Bupi/ADR não alterou o nível de TRI em ratos diabéticos, embora os animais desse grupo apresentem o menor nível de TRI.

O tratamento Lido/Nor, em ratos diabéticos, também apresentou nível não modificado de TRI até o tempo de 60 min. Aos 120 minutos o nível aumentou, porém esse fato também ocorreu com o Controle. O tratamento com Bupi apresentou as maiores variações no nível de TRI, mas esse tratamento também apresentou o maior nível de TRI no tempo basal e, estatisticamente, esse tratamento não foi diferente dos demais.

Com relação à determinação de TRI, nossos resultados, em ratos diabéticos, concordam com os de HERSHOCK & VOGEL (1989). Nesse experimento, os autores, observaram que o nível de TRI, no tempo de 60 min., após período de estresse (condição que aumenta a concentração de catecolaminas plasmáticas), foi diferente do tempo basal,

ou seja foi maior. Nossos resultados em ratos diabéticos (condição também muito estressante) foram semelhantes, só que no tempo de 120 min. A diferença quanto ao tempo da resposta, poderia ser explicada com base na metodologia empregada.

Não encontramos na literatura o valor de referência para os diferentes Lipídeos Plasmáticos em ratos Wistar. Desse modo, procuramos observar outros trabalhos que realizaram as mesmas determinações, embora esses trabalhos fossem realizados em condições diversas e com espécies de animais diferentes. Assim sendo, procuramos observar os níveis basais nesses experimentos. ROBERTSON & SMITH (1976) observaram em ratos (Sand) com 12 horas de jejum que o nível de TRI plasmático oscilava entre 27-144 mg/100 ml e, o nível de AGL entre $0,278 \pm 0,090$ e $0,280 \pm 0,129$ mEq/L. Os resultados obtidos na determinação de TRI e AGL do trabalho citado estão compatíveis com os nossos resultados, embora as espécies dos animais sejam diferentes. KUROSIMA et al (1988) determinaram AGL em ratos Wistar com jejum de 12 horas, utilizando éter etílico para a anestesia dos animais, condições experimentais bem parecidas com as utilizadas no presente trabalho. O nível basal de AGL obtido pelos autores (0,298 mEq/l) foi compatível com os nossos.

Na determinação do colesterol, em ratos normais, não observamos diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos. Também não foi significante a comparação entre os tratamentos em cada tempo do experimento. Na comparação dos tempos, no mesmo tratamento, observou-se uma queda no nível do colesterol em todos os tratamentos, em função do tempo.

Em ratos diabéticos apenas o tratamento com Adr foi diferente dos demais. O fato do grupo tratado com Adr ser diferente, poderia ser explicado em função de que no início do experimento o nível de COL é significativamente maior em relação aos demais. Todavia esse tratamento apresenta um comportamento semelhante aos outros tratamentos nos estudo das variações em função do tempo.

Na comparação entre os demais tratamentos em cada tempo, em ratos diabéticos, observamos que apenas o tratamento com Bupi/Adr, no tempo de 30 min. apresentou nível de COL diferente do Controle. No entanto, nesse tempo, o nível de COL se manteve inalterado em relação ao tempo basal. Essa alteração foi transitória e, nos tempos seguintes (60 e 120 min.), não houve diferença entre os tratamentos. Na

comparação entre os tempos, no mesmo tratamento, observou-se uma queda no nível de colesterol em função do tempo. Resultado semelhante foi observado com os ratos normais.

Os estudos entre estresse e colesterol em animais é algo incerto na literatura. HERSHOCK & VOGEL, (1989) não observaram alteração no nível de colesterol em ratos submetidos ao estresse. Nossos resultados diferem desses, pois no nosso experimento, em todos os tratamentos, ocorreu uma queda no nível de colesterol. Esse fato foi observado tanto nos ratos normais, como nos diabéticos. Todavia, DEREWENDA (1994) comenta que embora a lipase hormônio sensível originalmente atue no tecido adiposo, também pode agir em outros tecidos e que essa enzima mostra muitas atividades catalíticas em relação aos ésteres de colesterol. Talvez esteja aí a explicação para a queda no nível plasmático de COL observada em nosso trabalho.

A comparação com outros trabalhos não foi possível, visto que não encontramos trabalhos onde foram estudadas alterações do colesterol induzidas por catecolaminas em diabéticos. Contudo, os valores das nossas determinações de COL em ratos diabéticos são semelhantes aos observados por IGAL et al (1991), com ratas diabéticas, linhagem Wistar. Após o tratamento com insulina (4UI/rato) os níveis plasmáticos de colesterol total foram de 60 ± 10 mg/dl.

Com relação à determinação dos LIP em ratos normais, não houve diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos, como também não foi detectada nenhuma diferença significativa entre os tratamentos em cada tempo do experimento. Na análise entre os diferentes tempos em cada tratamento observou-se que em todos os tratamentos houve uma queda no nível de LIP.

Em ratos diabéticos, observou-se que o tratamento Adr foi significativamente diferente dos demais tratamentos, Bupi/Adr, Lido/Nor, Bupi e Controle e, esses, não diferiram entre si. Na comparação entre os tratamentos em cada tempo apenas a Adr foi diferente dos demais e, isso foi devido ao elevado nível basal de LIP. No entanto, esse tratamento apresentou comportamento semelhante ao controle no estudo dos tempos em cada tratamento. A Bupi/Adr diferiu do controle nos tempos de 60 e 120 min mas, apesar dessa alteração, o tratamento Bupi/Adr não foi estatisticamente diferente do controle. Nos demais tratamentos (Bupi e Lido/Nor) não houve diferença estatística significativa em relação ao controle.

Quando comparamos os tratamentos, em ratos diabéticos, observamos que, no tratamento com Adr, ocorreu uma queda no nível plasmático de LIP no tempo de 30 minutos e essa queda se manteve no tempo seguinte (60 min.). No final, o nível de LIP retornou aos valores basais. Observamos que o nível de LIP, no tratamento Adr declinou de 277,28 para 248,21 mg/dl (- 29,07) no tempo de 60 min, embora esse declínio fosse mais acentuado no tempo de 30 min. No tratamento Bupi/Adr também ocorreu um declínio no nível de LIP de 249,71 para 220,28 mg/dl (- 29,43), só que esse declínio foi mais acentuado no tempo de 60 min. Verificamos que a queda no nível plasmático foi semelhante entre os tratamentos, porém, em tempos diferentes. Isso pode ter ocorrido em função da absorção mais lenta no tratamento Bupi/Adr e, esse fato fez com que os LIP não retornassem aos valores basais no tempo de 120 min.

Quando comparamos os tratamentos em função do tempo, no mesmo tratamento, observamos que os resultados obtidos com os ratos normais apresentaram um declínio no nível plasmático de LIP. Nos ratos diabéticos esse declínio também foi observado, só que até o tempo de 60 min. No tempo de 120 o nível de LIP foi igual ao tempo 0, diferente dos ratos normais.

A queda no nível plasmático dos LIP poderia ser explicada em função do metabolismo. Como já comentamos anteriormente, durante o experimento os animais não foram alimentados, prolongando-se assim, o período de jejum. Segundo SMITH & THIER (1990), no jejum ocorre aumento do consumo de lipídeos, para suprir as necessidades energéticas pois, durante esse período, o nível de carboidratos é menor. Por outro lado, o estresse a que os animais são submetidos, também aumenta o nível plasmático de catecolaminas e, segundo KRUPAD et al (1994), as catecolaminas aumentam o catabolismo energético, estimulando um maior consumo de lipídeos.

No presente trabalho, os LIP foram calculados com base na determinação dos TRI e COL. Nos ratos normais observamos que o nível de TRI, em todos os tratamentos, não se modificou e, o nível de COL diminuiu significativamente no tempo final. Dessa forma, podemos argumentar que o nível de LIP foi influenciado pelo nível plasmático do COL. Em ratos diabéticos o nível de colesterol também declinou em função do tempo. No entanto, o nível de TRI aumentou no tempo de 120 min e, dessa forma, podemos dizer que o retorno dos LIP ao nível basal observado em todos os tratamentos, nos ratos diabéticos, foi influenciado pelo aumento do nível de TRI. O tratamento Bupi/Adr apresentou o menor nível de TRI daí também ter apresentado o menor nível de LIP.

Não foi possível comparar os resultados de LIP obtidos, pois não encontramos na literatura trabalhos com determinações de LIP em ratos normais e diabéticos.

Finalmente, podemos concluir que as soluções anestésicas estudadas não alteraram significativamente o nível plasmático de AGL, COL, TRI e LIP tanto nos ratos normais, como nos diabéticos.

9. CONCLUSÃO

Nas condições experimentais do presente trabalho verificamos que:

1 -Nenhuma das soluções anestésicas testadas influiu significativamente nos níveis de AGL, TRI, COL e LIP.

2 -A solução de Adrenalina (1:200.000) administrada isoladamente aumentou o nível de AGL em ratos diabéticos no tempo de 60 min. , no entanto, esse aumento não foi verificado com a associação Bupivacaína com Adrenalina.

Diante disso, concluímos que as soluções anestésicas locais testadas não alteraram significativamente os níveis de lipídeos plasmáticos.

10. ANEXOS

10. 1 - Tabelas suplementares dos resultados individuais das determinações realizadas em ratos normais.

Tabela 01 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos normais (mEq/L) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	0,54	0,63	0,61	0,54
2	0,42	0,49	0,49	0,61
3	0,31	0,56	0,37	0,59
4	0,52	0,48	0,69	0,4
5	0,2	0,25	0,42	0,36
6	0,36	0,23	0,3	0,45
7	0,24	0,33	0,37	0,44
8	0,22	0,25	0,32	0,5
9	0,41	0,38	0,23	0,37
10	0,43	0,5	0,25	0,43
11	0,26	0,23	0,26	0,51
12	0,29	0,29	0,47	0,47
13	0,3	0,35	0,3	0,34
14	0,32	0,23	0,23	0,34
15	0,32	0,26	0,33	0,35

Tabela 02 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos normais (mEq/L) nos quais administrou-se Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	0,24	0,25	0,54	0,22
2	0,49	0,3	0,43	0,57
3	0,44	0,43	0,62	0,66
4	0,34	0,33	0,41	0,52
5	0,43	0,6	0,58	0,46
6	0,51	0,57	0,42	0,58
7	0,43	0,59	0,47	0,54
8	0,3	0,35	0,21	0,45
9	0,4	0,33	0,4	0,45
10	0,38	0,33	0,34	0,33
11	0,37	0,33	0,34	0,33
12	0,25	0,26	0,26	0,36
13	0,34	0,17	0,16	0,3
14	0,24	0,32	0,36	0,41
15	0,29	0,17	0,2	0,23

Tabela 03 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos normais (mEq/L) nos quais administraram-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	0,2	0,36	0,38	0,53
2	0,24	0,26	0,17	0,23
3	0,41	0,41	0,39	0,58
4	0,35	0,35	0,51	0,38
5	0,39	0,45	0,58	0,67
6	0,41	0,41	0,4	0,58
7	0,33	0,54	0,41	0,39
8	0,26	0,42	0,3	0,4
9	0,32	0,3	0,25	0,42
10	0,31	0,27	0,32	0,29
11	0,44	0,36	0,56	0,35
12	0,23	0,15	0,22	0,2
13	0,34	0,34	0,5	0,36
14	0,41	0,41	0,33	0,39
15	0,2	0,3	0,18	0,45

Tabela 04 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos normais (mg/dL) nos quais administraram-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	83	72	80	89
2	98	78	83	78
3	63	45	93	77
4	56	33	30	33
5	39	42	47	63
6	85	63	67	66
7	66	58	59	68
8	52	83	40	60
9	35	38	37	38
10	73	72	67	53
11	83	54	46	69
12	50	61	60	46
13	60	47	49	56
14	53	71	69	57
15	51	47	57	58

Tabela 05 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Lidocaina 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	68	75	95	96
2	55	38	48	59
3	65	44	69	50
4	55	54	48	65
5	72	91	89	84
6	64	48	48	89
7	87	90	90	79
8	79	49	44	63
9	71	73	45	63
10	58	62	39	38
11	75	90	78	61
12	48	61	52	77
13	54	51	51	61
14	40	52	50	54
15	87	85	73	75

Tabela 06 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	33	53	50	50
2	70	82	35	66
3	68	72	34	72
4	54	47	56	70
5	88	74	52	75
6	43	49	77	79
7	74	71	79	82
8	74	88	96	88
9	73	58	54	85
10	47	49	36	28
11	55	41	41	29
12	48	49	44	77
13	53	71	69	57
14	65	63	58	72
15	70	62	63	55

Tabela 07 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrouse Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	48	43	40	37
2	77	55	56	51
3	56	45	36	47
4	50	41	36	74
5	94	86	75	63
6	75	81	65	61
7	88	85	72	70
8	56	73	57	56
9	75	71	62	55
10	79	52	62	60
11	72	76	64	56
12	71	68	60	49
13	72	67	60	56
14	82	80	73	70
15	66	62	56	50

Tabela 08 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrouse Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	57	55	56	52
2	53	60	42	40
3	47	34	47	31
4	64	63	55	50
5	73	62	62	53
6	68	56	67	52
7	52	63	51	46
8	73	68	57	53
9	60	59	48	55
10	61	61	46	48
11	68	62	51	51
12	90	91	82	73
13	98	81	61	65
14	79	73	72	67
15	66	60	56	50

Tabela 09 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	68	66	60	53
2	62	51	47	45
3	63	51	48	46
4	61	59	66	61
5	64	63	82	76
6	70	70	65	58
7	79	74	93	66
8	67	63	55	54
9	74	71	67	71
10	61	58	60	42
11	75	69	64	54
12	76	71	64	60
13	93	85	80	66
14	59	49	51	41
15	70	60	59	52

Tabela 10 - Determinações de Lipídeos Totais (LIP) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	240,28	219,98	222,4	225,82
2	309,22	248,3	255,16	240,86
3	235,16	196,7	227,96	232,42
4	217	177,26	164,96	238,64
5	281,84	269,96	254,5	248,18
6	292,5	281,66	255,9	247,46
7	297,68	284,1	260,92	266,2
8	224,16	286,78	214,02	232,16
9	242,5	238,06	220,32	208,3
10	287,94	236,72	250,32	232,6
11	284,92	263,36	233,04	241,16
12	250,06	255,48	239,6	205,14
13	261,92	239,62	228,6	228,16
14	273,52	287,8	272,78	255,2
15	241,76	230,32	229,16	219

Tabela 11 - Determinações de Lipídeos Totais (LIP) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	242,02	245,3	267,16	260,72
2	221,58	217,6	194,12	201,4
3	220,42	175,24	224,42	175,66
4	242,04	239,18	218,3	226
5	275,78	274,32	272,32	250,58
6	258,48	220,16	240,62	253,72
7	251,72	275,18	252,86	232,56
8	282,78	243,48	218,02	229,58
9	250,6	250,74	202,28	233,3
10	239,46	243,46	192,56	195,28
11	269,48	273,32	240,86	223,86
12	283,4	298,26	272,52	280,78
13	304,28	269,66	232,46	249,9
14	254,94	255,78	251,92	246,62
15	277,76	264,6	245,16	236

Tabela 12 - Determinações de Lipídeos Totais (LIP) em ratos normais (mg/dL) nos quais administrou-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	227,48	243,76	229,6	216,58
2	253,32	244,86	190,42	217,7
3	253,18	234,86	191,28	225,56
4	235,46	224,74	246,76	251,46
5	275,04	259,18	272,52	284,36
6	241,2	247,2	265,9	254,88
7	288,94	276,64	319,98	272,76
8	266,62	273,18	266,3	256,44
9	278,64	258,06	246,62	285,06
10	228,46	224,88	215,6	174,12
11	262,5	237,34	228,04	197,44
12	257,36	249,06	231,04	256,6
13	293,98	297,1	285,8	247,76
14	242,74	222,14	220,86	216,26
15	268,2	241,6	240,74	219,72

10.2 - Tabelas suplementares dos resultados individuais das determinações realizadas em ratos diabéticos.

Tabela 13 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos diabéticos (meq/L) nos quais administrou-se Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPOS	0	30	60	120
1	0,5	0,43	0,44	0,46
2	0,35	0,31	0,68	0,63
3	0,22	0,32	0,61	0,59
4	0,37	0,45	0,63	0,36
5	0,53	0,24	0,44	0,34
6	0,23	0,18	0,36	0,34
7	0,25	0,3	0,26	0,36
8	0,26	0,18	0,27	0,33
9	0,43	0,4	0,59	0,47
10	0,25	0,25	0,28	0,49
11	0,48	0,44	0,77	0,55
12	0,16	0,25	0,32	0,26
13	0,55	0,45	0,62	0,51
14	0,33	0,24	0,27	0,31

Tabela 14 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos diabéticos (mEq/L) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	0,39	0,38	0,4	0,49
2	0,49	0,54	0,36	0,47
3	0,37	0,59	0,41	0,48
4	0,27	0,38	0,46	0,4
5	0,33	0,41	0,54	0,63
6	0,42	0,51	0,67	0,54
7	0,35	0,25	0,27	0,39
8	0,23	0,32	0,24	0,44
9	0,24	0,32	0,33	0,34
10	0,26	0,17	0,26	0,36
11	0,26	0,21	0,3	0,41
12	0,26	0,33	0,45	0,34
13	0,19	0,11	0,17	0,16
14	0,35	0,18	0,2	0,26
15	0,28	0,34	0,36	0,42
16	0,41	0,4	0,59	0,38
17	0,43	0,24	0,26	0,52
18	0,21	0,22	0,2	0,22
19	0,2	0,32	0,27	0,29
20	0,32	0,3	0,27	0,35
21	0,3	0,4	0,49	0,56

Tabela 15 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos diabéticos (mEq/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% sem Adrenalina na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml.

TEMPO	0	30	60	120
1	0,4	0,26	0,23	0,43
2	0,23	0,34	0,34	0,34
3	0,31	0,28	0,39	0,37
4	0,37	0,45	0,52	0,49
5	0,44	0,39	0,56	0,47
6	0,37	0,43	0,54	0,33
7	0,4	0,34	0,27	0,2
8	0,22	0,22	0,4	0,31
9	0,4	0,4	0,33	0,38
10	0,32	0,25	0,26	0,23
11	0,25	0,25	0,26	0,26
12	0,28	0,45	0,58	0,53
13	0,39	0,22	0,37	0,28
14	0,3	0,33	0,36	0,46

Tabela 16 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos diabéticos (mEq/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	0,22	0,18	0,21	0,29
2	0,31	0,42	0,36	0,38
3	0,37	0,7	0,23	0,7
4	0,39	0,15	0,25	0,21
5	0,3	0,22	0,19	0,16
6	0,22	0,19	0,28	0,19
7	0,4	0,64	0,44	0,46
8	0,37	0,36	0,22	0,46
9	0,24	0,2	0,2	0,22
10	0,28	0,31	0,28	0,3
11	0,27	0,33	0,39	0,4
12	0,39	0,31	0,26	0,3
13	0,37	0,33	0,41	0,43
14	0,29	0,75	0,34	0,31

Tabela 17 - Determinações de Ácidos Graxos Livres (AGL) em ratos diabéticos (mEq/L) nos quais administraram-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	0,57	0,49	0,65	0,55
2	0,3	0,56	0,54	0,59
3	0,63	0,48	0,32	0,57
4	0,32	0,35	0,36	0,51
5	0,42	0,27	0,38	0,29
6	0,28	0,3	0,41	0,59
7	0,19	0,3	0,24	0,36
8	0,26	0,42	0,33	0,42
9	0,32	0,28	0,29	0,26
10	0,16	0,23	0,18	0,32
11	0,2	0,23	0,31	0,53
12	0,3	0,33	0,36	0,6
13	0,21	0,2	0,32	0,28
14	0,41	0,31	0,26	0,37
15	0,31	0,42	0,23	0,53
16	0,28	0,26	0,57	0,53
17	0,31	0,21	0,36	0,3
18	0,33	0,43	0,48	0,38
19	0,44	0,35	0,48	0,58
20	0,21	0,16	0,11	0,28

Tabela 18 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administraram-se Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	98	100	84	100
2	99	74	80	86
3	94	75	93	171
4	90	64	60	104
5	108	124	111	143
6	70	81	51	83
7	75	63	55	60
8	41	38	51	48
9	139	97	101	147
10	49	51	43	64
11	65	98	81	113
12	45	39	32	50
13	83	86	65	83
14	62	52	40	58

Tabela 19 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	123	82	79	134
2	100	108	77	96
3	56	41	31	58
4	88	77	78	87
5	81	107	89	92
6	49	43	51	71
7	44	31	23	32
8	50	42	55	65
9	91	72	79	94
10	42	31	33	40
11	44	40	39	50
12	103	94	95	104
13	59	64	52	70
14	47	35	50	50
15	76	81	68	94
16	53	50	49	79
17	99	102	93	118
18	40	38	46	62
19	117	100	107	94
20	35	42	35	31
21	43	41	48	73

Tabela 20 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% sem Adrenalina na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml.

TEMPO	0	30	60	120
1	91	102	91	141
2	75	66	62	85
3	110	94	95	132
4	81	66	82	71
5	49	36	41	114
6	84	93	121	127
7	76	77	65	86
8	90	84	84	88
9	73	57	66	64
10	55	51	58	65
11	92	88	78	92
12	97	81	95	148
13	126	79	62	111
14	105	69	87	116

Tabela 21 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administraram-se Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	93	76	76	111
2	100	72	54	90
3	73	68	75	55
4	95	69	69	81
5	130	68	81	93
6	68	64	57	66
7	97	102	96	125
8	66	67	53	74
9	56	57	47	41
10	61	67	74	85
11	80	84	109	162
12	46	52	37	48
13	83	78	74	66
14	92	110	129	198

Tabela 22 - Determinações de Triglicerídeos (TRI) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administraram-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	82	74	63	53
2	48	45	42	44
3	53	48	36	33
4	48	50	39	51
5	59	60	57	42
6	45	44	49	41
7	45	44	49	41
8	60	56	50	50
9	53	40	39	52
10	66	63	59	54
11	71	60	55	49
12	63	50	51	51
13	45	52	47	43
14	68	61	59	53
15	64	46	41	39
16	75	60	70	60
17	75	56	46	45
18	36	38	36	40
19	43	45	48	42
20	41	45	45	35

Tabela 23 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	71	51	45	45
2	53	40	45	42
3	83	67	69	69
4	63	52	55	53
5	80	70	65	66
6	80	61	58	54
7	58	48	46	48
8	62	56	66	60
9	68	53	65	62
10	50	59	56	52
11	80	82	74	74
12	71	82	68	48
13	80	80	73	73
14	59	59	62	53

Tabela 24 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% com Adrenalina 1:200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	70	78	69	65
2	78	69	51	56
3	55	57	47	45
4	57	57	56	47
5	54	45	48	43
6	50	49	41	32
7	55	52	42	36
8	60	53	50	52
9	61	58	50	53
10	51	46	43	45
11	64	59	49	59
12	57	53	46	41
13	66	61	57	50
14	65	61	51	47
15	55	50	49	39
16	65	61	59	62
17	63	51	58	52
18	77	53	48	47
19	81	72	72	60
20	56	57	54	44
21	41	36	39	38

Tabela 25 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Bupivacaína 0,5% sem Adrenalina na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml.

TEMPO	0	30	60	120
1	63	62	54	54
2	64	59	55	49
3	49	45	45	45
4	51	45	49	48
5	59	55	60	47
6	82	67	61	67
7	51	56	51	45
8	53	40	43	38
9	64	52	52	51
10	48	37	45	33
11	54	46	41	43
12	69	48	45	48
13	69	63	60	57
14	53	47	41	44

Tabela 26 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Cloridrato de Lidocaína 2% com Noradrenalina 1:50.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (360 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	57	56	56	55
2	46	60	45	46
3	80	79	73	66
4	56	53	45	47
5	74	59	56	58
6	60	56	50	58
7	62	52	52	50
8	44	44	42	43
9	52	44	50	36
10	78	69	75	67
11	54	49	43	46
12	60	51	48	48
13	71	67	63	56
14	51	51	49	46

Tabela 27 - Determinações de Colesterol (COL) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Solução Fisiológica 0,9 % na região posterior da maxila, em dose (volume) equivalente a 18 ml/70 Kg.

TEMPO	0	30	60	120
1	82	74	63	53
2	48	45	42	44
3	53	48	36	33
4	48	50	39	51
5	59	60	57	42
6	45	44	49	41
7	45	44	49	41
8	60	56	50	50
9	53	40	39	52
10	66	63	59	54
11	71	60	55	49
12	63	50	51	51
13	45	52	47	43
14	68	61	59	53
15	64	46	41	39
16	75	60	70	60
17	75	56	46	45
18	36	38	36	40
19	43	45	48	42
20	41	45	45	35

Tabela 28 - Determinações de Lipídeos Totais (LIP) em ratos diabéticos (mg/dL) nos quais administrou-se Adrenalina 1.200.000 na região posterior da maxila, em dose equivalente a 10 tubetes de 1,8 ml (90 µg/Kg).

TEMPO	0	30	60	120
1	298	263	236	252
2	266	216	232	232
3	316	268	289	367
4	275	229	230	271
5	325	322	300	334
6	327	322	300	334

10.3 - Determinação de Ácidos Graxos Livres (REGOUW et al , 1971).

1 - Princípio

Após extração dos ácidos graxos livres através de um solvente seletivo, o extrato é tratado com a mistura reagente que contém nitrato de cobre, havendo em consequência disso, a formação de um sabão de cobre. O metal assim ligado reage com o dietilditiocarbamato, produzindo uma coloração cuja intensidade é diretamente proporcional ao teor de ácidos graxos livres e que é medida espectrofotometricamente em 435 nm.

2 - Reativos

2.1 - Líquido Extrator

Clorofórmio	280 ml
Heptano.....	210 ml
Metanol.....	10 ml

2.2 - Solução de Nitrato de Cobre 0,5 M

$\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	120,7 g
Água destilada q.s.p.....	1.000 ml

2.3 - Solução de Trietanolamina 1 M

Trietanolamina	149 g
Água destilada q.s.p.	1.000 ml

2.4 - Solução de Hidróxido de Sódio 2,5 M

Hidróxido de Sódio.....	100 g
Água destilada	1.000 ml

2.5 - Mistura Reagente

Nitrato de Cobre 0,5 M	10 ml
Trietanolamina 1 M	10 ml
Hidróxido de Sódio 2,5 M	1,4 ml
Água destilada q.s.p.....	100 ml
Dissolver na mistura reagente 35 g de NaCl e ajustar o pH para 8,1.	

Esta solução deve ser preparada para o dia.

2.6 - Reativo Cromogênico

Dietilditiocarbamato de sódio 100 mg

Butanol secundário q.s.p. 100 ml

O reativo deve ser preparado na hora do uso.

2.7 - Solução Padrão de Ácido Palmítico

Ácido palmítico 512 mg

Clorofórmio q.s.p. 1.000 ml

Esta solução contém 2.000 µmol/L ou 2mEq/L.

3 - Procedimentos

a) Em 3 tubos de centrífuga munidos de tampa esmerilhada marcados A (amostra), P (padrão), e B (branco), colocar, respectivamente 0,3 ml de soro; 0,3 ml de padrão e 0,3 ml de água destilada. Adicionar em todos os tubos 7,0 ml de líquido extrator, agitar e centrifugar durante 5 minutos a 3.000 rpm.

b) Pipetar para outros 3 tubos de centrífuga 5,0 ml da fase orgânica e adicionar, em todos os tubos 2,0 ml da mistura reagente. Agitar e centrifugar durante 5 minutos a 3.000 rpm.

c) E 3 tubos de ensaio colocar 3,0 ml do sobrenadante (Amostra, Padrão, Branco) e adicionar 0,5 ml do reagente cromogênico. Agitar e efetuar as leituras espectrofotométricas em 435 nm ajustando o zero do aparelho com água.

4 - Cálculo

$$\frac{AA - AB}{AP - AB} \times 2 = \text{mEq de AGL por Litro.}$$

AA - Absorbância da amostra

AP - Absorbância do padrão

AB - Absorbância do branco

5 - Valores normais.

0,1 a 0,6 mEq/L

11. SUMMARY

With the object of improving the efficiency of local anaesthetic solutions it is common practice to associate vasoconstrictor substances with solutions such as adrenaline or other substances of the catecholamine type. However, catecholamines are involved in a series of metabolic alterations which affect the metabolism of carbohydrates, lipids and proteins. Among these alterations, the effect of local anaesthetic solutions with different associated vasoconstrictors on the level of plasmatic lipids in normal and alloxanic diabetic rats was studied. Anaesthetic solutions of bupivacaine at 0,5 % with adrenaline at 1:200.000, lignocaine 2% with noradrenaline 1:50.000 and physiological solution 0,9%, were administered to normal rats and and alloxan-diabetic rats were treated with bupivacaine 0,5% with adrenaline 1:200.00, bupivacaine 0,5% without adrenaline, adrenaline 1:200.000, lignocaine at 2% with noradrenaline at 1:50.000 and physiological solution 0,9%. The solutions were administered by means of submucous injections in the posterior region of upper jaw in doses equivalent to those contained in 10 tubettes for humans of 70 kgs, after 12 hours of fasting. The blood lipids (free fatty acids, triglycerides, cholesterol and total lipids) were determined (before administration) in periods of time of 0 and 30, 60 and 120 minutes after the administration of solutions. Under the experimental conditions of the present paper, it was found that: (1) None of the anaesthetic solutions tested significantly influenced the levels of FFA, TRI, COL and LIP; (2) the concentration of Adrenaline (1:200.000) administered in isolation increased the level of FFA in diabetic rats in the time of 60 minutes, however, this increase was not verified in the association of bupivacaine with Adrenaline. In view of this, it was concluded that the local anaesthetic solutions tested did not significantly alter the levels of plasmatic lipids.

Key Words: local anaesthetics, adrenaline, anesthetic-physiological effects.

12. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. AMARAL, I.M.G. Estudo da toxicidade aguda da lidocaína e prilocaína, quando administradas em associação com dois vasoconstritores (noradrenalina e felipresina). Tese (Doutoramento em Ciências, Área de Farmacologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 1996, 66 p.
2. AVOGARO, A. et al. Effects of different plasma glucose concentrations on lipolytic and ketogenic responsiveness to epinephrine in type I (insulin-dependent) diabetic subjects. J. Clin. Endocr. Metab., Baltimore, v.76, n.4, p.845-850, 1993.
3. BAHNSEN, M., BURRIN, J.M., HOHNSTON, D.J. Mechanisms of catecholamine effects on ketogenesis. Am. J. Physiol., Bethesda, v.247, n.2 (Part 1), p.E173-180, Aug, 1984.
4. BALL, K.L., SPEAKE, B.K., ROBINSON, D. S. Effects of adrenaline on the turnover of lipoprotein lipase in rat adipose tissue. Biochem. biophys. Acta., New York, v. 877, p. 399-405, 1986.
5. BENNETT, P.H. The diagnosis of diabetes: new international classification and diagnostic criteria. A. Rev. Med., Palo Alto, v.34, p.295-309, 1983.
6. BÖSTROM, M et al. Indirect effect of catecholamines on development of insulin resistance in skeletal muscle from diabetic rats. Diabetes., New York, v.38, p.906- 910, 1989.
7. BRAID, D.P., SCOTT, D.B. The systemic absorption of local analgesic drugs. Br. J. Anaesth., London, v.37, p.394-404, 1965.
8. BRODRICK, J.M., COLLOBY, P.S., LEGG, E.I. Comparison of two new ward-based glucose meters. Pract. Diabetes., v.4, n.4, p.170-172, 1987.

9. BUTCHER, R.W., BRAID, C.E., SUTHERLAND, E.W. Effects os lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3',5' monophosphate levels in isolated fat cells. J. Biol.Chem., Baltimore, v.243, p.1705-1712, 1968.

10. CARLSTRÖM, S. Studies on fatty acid metabolism indiabetics during exercise. VII. Plasma Glycerol concentrations in juvenile diabetics during exercise before and after adequate insulin tratment. Acta med. scand., Stockholm, v.186, p.429-432, 1969.

11. _____, S., KARLEFORS, T. Studies on fatty acid metabolism in diabetics during exercise. IV. Plasma free fatty acid concentrations and hemodynamics in juvenile diabetics during exercise before and after insulin treatment.Acta. med. scand., Stockholm, 181, 747-757, 1967.

12. CARPENÉ, C. et al. β 3-adrenergic receptores are responsible for adrenergic inhibition of insulin-stimulated glucose trnasport in rat adipocytes. Biochem. J., London, v.296, p.99-105, 1993.

13. CARUANA, P., PATEROMICHELAKIS, S., ROOD, J.P. The effects of adrenaline on lignocaine nerve block anaesthesia. J.Dent., Oxford,v.10, n.2, p.140-143,1982.

14. CARUSO, M., ORSZULAK, T.A., MILES,J.M. Latic acidosis and insulin resistance associated with epinephrine administration in a patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Archs. intern. Med., v. 147, p.1422-24, 1987.

15. CASSIDY, J.P., PHERO, J.C., GRAU, W.H. Epinephrine: sytemic effects and varying concentrations in local anesthesia. Anesth. Prog., Chicago, v.33, n.6, p.289- 297, Nov./Dec. 1986.

16. CHERNICK, S.S. et al. Effect of epinephrine and other lipolitic agentes on tracellular lipolysis and lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. J. Lipid. Res., Bethesda, v.27, p.286-294, 1986.

17. CHERRINGTON, A.D., EXTRON, J.H. Studies on the role of cAMP dependent protein kinase in the actions of glucagon and catecholamines on liver glucagon metabolism. Metabolism, Orlando, v.25, p.1351-1354, 1976.
18. CHRISTENSEN, N.J. Abnormally high plasma catecholamines at rest and during exercise in ketotic juvenile diabetics. Scand. J. clin. Lab. Invest., Oxford, v.26, p. 343-344, 1970.
19. _____, Catecholamines and diabetes mellitus. Diabetologia, New York, v.16, p.211-224, 1979.
20. CLUTTER, W.E. et al. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. J.Clin.Invest., New York, v.66, p.94-101, 1980.
21. CONSENSO brasileiro sobre dislipidemias Archos Bras de Cardiol, Rio de Janeiro, v.63, p.1-13, Jul. 1994.
22. CRYER, P.E. Catecholamines and metabolism. Am. J. Physiol., Bethesda, v. 247, n.2 (Part 1), p.E1-E3, 1984.
23. CZECH, M.P. , FRAIN, J.N. Dactinomycin inhibition of dexamethasone action on glucose metabolism in white fat cells. Biochim. biophys. Acta., New York , v. 230, p. 185-93, 1971.
24. DEREWENDA, Z.S. Structure and function of lipases. Adv. Protein Chem., New York, v. 45, p. 1-52, 1994.
25. EL-TAYEB, K.E.A. et al. Beta endorphin modulation of the glucoregulatory effects of repeated epinephrine infusion in alloxan-diabetic and normal dogs. Diabetologia, New York, v.30, p.745-754, 1987.

26. ESMERINO, L.A. Determinação da glicose sanguínea em ratos normais e diabéticos aloxânicos após administração de soluções anestésicas locais com vasoconstritores associados. Tese (Mestrado em Ciências, Área de Farmacologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 1991. 109 p.

27. FOLEY, J.E. Rationale and application of fatty acid oxidation inhibitors in treatment of diabetes mellitus. Diabetes care., Alexandria, v.15,n.6, p.773-784, June. 1992.

28. FREDHOLM, B.B. , HJEMDAHL, P. Inhibition by acidosis of adenosine 3'5'-cyclic monophosphate accumulation and lipólise in isolated rat fat cells. Acta physiol. scand., Stockholm, v.96, p.160-169, 1976.

29. FUCHS, F.D., WANNAMACHER, L. Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. cap.12. p.107-111. 1992.

30. GALSTER, A. D. et al. Epinephrine plasma thresholds for lipolytic effects in man. J.Clin. Invest., New York, n.6, v.67,p.1729-1738, jun, 1981.

31. GANGAROSA, L.P., HALIK, F.J. A clinical evaluation of local anaesthetic solutions containing graded epinephrine concentrations. Archs.oral Biol., Oxford, v.12, n.5, p.611-621, May, 1967.

32. GENARO, A.R. et al. Remington: Farmácia. 17.ed. Buenos Aires: Panamericana, 1987, p.1430-1438.

33. GOODMAN, L.S., GILMAN, A. GOODMAN & GILMAN'S the pharmacological basis of therapeutics. 9ed, New York, McGraw-Hill, 1996. ch.15. p.331-347.

34. GRAY, D.E., LICKLEY, L.A., VRANIC, M. Physiologic effects of epinephrine on glucose turnover and plasma free fatty acid concentrations mediated independently of glucagon. Diabetes., New York, v.29, p.600-608, Aug.1980.

35. GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia humana. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. cap.68.p.733-741.
36. HADAD, P.C. Estudo comparativo da toxicidade exercida pelo diazepam e buspirona no processo de regeneração hepática em ratos parcialmente hepatomizados. Tese (Doutoramento em Ciências, Área de Farmacologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 1995. 95p.
37. HALE, D.E., BENNETT, J.M. Fatty acid oxidation disorders: A new class of metabolic diseases. J.Pediatrics, Saint Louis, v.121, n.1, p.1-11, July.1992.
38. HASSELSTRON, L. J. et al. Effects of intravenous bupivacaine on cardiovascular function and plasma catecholamine levels in humans. Anesth.Analg., New York, v.63, p.1053-058, 1984.
39. HEPP, K.D. , RENNER,R. Insulin action on the adenyl cyclase system: Antagonism of activation by lipolitic hormone. FEBS Lett., Amsterdam, v.20, p.191-194, 1975
40. HERSHOCK, D. , VOGEL, W.H. The effects of immobilization stress on serum triglycerides, nonesterified fatty acids, and total cholesterol in male rats after dietary modifications. Life Sciences, Elmsford, v.45, p.157-165, 1989.
41. IGAL, R.A. , MANDON, E.C. , GÓMEZ DUMM, N.T. Abnormal metabolism of polyunsaturated fatty acids in adrenal glands of diabetic rats. Molec. Cell. Endoc., Limerick, v.77, 217-227, 1991.
42. ISSEKUTZ JUNIOR, B. , SHAW, W.A.S. , ISSEKUTZ,T.B. Effect of lactate on FFA and glycerol turnover in resting and exercising dogs. J Appl.Physiol., Bethesda, v.39, p.349-353, 1975.
43. IVERIDUS, P.H. , BRUNZELL, J.D. Human adipose tissue lipoprotein lipase: changes with feeding and relation to postheparin plasma enzyme. Am. J. Physiol., Bethesda,v.249, n.1 (Part 1), p.E107-114, Jul. 1985.

44. JASTAK, J.T., YAGIELA, J.A. Vasoconstrictors and local anesthesia a review and rationale for use. J.Am.dent.Ass., Chicago, v.107, n.4, p.623-630, Oct.1983.
45. JENSEN, M.P. et al. Effects of epinephrine on regional free fatty acid and energy metabolism in men and women. Am.J.Physiol., Bethesda, v.270, n.2 (Part 1) p.259-264, Feb.1996.
46. JUNGERMANN, K. , KATZ, N. Functional specialization of different hepatocyte populations. Physiol. Rev., Bethesda, v.69, n.3, p.708-764,1989.
47. KEENAGHAM, J.B., BOYES, R.N. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs and man. J.Pharmac.exp.Ther., Baltimore, v.180, n.2., p.454-463, Feb. 1972.
48. KEESLING, G.R., HINDS, E.C. Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. J. Am.dent. Ass., Chicago, v.66, n.3, p.337-340, Mar.1963.
49. KOEKER, D.J. GOODNER, C.J. CHIDECKEL, E.W. Adaptation to fasting in baboon. II. Regulation of lipolysis early and late in fasting. Am.J.Physiol., Bethesda, v.229, n.2, p.350-354, Aug. 1975.
50. KOROLKOVAS, A. Dicionário terapêutico guanabara., 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.cap.4, p.4.1- 4.4.
51. KREISBERG RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. Ann Intern Med. Philadelphia, v.92, p.227-237, 1980.
52. KRUPAD, A.V. et al. Mude and whole doby metabolism after norepinephrine. Am.J.Physiol., Bethesda, v.266, p.E877-E884, 1994.
53. KUMAR, V., COTRAN,R.S., ROBBINS, S.L.: Patologia básica. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. cap.17, p.462-472.

54. KUROSIMA, A., YAHATA, T., OHNO, T. Effects of Noradrenaline on plasma Hormones and Metabolites in cold-acclimated rats. Japanese J. Physiol., Tokio, v.38, p.199-207, 1988.
55. LAFONTAN, M., BERLAN, M. Fat α 2-adrenoceptors: The regulation of fat cell function and lipolysis. Endocr. Rev., Baltimore, v.16, n.6, p.716-738, 1995.
56. _____, BERLAN, M. Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. J. lipid Res., Bethesda, v.34, p.1057-1091, 1993.
57. _____; DANG-TRAN, L.; BERLAN, M. Alfa-adrenergic antilipolytic effect of adrenaline in human fat cell of the thigh: comparison with adrenaline responsiveness of different fat deposits. Eur.J.clin.Invest., Oxford, v.9, p.261-266, 1979.
58. _____, M. et al Adrenergic receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation. Obesity Research, v.3, n.4, .507S-514S, Nov. 1995.
59. MAGILL, P.S. et al. Relationship between the metabolism of high density and very low-density lipoproteins in man: studies of apolipoprotein kinetics and adipose tissue lipoprotein lipase activity. Eur.J.clin.Invest., Oxford, v.12, p.113-120, 1982.
60. MALAMED, S.F. Manual de anestesia local. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. 225p.
61. MARANGOU, A.G. et al. Hormonal effects of norepinephrine on acute glucose disposal in humans. A minimal model analysis. Metabolism, Orlando, v.37, n.9, p.885-891, 1988.
62. MASORO, E. J. Lipids and lipid metabolism. A. Rev. Physiol., Palo Alto, v.39, p. 301-321, 1977.

63. MAURIEGE, P. et al. Heterogeneous distribution of beta and alfa-2 adrenoceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: functional consequences. Eur.J.clin.Invest., Oxford. v.17, p.156-165, 1987.
64. MAYERLE, J.A. , HAVEL, R.J. Nutritional effects on blood flow in adipose tissue of unanesthetized rats. Am.J.Physiol., Bethesda, v.217, p.1694-1698, 1969.
65. MEYER,R., ALLEN, G.D. Blood volume studies in oral surgery: I. Operative and postoperative blood in relation to vasoconstrictors. J. oral Surg., Chicago, v.26, n.11, p.721-726, Nov. 1968.
66. MILES, J.M. et al. Effects of epinephrine infusion on leucine and alanine kinetics in humans. Am.J.Physiol., Betheseda, v.247, n.2 (Part 1), p.E166-172, Aug. 1984.
67. MOURA, R.A.A. Técnicas de laboratório. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 1982. cap.7, p.127-130.
68. MULLER-HESS, R. et al. Interations of insulin and epinephrine in human metabolism their influence on carboydrate lipid oxidation rate.Diabete Metab., Paris, v.1,p.151-157, 1975.
69. MURRAY, R.K., GRANNER,D.K.,MAYES,P.A. Harper: bioquímica., 6.ed. São Paulo : Atheneu,1990. p.95-269.
70. NEIDLE, E.A., YAGIELA,J.A. Farmacologia e terapêutica para dentistas., 3.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.185-200.
71. NEILSEN, S.L. et al. Blood flow through human adipose tissue during lipolysis. Scand.J.Clin.Invest.,v.22,p.124-130,1969.
72. NELSSON-EHLE, P., GARFINKEL, A.S. , SCHOTZ, M.C. Lipolytic enzymes and plasma lipoprotein metabolism. A. Rev. Biochem., Palo Alto, v.49, p. 667-693,1980.

73. NEWCOMB, G.M. Contraindications to the use of catecholamine vasoconstrictors in dental local analgesics. N.Z.dent.J., Auckland, v.69, p.25-30, 1973.
74. OSIE, A.M. Management of the diabetic dental patient. Quintessence.Int., Berlin, v.21, n.6, p.491-494, June. 1990.
75. PANDE, S.V. Mitochondrial carnitine acylcarnitine translocase system. Proc. Natn. Acad. Sci. USA., Washington, v.72, p.883-887, 1975. Apud. HALE, D.E., BENNETT, M.J. op .cit. Ref. 34.
76. PERNET, A., JOHNSTON, D.G., HAMMOND, V. Interactions of adrenaline and cortisol on glucose and lipid metabolism in insulin-deficient man. Diabetologia., New York, v.23, p.190-195, 1982.
77. PERSICO, P.A., CERCHIO, G.M., JEFFAY, H. Glycerokinase in mammalian adipose tissue: Stimulation by lipogenic substances. Am.J.Physiol., Bethesda, v.228, p.1868-1874, 1975.
78. REGOUW et al. Specific determination of free fatty acid in plasma. Clin.chim.Acta., Amsterdam, v.31, n.1, p.187-195, Jan.1971.
79. RICHELSEN, B. Increased α -2 but similar β -adrenergic receptor activities in subcutaneous gluteal adipocytes from females compared with males. Eur.J.clin. Invest., Oxford, v.16, p.302-309, 1986.
80. ROBERTSON, R.P., SMITH, P.H. Stress-induced inhibition of triglycerid secretion : In vivo in sand rats. Metabolism., Baltimore and New York, v.25, n.12, p.1583-1590, Dec.1976.
81. ROSSEL, S., BELFRAGE, E. Adrenergic receptors in adipose tissue and their relation to adrenergic innervation. Nature., London, v.253, p.738, 1975.

82. SAGGERSON, E.D. , CARPENTER, C.A. Carnitina palmitoyl trnasferase and carnitine octanoyl transferase activites in liver, kidney cortex, adipocyte, lactating mammary gland, skeletal muscle and heart. FEBS lett., Amsterdan, v.129, p.229-232, 1981. Apud. HALE, D.E. , BENNETT, M.J. op.cit.Ref 37.
83. SANTOS, J.R., CARPINELLI,A.R., CURI,R. The effect of controlled feeding conditions on the metabolic characteristics of rats. Physiology behav., Oxford, v.45, p.529-532, 1987.
84. SIMONSEN, L. et al. Thermogenic response to epinephrine in the forearm and abdominal subcutaneous adipose tissue. Am.J.Physiol., Betheseda, v.263, n.5 (Part 1), p.E850-855, Nov. 1992.
85. SMITH, L.H.J., THIER, S.O. Fisiopatolia: Os princípios biológicos da doença., 2.ed. São Paulo: Panamericana, 1990. cap.6. p.295- 404.
86. SPEAKE, B.K., PARKIN, S.M., ROBINSON, D.S. Lipoprotein lipase in the physiological system. Biochem. Soc. Trans., London v.13, n.1, p. 29-31, Feb. 1985.
87. STEMMELE, W., STROHMEYER, G., BERK, P.D. Hepatocellular uptake of oleate is energy dependent, sodium linked, and inhibited by an antibody to a hepatocyte plasma membrane fatty acid binding protein. Proc. Natn. Acad. Sci. USA., Washington, v.83, p.558-577, 1973. Apud. HALE, D.E. , BENNETT, M.J. op.cit.Ref. 37.
88. STRALFORS, P.; BJORGELL, P.; BELFRAGE, P. Hormonal regulation of hormone sensitive lipase in intact adipocytes: phosphorylation by lipolytic hormones and insulin. Proc. Natn. Acad. Sci. USA., Whashington, v. 81, n.11, p.3317-3321, June.1984. Apud. HALE, D.E. , BENNETT, M.J. op.cit.Ref. 37.
89. STRAND, O., VAUGHAN, M., STEINBERG, D. Rat adipose tissue lipases: Hormone -sensitive lipase activity against triglycerides compared with activity against lower glycerides. J. lipid Res., Bethesda, v.5, p.554-562, 1964.

90. SVEEN, K. Effect of the addition of a vasoconstrictor to local anesthetic solution on operative and postoperative bleeding, analgesia and wound healing. Int. J. oral Surg., Copenhagen, v.8, n.4, p.301-306, Aug.1979.
91. TEIXEIRA, V.L., ANTUNES-RODRIGUES, J., MIGLIORINI, R.H. Evidence for centers in the central nervous system that selectively regulate fat mobilization in the rat. J.lipid Res., Bethesda v.14, 672-677, 1973.
92. TIETZ, N.W. Fundamentals of clinical chemistry. 2.ed. W.B.Saunders, 1976. Chapter 10, p. 516.
93. VEIGA, M.C.F.A. ; TEIXEIRA, D.; BOAVENTURA, M.C. Efeitos das frações I, II, III, e IV do princípio ativo "Parotin" sobre a captação de glicose pelo tecido adiposo de ratos normais e diabéticos. Folha med., Rio de Janeiro, v.98, n.3, p.79-82, 1989.
94. VOLPATO, M.C. Estudo da toxicidade aguda (dl50 e dc50) da lidocaína e prilocaína, quando combinadas com uma associação de dois vasoconstritores (adrenalina e felipressina). Tese (Doutorado em Ciências, Área de Farmacologia) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, 1995. 75p.
95. VRANIC, M. , GAUTHIER, C. , BILINSKI, B., Wasserman, D. Catecholamine responses and their interactions with other glucoregulatory hormones. Am. J. Physiol., Bethesda, v.247, n.1 (Part 1), p.E145-E156, Aug. 1984.
96. WAHARENBERG, H. , LÖNNQUIST, F. , ARNER, P. Mechanisms underlying regional differences in lipolysis in human adipose tissue. J.Clin.Invest., New York, v.84, n.2, p.458-467, Aug. 1989.
97. WOODSON, L.C. , POTTER, D.E. The Influence of endogenous glucagon release on hyperglycemic responses the catecholamines in normal fed and diabetic rats. J. Pharmac. exp. Ther., Baltimore, v.210, p.458-64, 1979.

98. ZAMBON, A. , HASHIMOTO, S.I. , BRUNZELL, J.D. Analysis of techiques to obtain plasma for measurement of levels of free fatty acids. J.lipid.Res., Bethesda, v.34, p.1021-1028, 1993.
99. ZANINI, A.C. , OGA, S. Farmacologia aplicada. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 1989. cap.8.p.87-96.
100. ZAPF, J. et al Increased sensitivity of diabetic rat adipose tissue towards the lipolytic action of epinephrine. Diabetologia., New York, v.11, p.509-516, 1976.