

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIRURGIA

JOSÉ IVAMBERG NOBRE DE SENA

L-ALANIL-GLUTAMINA, ÔMEGA-6 E ÔMEGA-3 NA RESPOSTA METABÓLICA E
NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS AO TRAUMA E À SEPSE

FORTALEZA
2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ

José Ivamberg Nobre de Sena

L-ALANIL-GLUTAMINA, ÔMEGA-6 E ÔMEGA-3 NA RESPOSTA METABÓLICA E
NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS AO TRAUMA E À SEPSE

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Universidade Federal do Ceará como requisito parcial para obtenção do Grau de Doutor em Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos

FORTALEZA

2005

S477I Sena, José Ivamberg Nobre de
L-alanil-glutamina, ômega-6 e do ômega-3 na
resposta metabólica e no estresse oxidativo em ratos
submetidos ao trauma e à sepse / José Ivamberg Nobre
de Sena – Fortaleza, 2005.
186f. : il.
Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de
Vasconcelos.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina. Departamento de Cirurgia.
1. Estresse oxidativo. 2. Metabolismo. 3. Sepse.
4. Ácidos graxos. 5. Glutamina I. Título.

CDD 617.22

L-ALANIL-GLUTAMINA, ÔMEGA-6 E ÔMEGA-3 NA RESPOSTA METABÓLICA E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS AO TRAUMA E À SEPSE

Esta Tese foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção de Grau de Doutor em Cirurgia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Central da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta tese é permitida, desde que seja feita de conformidade com as normas da ética científica.

José Ivamberg Nobre de Sena

Tese aprovada, com Louvor, em: 21 de dezembro de 2005

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Nicolau Gregori Czeczko
Universidade Federal do Paraná

Profa. Dra. Helena Alves de Carvalho Sampaio
Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Rodrigo Dornfeld Escalante
Faculdades Integradas do Ceará

Prof. Dr. Antônio Ribeiro da Silva Filho
Faculdade Christus

Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos
Universidade Federal do Ceará

“Quem não vive de alguma forma para o bem dos demais,
apenas vive para si mesmo”

MICHEL MONTAIGUE

DEDICATÓRIA

A Deus.
Arquiteto do universo e da vida.

Aos meus pais.

Diraci e Nonato de Sena.

Os mestres responsáveis pela minha existência. Incansáveis lutadores na busca determinada pela formação profissional, ética e humana de seus 13 filhos.

A Aristônia.

Pelo Amor e dedicação como esposa e companheira. E pelo exemplo de resistência e perseverança na busca de suas realizações.

Aos meus filhos.

Larissa, Ivamberg Filho, Sabrina e Davi.

Fonte inesgotável de inspiração e vida. Razão da minha luta contra os obstáculos que a vida impõe e na busca de um futuro mais justo e digno para a humanidade.

Aos meus irmãos.

Companheiros, símbolos de garra, cúmplices na árdua busca de dignidade e justiça.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos. Orientador deste trabalho, cientista dedicado ao estudo e pesquisa na busca de inovações no campo nutracêutica. Agradeço pela oportunidade, incentivo, proveitosos ensinamentos, impecável gentileza, paciência e estimulante confiança. O seu exemplo como professor e amigo deve ser seguido por todos nós.

Aos Professores Doutores Lusmar Veras Rodrigues, Nylane Maria Nunes de Alencar e Josenília Maria Alves Gomes pela participação na Banca de Qualificação e pelas oportunas e generosas sugestões.

Aos Professores Doutores Nicolau Gregori Czezko, Antônio Ribeiro da Silva Filho, Rodrigo Dornfeld Escalante e Professora Doutora Helena Alves de Carvalho Sampaio pela honrosa aceitação em participar da Banca Examinadora.

Ao Professor Doutor Manoel Odorico de Moreais pela atenção e presteza em nos atender em importantes momentos deste trabalho.

Ao Professor Doutor Sérgio Botelho Guimarães pela ajuda imprescindível na elaboração da análise estatística e pelo importante auxílio na execução técnica desta tese, bem como em artigos relacionados a este trabalho.

Ao Professor Doutor Luiz Gonzaga Porto Pinheiro por ter sido um importante apoiador e incentivador da minha caminhada como cirurgião e pesquisador.

Aos estudantes de Medicina Alan Arruda Aragão, Cláudio Henrique de Assis Ferreira, Jefferson Menezes Viana Santos, Macello José Sampaio Maciel, Osamu de Sanders Kimura, Paulo Hudson Uchoa Barbosa, pela dedicada participação na fase experimental deste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Cirurgia, de outros Departamentos, bem como de outros Centros, que participaram do Curso de Pós-Graduação, pelas aulas ministradas.

À Sra. Maria Luciene Vieira de Oliveira, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia pela dedicação, competência e carinho dispensados a mim durante todo o período do curso.

À Sra. Magda Maria Gomes Fonteneli, secretária do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, pela gentileza em nos atender com presteza e simpatia sempre que solicitada.

À Sra. Rosane Maria Costa, bibliotecária da Biblioteca do Centro de Ciências da Saúde, pela sua prestimosa elaboração da ficha catalográfica desta Tese.

Aos colegas dos cursos de Mestrado e Doutorado pelo permanente incentivo, parceria e apoio.

Ao Sr. Francisco Evanir Gonçalves de Lima, técnico da Unidade de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, pela fundamental participação na preparação e execução dos ensaios laboratoriais.

Ao Sr. Bento Francisco de Oliveira, assistente técnico do Biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina, pela atenção com que atendeu às nossas solicitações.

Ao amigo Cláudio Matos Marçal pela sua pronta colaboração na entrega dos exemplares aos membros das bancas examinadoras.

À CAPES – Respeitada instituição de fomento à pesquisa científica, pela importante contribuição financeira a partir de bolsa de pesquisa.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

L-alanil-glutamina, ômega-6 e ômega-3 na resposta metabólica e no estresse oxidativo em ratos submetidos ao trauma e à sepse. **JOSÉ IVAMBERG NOBRE DE SENA**. Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará (Grau de Doutor em Cirurgia). Dez, 2005. Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

Estudos já demonstraram que a resposta metabólica ao trauma cirúrgico, queimaduras, infecção, trauma músculo-esquelético e sepse apresenta características similares. A duração e magnitude dessa resposta são proporcionais à gravidade do trauma, estado nutricional e hormonal, sexo e idade do indivíduo e à temperatura ambiente. *A FORMAÇÃO DE RADICAIS LIVRES É INTENSIFICADA NESTAS SITUAÇÕES. O DESEQUILÍBRIO RELACIONADO ÀS DEFESAS ANTIOXIDANTES EM FAVOR DOS RADICAIS LIVRES CRIA UMA SITUAÇÃO DE AGRESSIVIDADE AO ORGANISMO DENOMINADA DE ESTRESSE OXIDATIVO. O OBJETIVO DESTA TRABALHO FOI* Estudar os efeitos da L-alanil-glutamina (L-ala-gln) e dos ácidos graxos poliinsaturados ω -6 e ω -3 sobre a resposta metabólica e o estresse oxidativo em ratos Wistar submetidos ao trauma operatório e à sepse. Trata-se de um estudo prospectivo, controlado e comparativo em 150 ratos divididos em 9 grupos, submetidos ao estado de sepse. O trauma operatório foi desencadeado por laparotomia e ligadura do mesoceco. A sepse foi induzida a partir da ligadura e punção do ceco, que produziu infecção peritonial, peritonite e sepse. Os grupos testes sofreram intervenção através da infusão EV de L-ala-gln e dos óleos poliinsaturados ω -6 e ω -3 que foram administrados nos 4 dias antes do ato operatório, 1 vez a cada dia. Doze, 24 e 48 horas após a intervenção operatória os grupos do estudo foram reoperados para coleta de sangue e de tecidos hepático e muscular. As concentrações de piruvato, lactato, glicose, acetoacetado, 3-OH-butirato avaliaram a resposta metabólica e de glutathiona (GSH) e TBARS, o estresse oxidativo. A análise estatística foi feita a partir dos resultados obtidos e expressos como média \pm E.P.M. (Erro Padrão da Média) acompanhada pelo número n de observações. A significância estatística foi calculada usando testes não paramétricos. O nível de significância foi de 95% ($p < 0,05$). O trauma induziu aumentos significantes nas concentrações sanguíneas de piruvato, lactato e glicose nas 12h e 24h e hipercetonemia 48h pós-trauma. A sepse induziu alterações similares e falha da hipercetonemia adaptativa ao jejum. A oferta exógena de L-ala-gln no grupo trauma aumentou a gliconeogênese e a cetogênese 12, 24 e 48h pós-trauma com aumento da atividade dos ciclo de Cori e de glicose-alanina. A peroxidação lipídica aumentou no fígado e houve redução da glutathiona hepática e musculare em ratos sépticos tratados com L-ala-gln. O pré-tratamento utilizando soluções lipídicas enriquecidas com ω -3 promoveu redução nas concentrações de GSH e aumento das concentrações hepáticas e musculares de TBARS em ratos sépticos. Conclui-se assim que o trauma induziu aumento no “turnover” da glicose associado ao aumento da cetonemia adaptativa do jejum. A sepse induziu alterações semelhantes no metabolismo da glicose e falha adaptativa da cetonemia do jejum. A administração intravenosa de L-ala-gln induziu maior glicólise nos tecidos periféricos e aumento da neoglicogênese e cetogênese hepáticas. Não houve efeitos protetores efetivos e consistentes, dos nutracêuticos estudados, contra o estresse oxidativo ou a peroxidação lipídica na vigência de trauma ou sepse.

Descritores: Estresse oxidativo. Metabolismo. Sepse. Ácidos graxos. Glutamina.

ABSTRACT

L-ALANYL-GLUTAMINE, OMEGA-6 AND OMEGA-3 ON THE METABOLIC RESPONSE AND THE OXIDATIVE STRESS IN RATS SUBJECTED TO TRAUMA AND SEPSIS. **JOSÉ IVAMBERG NOBRE DE SENA.** Post-Graduation Program in Surgery (*Stricto sensu*) of the Surgical Department, Faculty of Medicine, Federal University of Ceará (Master's Degree in Surgery). 2005, December. Professor: Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

IT HAS BEEN DEMONSTRATED THAT METABOLIC RESPONSE TO SURGICAL AND MUSCULOSKELETAL TRAUMA, BURNS, INFECTION, AND SEPSIS SHARE COMMON CHARACTERISTICS. THE DURATION AND INTENSITY OF THE RESPONSE ARE PROPORTIONAL TO THE SEVERITY OF THE TRAUMA, NUTRITION AND HORMONE STATUS, SEX, AGE AND LOCAL TEMPERATURE. GENERATION OF FREE RADICALS IS MORE INTENSE UNDER THESE CIRCUMSTANCES. THE STUDY WAS AIMED AT STUDYING THE EFFECTS OF L-ALANYL-GLUTAMINE (L-ALA-GLN) AND POLYUNSATURATED FATTY ACIDS ω -6 and ω -3 on the metabolic response and the oxidative stress in Wistar rats subjected to surgical trauma and sepsis. It is a prospective and controlled study of 150 rats distributed in 9 groups and exposed to sepsis. Surgical trauma resulted from laparotomy and mesocecal ligation. Cecal puncture and ligation induced peritoneal infection, peritonitis and sepsis. Experimental groups received daily i.v. infusions of L-Ala-Gln and ω -6 and ω -3 during four days prior to laparotomy. Arterial blood, liver and muscle samples were collected 12, 24 and 48h after laparotomy for enzymatic analyses (pyruvate, lactate, acetoacetate, 3-hydroxybutyrate, GSH and TBARS) for evaluation of metabolic response and oxidative stress. Parametric and non-parametric were used for statistical analyses. Results were expressed as mean \pm SEM (standard error) accompanied by the number of observations (n). P<0.05 was accepted as significant. Trauma induced significant increase in blood concentrations of pyruvate, lactate and glucose 12 and 24h post-trauma and ketonemia. Sepsis induced similar alterations but failed to induce increased ketogenesis. L-ala-gln exogenous offer resulted in increased gluconeogenesis and ketogenesis 12, 24 and 48h pos-trauma, along with enhancement of Cori cycle and glucose-alanine cycle. Lipid peroxidation in liver increased and GSH concentrations were reduced in liver and muscle in septic rats pretreated with L-ala-gln. W-3 lipid emulsion pretreatment induced reduction of liver and muscle GSH and increased TBARS concentrations in septic rats. It is concluded that trauma model induced increased glucose turnover associated with fast adapting hyperketonemia. The septic model promoted similar alterations in glucose and a flaw of the fast adapting hyperketonemia. L-ala-gln intravenous administration induced increased glycolysis in peripheral tissues and increased hepatic neoglucogenesis and ketogenesis. Similar alterations were observed with ω -3 enriched lipid emulsion intravenous administration. Nutraceuticals used in this study did not promote compatible protection against oxidative stress or lipid peroxidation in trauma and sepsis models.

Key words: Oxidative stress. Metabolism. Sepsis. Fatty acids. Glutamine

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AA	Ácido aracdônico
Ac-ac	Aceto-acetato
Acetil Co-A	Acetil co-enzima A
ADP	Adenosina difosfatada
Ala	Alanina
ALA	Ácido linolênico
AMP	Adenosina monofosfatada
ATC	Ácido tricarbóxico
ATP	Adenosina trifosfatada
c	Controle
cAMP	Adenosina monofosfatada cíclica
CEPA	Comissão de Ética em Pesquisa Animal
cm	Centímetro
Co-A	Co-enzima A
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CO ₂	Dióxido de carbono
DHA	Ácido decosaexanóico
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
DNA	Ácido desoxiribonucleico
DPA	Ácido decosapentanóico
Ed.	Edição
EPA	Ácido eicosapentanóico
EPM	Erro padrão da média
ERO	Espécie reativa de oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
EV	Endovenosa
f(s)	Folha(s)
G1	Grupo 1
G2	Grupo 2
G3	Grupo 3
G4	Grupo 4
G5	Grupo 5
G6	Grupo 6
G7	Grupo 7
G8	Grupo 8
G9	Grupo 9
Gln	Glutamina
g	Gramma
Gl	Glicose
GSH	Glutationa reducida (ácido glutâmico-cisteína-glicina)
GSSG	Glutationa oxidada
h	Hora
HAD	Hormônio anti-diurético
HCl	Ácido clorídrico
HOCl	Ácido hipocloroso
H ⁺	Íon hidrógeno
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno

IL-1	Interleucina-1
IL-1ra	Antagonista do receptor da interleucina-1
IL-10	Interleucina-10
il	Ilustrado(a)
Kcal	Kilocalorias
kg	quilograma
kJ	Kilojoule
LA	Ácido linoléico
Lac	Lactato
L-ala-gln	L-alanil-glutamina
LCPUFA	Ácido graxo poliinsaturado de cadeia longa
LDH	Desidrogenase láctica
l	Litro
LPS	Lipopolissacarídeo
LTB4	Leucotrieno B4
LTB5	Leucotrieno B5
M	Molar
ml	Mililitro
mM	Milimolar
MDA	Dialdeído malônico
μmol	Micromol
mOsm	Miliosmol
NAD ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma oxidada)
NADH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo (forma reduzida)
NADP ⁺	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma oxidada)
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfatado (forma reduzida)
NAC	N-acetilcisteína
N ^o	Número
OH ⁻	Radical hidroxila
O ₂	Gás oxigênio
O ₂ ⁻	Superóxido
p.	Página
pH	Logaritmo decimal do inverso da atividade dos íons
Pi	Fósforo inorgânico
Pir	Piruvato
PGE ₂	Prostagladina E ₂
PGE ₃	Prostagladina E ₃
Prof.	Professor
PUFA	Ácido graxo poliinsaturado
q.s.p.	Quantidade suficiente para
®	Marca Registrada
RNA	Ácido ribonucléico
RPM	Rotações por minuto
RL	Radicais livres
S	Salina
SARA	Síndrome da angústia respiratória do adulto
SF	Solução fisiológica
SRIS	Síndrome da resposta inflamatória sistêmica
TBA	Ácido tiobarbitúrico
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tio-barbitúrico

TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
SOD	Superóxido dismutase
T	Temperatura
T1	12 horas após a intervenção de indução do trauma ou da sepse
T2	24 horas após a intervenção de indução do trauma ou da sepse
T3	48 horas após a intervenção de indução do trauma ou da sepse
UFC	Universidade Federal do Ceará
v	Volume
ω -3	Óleo poliinsaturado ômega-3
ω -6	Óleo poliinsaturado ômega-6
3-OH-but	3-hidroxi-butirato

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Concentrações médias de piruvato, lactato e glicose sangüíneos ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório (G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle (G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero	45
TABELA 2 -	Concentrações médias de acetoacetato, 3-hidroxi-butirato e corpos cetônicos sangüíneos ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório(G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero	47
TABELA 3 -	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	48
TABELA 4 -	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	49
TABELA 5 -	Concentrações médias de glicose no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	50
TABELA 6 -	Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	52
TABELA 7 -	Concentrações médias de 3-hidroxi-butirato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	52
TABELA 8 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	52
TABELA 9 -	Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	54
TABELA 10	Concentrações médias de T-BARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina	55
TABELA 11	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório.....	56
TABELA 12	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório.....	58
TABELA 13	Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório.....	59
TABELA 14	Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no	

	grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	60
TABELA 15	Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	61
TABELA 16	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	61
TABELA 17	Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	63
TABELA 18	Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	64
TABELA 19	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	65
TABELA 20	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	66
TABELA 21	Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	68
TABELA 22	Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G4 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	69
TABELA 23	Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	69
TABELA 24	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	70
TABELA 25	Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	71
TABELA 26	Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	72
TABELA 27	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	74
TABELA 28	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo	

	G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	75
TABELA 29	Concentrações médias de glicose no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	77
TABELA 30	Concentrações médias de acetoacetato no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	78
TABELA 31	Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	78
TABELA 32	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	79
TABELA 33	Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	81
TABELA 34	Concentrações médias de TBARS nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	82
TABELA 35	Concentrações médias de piruvato no sangue($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	83
TABELA 36	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	85
TABELA 37	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	86
TABELA 38	Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	87
TABELA 39	Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	88
TABELA 40	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	88

TABELA 41	Concentrações médias de glutathiona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse ..	90
TABELA 42	Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	91

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	Procedimento de punção venosa periférica na pata traseira do rato	37
FIGURA 2 -	Ligadura do mesoceco durante o procedimento laparotômico no rato	38
FIGURA 3 -	Procedimento operatório no rato laparotomizado submetido à ligadura do ceco	38
FIGURA 4 -	Procedimento operatório no rato laparotomizado submetido à punção do ceco	39
FIGURA 5 -	Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido à ligadura do mesoceco – Indução do trauma.....	43
FIGURA 6 -	Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido a ligadura e punção do ceco, 12 horas após a indução da sepse	43
FIGURA 7 -	Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido a ligadura e punção do ceco 24 horas após indução da sepse	44
FIGURA 8 -	Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido a ligadura e punção do ceco 48 horas após indução da sepse	44
FIGURA 9 -	Concentrações médias de piruvato ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório(G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero	45
FIGURA 10 -	Concentrações médias de lactato ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao	

FIGURA 37 -	583.3.1 Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	
FIGURA 38 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	61
FIGURA 39 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	62
FIGURA 40 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	62
FIGURA 41 -	Concentrações médias de glutathiona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	63
FIGURA 42 -	Concentrações médias de glutathiona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	63
FIGURA 43 -	Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	64
FIGURA 44 -	Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório	64
FIGURA 45 -	Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	65
FIGURA 46 -	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	66
FIGURA 47 -	Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	66
FIGURA 48 -	Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	67
FIGURA 49 -	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	67
FIGURA 50 -	Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	67
FIGURA 51 -	Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	68
FIGURA 52 -	Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	68
FIGURA 53 -	Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 -	

	tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	69
FIGURA 54 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	70
FIGURA 55 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse.....	70
FIGURA 56 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	71
FIGURA 57 -	Concentrações médias de glutathiona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	72
FIGURA 58 -	Concentrações médias de glutathiona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	72
FIGURA 59 -	Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	73
FIGURA 60 -	Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse	73
FIGURA 61 -	Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	74
FIGURA 62 -	Concentrações médias de piruvato no sangue($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	75
FIGURA 63 -	Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	75
FIGURA 64 -	Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	76
FIGURA 65 -	Concentrações médias de lactato no sangue($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	76
FIGURA 66 -	Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	76
FIGURA 67 -	Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma	

	operatório	77
FIGURA 68 -	Concentrações médias de glicose no sangue($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	77
FIGURA 69 -	Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	78
FIGURA 70 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	79
FIGURA 71 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	79
FIGURA 72 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	80
FIGURA 73 -	Concentrações médias de glutatona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	81
FIGURA 74 -	Concentrações médias de glutatona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	81
FIGURA 75 -	Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	82
FIGURA 76 -	Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório	82
FIGURA 77 -	Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	84
FIGURA 78 -	Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G-9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	84
FIGURA 79 -	Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	84
FIGURA 80 -	Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 -	

	tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	85
FIGURA 81 -	Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	85
FIGURA 82 -	Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	86
FIGURA 83 -	Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	86
FIGURA 84 -	Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G8 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	87
FIGURA 85 -	Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	87
FIGURA 86 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	88
FIGURA 87 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	89
FIGURA 88 -	Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	89
FIGURA 89 -	Concentrações médias de glutatona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	90
FIGURA 90 -	Concentrações médias de glutatona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	91
FIGURA 91 -	Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	91
FIGURA 92 -	Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse	

	92
--	-------	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 -	Distribuição dos grupos e procedimentos do estudo.....	35
QUADRO 2 -	Efeitos metabólicos do trauma operatório no grupo G2, comparados com o controle G1, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo	47
QUADRO 3 -	Efeitos metabólicos da sepse no grupo G3, comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo	54
QUADRO 4 -	Efeitos oxidativos da sepse no grupo G3, comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo	56
QUADRO 5 -	Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, nos grupos submetidos ao trauma operatório (G4 x G2)	62
QUADRO 6 -	Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G4 x G2)	65
QUADRO 7 -	Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G5 x G3)	71
QUADRO 8 -	Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G5 x G3)	73
QUADRO 9 -	Efeitos metabólicos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G6 x G2)	80
QUADRO 10 -	Efeitos metabólicos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G8 x G2)	80
QUADRO 11 -	Efeitos oxidativos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G6 x G2)	83
QUADRO 12 -	Efeitos oxidativos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G8 x G2)	83
QUADRO 13 -	Efeitos metabólicos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G7 x G3)	89
QUADRO 14 -	Efeitos metabólicos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G9 x G3)	90
QUADRO 15 -	Efeitos oxidativos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações das substâncias avaliadas no estudo, no grupo submetido à sepse (G7 x G3)	92
QUADRO 16 -	Efeitos oxidativos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações das substâncias avaliadas no estudo, no grupo submetido à sepse (G9 x G3)	92
QUADRO 17 -	Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina e do ω -3 sobre as	

	concentrações das substâncias estudadas 48 horas após indução da sepse, nos diversos tecidos, comparados entre si	93
QUADRO 18 -	Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina e do ω -3 sobre as concentrações das substâncias estudadas 48 horas após indução da sepse, nos diversos tecidos, comparados entre si	93

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

1	INTRODUÇÃO	4
1.1	RESERVAS ENERGÉTICAS E COMBUSTÍVEIS METABÓLICOS.....	4
1.2	METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS	6
1.3	ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM RESPOSTA AO TRAUMA..	8
1.3.1	Fase inicial ou de choque.....	9
1.3.2	Fase catabólica ou hipermetabólica	10
1.3.3	Fase anabólica ou de recuperação	11
1.4	ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS EM RESPOSTA AO TRAUMA	12
1.5	SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA	12
1.6	SEPSE	13
1.7	PERITONITES E SEPSE INTRA-ABDOMINAL.....	14
1.8	INTERVENÇÃO SOBRE A CASCATA INFLAMATÓRIA NA SEPSE.....	15
1.9	ESTRESSE OXIDATIVO	16
1.10	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO.....	18
1.11	ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E SEPSE	20
1.12	ANTIOXIDANTES NA SEPSE	20
1.13	MECANISMOS ANTIOXIDANTES – GLUTATIONA.....	21
1.14	NUTRACÊUTICOS	22

1.14.1	Glutamina	24
1.14.2	Ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3.....	27
2	OBJETIVO	31
3	MÉTODO	32
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	32
3.2	OS ANIMAIS.....	32
3.3	AS DROGAS DO ESTUDO	33
3.3.1	Solução fisiológica 0,9%.....	33
3.3.2	Dipeptiven® – N(2)-L-alanil-glutamina	33
3.3.3	Lipovenos® PRL (Óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo – ω -6)	33
3.3.4	Omegaven® (ω -3).....	34
3.4	DISTRIBUIÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO.....	35
3.5	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	39
3.6	TÉCNICAS OPERATÓRIAS.....	39
3.6.1	Punção e infusão endovenosa das substâncias testes e controles	39
3.6.2	Laparotomia – Grupo controle	40
3.6.3	Laparotomia, ligadura e punção do ceco – indução de peritonite e sepse	40
3.7	COLETA DO MATERIAL PARA ANÁLISE.....	42
3.7.1	Coleta de sangue	42
3.7.2	Coleta de tecidos.....	43
3.8	PRINCÍPIOS BÁSICOS DE ANÁLISE ENZIMÁTICA.....	44
3.9	DETERMINAÇÃO DOS INDICADORES DA ATIVIDADE METABÓLICA.....	44
3.10	AVALIAÇÃO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA PELA REAÇÃO COM ÁCIDO TIOBARBITÚRICO	45
3.11	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
4	RESULTADOS.....	46

4.1	ACHADOS INTRACAVITÁRIOS APÓS AS INTERVENÇÕES PROPOSTAS NO ESTUDO	46
4.2	EFEITO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA	48
4.3	EFEITO SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA.....	51
4.4	EFEITO SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO.....	57
4.5	EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA.....	59
4.6	EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NO TRAUMA – ESTRESSE OXIDATIVO	66
4.7	EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NA SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA.....	68
4.8	EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NA SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO	74
4.9	EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA	77
4.10	EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NO TRAUMA – ESTRESSE OXIDATIVO	84
4.11	EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NA SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA	86
4.12	EFEITOS DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NA SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO	93
4.13	EFEITOS METABÓLICO E OXIDATIVO DA L-ALANIL-GLUTAMINA E DO ÔMEGA-3 SOBRE A SEPSE.....	96
5	DISCUSSÃO	97
6	CONCLUSÃO	124
7	REFERÊNCIAS.....	125
8	APÊNDICE	137
9	ANEXO.....	159

1 INTRODUÇÃO

1.1 RESERVAS ENERGÉTICAS E COMBUSTÍVEIS METABÓLICOS

As células, em geral, contêm milhares de proteínas, cada uma com uma função ou atividade biológica diferente. Essas funções incluem catálise enzimática, transporte molecular, nutrição, mobilidade de estruturas celulares, defesas do organismo, regulação homeostática e muitas outras (RENNIE et al., 1989; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

As proteínas são os principais integrantes na regência destes complexos processos biomoleculares. Todas as proteínas são feitas do mesmo conjunto de 20 aminoácidos. As diferentes funções resultam das diferenças em composição e seqüência de seus aminoácidos (CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000). As proteínas são hidrolisadas por enzimas no trato gastrintestinal, absorvidas e apresentadas ao organismo sob a forma de aminoácidos livres. Geralmente, estes seguem para o fígado e, posteriormente, são captados pelos diferentes tecidos (KREBS, 1980; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

Os aminoácidos podem ser classificados de acordo com sua síntese ou necessidade de consumo. Quando não são sintetizados pelo organismo, são denominados essenciais. Dessa forma, deverão ser suplementados por uma oferta exógena. Os aminoácidos não essenciais são os sintetizados de forma endógena, a partir de outros aminoácidos (SCISLOWSKI, et al., 1989; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

Para manter a sobrevivência, o corpo humano bem como suas células, individualmente, necessitam de energia, que é produzida por um conjunto de substratos metabólicos oriundos do aporte oferecido na alimentação e de depósitos estocados que são transportados aos tecidos através da circulação sangüínea. A proporção de demanda desses substratos na quota de fornecimento energético é muito variada, dependendo de diversos fatores e circunstâncias. Dentre os principais substratos energéticos diretamente utilizados estão: a glicose, os ácidos graxos, os corpos cetônicos e os aminoácidos (SALTIN e GOLLNICK, 1983; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000). Embora com pequena participação na quantidade total de energia produzida, o lactato, oriundo do metabolismo anaeróbico da glicose,

representa um importante precursor de glicose através da gliconeogênese, principalmente a nível hepático (CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

Os corpos cetônicos de importância fisiológica são o acetoacetato e o 3-hidroxiacetato, enquanto a acetona tem valor desprezível devido sua baixa produção e sua alta volatilidade (NEWSHOLME e START, 1981; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000). No estado prandial a concentração desses corpos cetônicos no sangue é muito baixa (WILLIAMSON et al., 1967), mas na situação de jejum, que algumas vezes representa um elemento complicador do trauma operatório, o fígado produz grandes quantidades de corpos cetônicos pela conversão de ácidos graxos não esterificados nestes compostos hidrossolúveis mais aptos à oxidação (CAHILL et al., 1966). Apesar da relativa importância dos diferentes tipos de combustíveis metabólicos, a glicose parece ocupar o papel central de todo o metabolismo corporal. Isso porque ela se comporta como uma ótima fonte energética para todos os tecidos, sendo obrigatória para o cérebro (exceto durante jejum prolongado), para as hemácias e para a medula renal. Talvez uma das fontes mais importantes seja a fonte de glicose derivada da alanina, que liberada do músculo, participará do ciclo glicose-alanina no fígado. A alanina constitui-se no aminoácido mais importante da gliconeogênese no homem (NEWSHOLME e START, 1981; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

O saldo energético do metabolismo de todos esses substratos é fruto de sua oxidação através de uma via terminal que tem como ponto comum um grupo acetil, a acetil-CoA. Tal molécula entrando no ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo ATC), onde é oxidada, produzirá CO_2 e água, além da liberação de energia que é aproveitada na formação de compostos fosfatados de alto teor energético denominados adenosina trifosfato (ATP). Embora ATP possa ser formado, adicionalmente, durante a glicólise anaeróbica, a maior parte do ATP é produzida no ciclo ATC, no interior das mitocôndrias, ocorrendo sua utilização nas reações químicas celulares, na realização de trabalhos ou, ainda, na liberação de energia em forma de calor para regular a temperatura corporal (BOERTH et al., 1969; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

1.2 METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

Existem algumas diferenças entre a metabolização da glicose nas células musculares e hepáticas. Nas células musculares, a glicose só consegue entrar mediante ação da insulina. Já no hepatócito, a glicose entra por difusão facilitada, independente da ação da insulina (KREBS, 1980; NEWSHOLME e START, 1981; LEHNINGER et al., 2000).

No fígado a enzima de fosforilação da glicose, assim que a mesma entra na célula, é a glicoquinase. Esta enzima tem um maior Km pela glicose, ou seja, a glicose necessita estar em alta concentração no sangue para que seja captada pelo hepatócito. Isto é importante porque o fígado é o órgão responsável pelo controle dos níveis de glicose circulantes, retirando-a da circulação quando seus níveis estão muito altos, como ocorre após uma refeição. A hexoquinase, a enzima de fosforilação da glicose presente no músculo, não apresenta esta característica (KREBS, 1980; NEWSHOLME e START, 1981; LEHNINGER et al., 2000).

O fígado possui a enzima glicose-6-fosfatase (enzima da via gliconeogênica) que permite desfosforilação da glicose e sua liberação para a circulação quando necessário. Já o músculo não possui esta enzima. Isto também dá ao fígado a característica de controlador dos níveis glicêmicos (KREBS, 1980; NEWSHOLME e START, 1981; LEHNINGER et al., 2000).

A glicólise é a seqüência de reações que transforma uma molécula de glicose (6 carbonos) em duas moléculas de piruvato (3 carbonos) com a concomitante formação de ATP. Na glicólise anaeróbica para cada molécula de glicose degradada são consumidas duas moléculas de ATP e são formadas quatro, com um saldo energético positivo de duas moléculas de ATP. Em condições aeróbicas o piruvato resultante da glicólise liberará, por oxidação, dióxido de carbono. Os dois átomos de carbono restantes formarão a molécula de acetato que se acoplará à Coenzima-A (CoA) originando o acetil-CoA que entrará no ciclo de Krebs onde será oxidado até dióxido de carbono e água. Em situação anaeróbica o piruvato não pode ser oxidado por falta de oxigênio e nesta condição será reduzido a lactato (MEHLMAN e HANSON, 1972; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

A glicose deriva da glicogenólise do glicogênio hepático e da gliconeogênese. A glicose recém-formada a partir da gliconeogênese deriva-se primeiramente de

aminoácidos, lactato e piruvato e, secundariamente, do glicerol, que se origina dos triglicerídeos da gordura do organismo. As reservas de glicogênio hepático, diante de trauma associado à inanição esgotam-se em 24 horas, aumentando a importância da reciclagem após este período. Enquanto o cérebro metaboliza completamente a glicose em dióxido de carbono e água, outros tecidos glicolíticos metabolizam a glicose, principalmente pela sua conversão para lactato e piruvato (CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

A glicólise no músculo em atividade produz grande quantidade de lactato. Este lactato não pode ser utilizado pelo músculo para gliconeogênese, já que este tecido não possui uma enzima da via gliconeogênica (a glicose-6-fosfatase). Então, o lactato produzido é transportado pela circulação até o fígado, onde pode ser convertido em glicose e esta devolvida ao músculo via circulação (ciclo de Cori). O objetivo do ciclo de Cori é fornecer energia aos tecidos periféricos através da glicólise anaeróbica, enquanto que a energia assim produzida é recuperada no fígado pela reconversão do lactato em glicose, utilizando a energia derivada da oxidação das gorduras. Todo o processo da gliconeogênese requer energia, e esta é fornecida pela oxidação dos ácidos graxos. Após o trauma, a ferida também é uma fonte significativa de lactato e piruvato para a gliconeogênese. Calcula-se que a ferida contribua com cerca de $0,15\mu\text{mol}$ de lactato e piruvato por minuto para cada grama de tecido lesado (HEATH e THRELFALL, 1968; CUTHBERTSON, 1969; KINNEY et al., 1970; CUTHBERTSON, 1979; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

Além disto, as células musculares são fontes de grande quantidade de alanina, proveniente da degradação das proteínas e da transaminação do piruvato. A alanina é também transportada para o fígado e convertida a glicose pela via gliconeogênica e a glicose devolvida ao músculo, também via circulação, para ser armazenada ou utilizada como fonte energética (ciclo da glicose-alanina) (KREBS, 1980; NEWSHOLME e START, 1981; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

Apesar de o glicogênio existir no fígado e no músculo, sua metabolização é diferente nestes dois tecidos. A liberação do glicogênio no fígado é estimulada por baixos níveis de glicose no sangue. O glicogênio hepático vai à glicose-6-fosfato, que é hidrolisada para formar glicose. A liberação da glicose do fígado pela glicogenólise reabastece o estoque de glicose no sangue. No músculo, a glicose-6-fosfato obtida pela degradação do glicogênio entra na rota glicolítica antes que seja

exportada para a corrente sangüínea (KREBS, 1980; NEWSHOLME e START, 1981; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

O cérebro oxida completamente a glicose, e, os tecidos que fazem glicólise degradam a glicose, por metabolismo anaeróbico, em lactato e piruvato, que são retransformados em glicose, no fígado. O restante do organismo queima ácidos graxos e cetonas. Enquanto o cérebro e outros tecidos glicolíticos dependem diretamente da glicose para obterem energia, o restante do organismo deriva sua energia da gordura, sob a forma de ácidos graxos ou corpos cetônicos, formados pela oxidação parcial dos ácidos graxos em aceto-acetato e 3-hidroxiacetato. Embora esses tecidos, especialmente o músculo, utilizem de imediato a glicose na presença de insulina na ausência de jejum ou com o exercício vigoroso ou anóxia, eles cessam o metabolismo da glicose durante a inanição, ajudando a conservar as proteínas do organismo (OWEN et al., 1969; CAHILL et al., 1970; SAUDEK e FELIG, 1976; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

O fígado retira sua energia da oxidação dos ácidos graxos em duas etapas: A oxidação parcial dos ácidos graxos para acetil-coenzima A (acetil-CoA) e a combustão terminal do acetato no ciclo do ácido tricarboxílico (ciclo de Krebs). Cerca de um terço da energia total no estado nutricional adequado origina-se da primeira etapa. Já na cetose da inanição, o primeiro estágio fornece a parte principal da energia hepática, já que a função do ciclo do ácido tricarboxílico está diminuída, e a acetil-CoA encontra-se distribuída na circulação como acetoacetato e 3-hidroxiacetato. A cetogênese, geralmente, mas não sempre, acompanha a proporção da gliconeogênese (OWEN et al., 1969; CAHILL et al., 1970; SAUDEK e FELIG, 1976; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

1.3 ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM RESPOSTA AO TRAUMA

Estudos clássicos já demonstraram que a resposta metabólica durante e após um trauma cirúrgico é semelhante àquela que ocorre por ocasião de um trauma esquelético e, que também, guarda similaridades com outras situações de injúria como queimaduras, infecção e sepse. Entenda-se por injúria toda e qualquer modalidade de agressão que possa comprometer o perfeito equilíbrio orgânico.

Diferentemente do estado de jejum em que as alterações metabólicas são dirigidas para poupar energia, no trauma, a resposta metabólica prioriza suprir os requerimentos energéticos e nutricionais aumentados e atender a necessidade de reparo dos tecidos traumatizados. A duração e magnitude dessa resposta são proporcionais ao nível de gravidade do trauma, ao estado nutricional, sexo e idade do paciente, à sua resposta hormonal e, até mesmo, à temperatura ambiental (CUTHBERTSON, 1979). Alterações hiperglicêmicas, mobilização e elevação de ácidos graxos livres no plasma e catabolismo de proteínas musculares como fonte de energia têm sido observados em estudos que abordam a resposta metabólica ao trauma. As principais alterações incluem maior produção de glicose especialmente pelo fígado com simultânea diminuição do uso deste metabólito. Este aumento nas concentrações da glicose resulta não só da glicogenólise como também da gliconeogênese (DRUCKER, 1972; GIDDINGS, 1974; CAMPBELL, 2000; LEHNINGER et al., 2000). Durante o trauma ocorre certa tolerância à glicose do tipo diabético, que é mais acentuada após o trauma grave. Segundo Drucker (1972) há uma intolerância à insulina e diminuição da capacidade de oxidação da glicose.

Cronologicamente, essas alterações metabólicas se sucedem de forma a refletirem fases relativamente bem distintas. As mudanças sucessivas do perfil metabólico, após o trauma, permitem a caracterização de três fases de evolução: fase inicial ou de choque traumático, fase catabólica ou hipermetabólica e a fase final, de anabolismo, convalescença ou recuperação (CUTHBERTSON, 1942).

1.3.1 Fase inicial ou de choque

Logo após o trauma, todas as reações metabólicas e circulatórias ocorrem no sentido prioritário da preservação da vida. Essa é uma fase de instabilidade hemodinâmica que pode perdurar por até 24 a 72 horas, caracterizada por redução da temperatura corporal e do consumo de oxigênio, quando os equilíbrios do volume circulatório e da perfusão tissular parecem representar seus grandes objetivos. Devido à circulação inadequada e/ou ao choque neurogênico, o eixo simpático-adrenal é ativado, resultando em aumento das concentrações sanguíneas de catecolaminas, glicocorticóides e glucagon. A insulina encontra-se diminuída, na fase mais aguda do trauma, devido às altas taxas de catecolaminas e à ativação do

sistema nervoso simpático que estimula o receptor alfa dominante do pâncreas (PORTE e ROBERTSON, 1973). Ocorre ganho intracelular de sódio e água e perda de potássio em decorrência de alterações da permeabilidade da membrana celular e insuficiência da bomba de sódio devido à hipóxia. Essa condição leva ao aumento da liberação de hormônio antidiurético (HAD) e aldosterona, com conseqüente oligúria (WILMORE, 1976). Embora de discutível significado, a imediata produção de energia é obtida das reservas de glicogênio e triacilglicerol (FRAYN, 1986).

1.3.2 Fase catabólica ou hipermetabólica

Se os riscos da fase de choque foram ultrapassados com restabelecimento do equilíbrio circulatório e manutenção das funções vitais, uma segunda fase mais prolongada se sucede caracterizada por hipermetabolismo, aumento no gasto energético, quebra de tecidos corporais e conseqüente perda de peso, além do marcante aumento das concentrações sangüíneas dos hormônios catabolizantes, como as catecolaminas, os glicocorticóides e o glucagon. Todas essas alterações parecem ser proporcionais ao grau do trauma sofrido pelo organismo (ELWYN et al., 1981). Há recuperação do nível de insulina no sangue devido à elevação da glicemia e ao estímulo beta-adrenérgico dominante do pâncreas (NEUFELD et al., 1982). O glucagon atua diretamente no fígado, os glicocorticóides promovem um aumento da mobilização de aminoácidos e as catecolaminas aumentam a formação de ácido láctico no músculo. Todas essas ações estimulam a gliconeogênese hepática que propiciará maior disponibilidade de glicose. Uma maior demanda energética ocorre no sentido de suprir as necessidades homeostáticas e regenerativas. O Ciclo de Cori promove a transferência de energia do fígado para a periferia. A glicose é consumida na periferia através da glicólise anaeróbica produzindo lactato. Este é, então, refeito em glicose no fígado, utilizando energia derivada do metabolismo de ácidos graxos. (PORTER e KNIGHT, 1970; SOLING e WILLMS, 1971).

A glicose liberada é convertida, no músculo, a piruvato que, recebendo um grupo amino de um aminoácido de cadeia ramificada, formará alanina, que será disponibilizada para gliconeogênese hepática (Ciclo glicose-alanina) (FELIG, 1973). Outro aminoácido liberado pela quebra muscular da resposta ao trauma é a glutamina que, além de ser o substrato oxidativo de preferência do enterócito

facilitando a recuperação intestinal e diminuindo a translocação bacteriana, representa significativa fonte de energia para os leucócitos, células importantes na preservação dos mecanismos de defesa (PARRY-BILLINGS et al., 1989). Os intermediários de três carbonos retornam ao fígado para formar novamente glicose. O lactato via ciclo de Cori e o piruvato via ciclo glicose-alanina (FELIG, 1973; FORSE & KINNEY, 1985; LEHNINGER et al., 2000). Ao mesmo tempo, ocorre a contribuição dos lipídios que, por meio da lipólise, oferecem ácidos graxos livres e glicerol, que levado ao fígado, representa mais um precursor de glicose. Os corpos cetônicos costumam estar diminuídos. Estudo em ratos sépticos demonstrou aumentos da colesterogênese hepática e da síntese de ácidos graxos, *in vivo*, associados com elevações da insulinemia e da disponibilidade de precursores gliconeogênicos, tais como lactato e piruvato (STEIN, 1988, VASCONCELOS et al., 1989). Todas essas fontes de liberação de glicose determinam uma tendência a níveis elevados de glicose sanguínea, o que levou à criação do termo “diabetes do trauma ou do estresse” para a hiperglicemia transitória dessa fase catabólica (BLACK et al., 1982; CAMPBELL, 2000). Finalmente, caracterizando essa fase como de quebra tecidual, ressalta-se o balanço nitrogenado negativo. A ureagênese, simultânea à gliconeogênese, pelo aproveitamento do nitrogênio residual, proporciona um aumento da perda de nitrogênio em forma de uréia, que pode alcançar níveis de 28g ou mais ao dia em pacientes sépticos ou gravemente traumatizados (BEISEL e WANNEMACHER, 1980).

1.3.3 Fase anabólica ou de recuperação

Essa última fase que deverá ser a mais longa, podendo se estender por semanas ou até meses, se caracteriza por progressivo retorno dos níveis hormonais aos padrões fisiológicos, balanço nitrogenado positivo com progressivo ganho de peso, acabamento dos reparos estruturais aos danos provocados pelo trauma e queda do consumo de combustível energético, dos níveis elevados da fase anterior para níveis subnormais, semelhantes aos dos pacientes depletados (MOORE, 1983).

1.4 ALTERAÇÕES INFLAMATÓRIAS EM RESPOSTA AO TRAUMA

Depois de traumatizado, o organismo humano desencadeia uma verdadeira cascata de eventos, por vezes, mediada pelo sistema imunológico, com componentes celulares e humorais, que prioriza e direciona à região lesionada um conjunto de fatores e substâncias denominadas mediadores inflamatórios, que atuarão no sentido de preservar a integridade do hospedeiro. A inflamação desencadeada é uma resposta protetora de natureza, predominantemente vascular, do tecido agredido. Além dos componentes ativos diretamente envolvidos na reação inflamatória, numerosos outros elementos são envolvidos para recrutar novos mediadores inflamatórios que amplificam e potencializam os mecanismos de defesa. Esses ativadores de células inflamatórias vão desde os elementos celulares e humorais já citados, até substâncias antibacterianas (lisozimas, transferrina, glicoproteínas, beta-lisina e polipeptídeos básicos), aminas biogênicas (histamina, serotonina, cininas e substância P), proteases séricas (plasmina, tripsina, calicreína e elastase), radicais livres derivados do oxigênio e outros mediadores lipídicos (PARKER e PARRILLO, 1983).

1.5 SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA (SRIS)

Submetido a pelo menos um dos mecanismos traumáticos (injúria), o organismo desenvolve inúmeras reações, a níveis celular e bioquímico, que parecem prepará-lo para se defender dos estímulos nocivos apresentados. Ao conjunto inicial desses eventos defensivos denomina-se de resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro (PARKER e PARRILLO, 1983; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

A resposta inflamatória sistêmica é um dos mais básicos mecanismos de defesa do nosso corpo, embora seja intensamente complexo. Por ser o ponto chave do processo de defesa do hospedeiro, ela é responsável pela preservação das estruturas e funções orgânicas e, em muitas das vezes, pela própria sobrevivência. Taylor (1996) cogita que a SRIS é um processo inespecífico, parecendo se manifestar de forma idêntica nas mais diversas situações clínicas, como se o padrão

da resposta não dependesse do insulto inicial ou da afecção de base. Inicialmente, todo o mecanismo de defesa é dirigido ao sítio da lesão na forma de componentes solúveis que incluem as imunoglobulinas, as frações complemento, os leucotrienos, as citocinas, as proteínas da fase aguda e componentes celulares como os leucócitos polimorfonucleares, os linfócitos, os macrófagos e células fagocitárias e mais, os mastócitos, basófilos e plaquetas (LEVY, 1996). Segundo esse mesmo autor, as metas finais dessa seqüência de alterações que ocorre na inflamação são a morte ou inativação dos elementos invasores (bactérias, por exemplo), eliminação de material estranho e o restabelecimento dos padrões de normalidade das funções e estruturas lesionadas. Na inflamação aguda, ocorre uma resposta fisiológica de particular interesse, qual seja, a alteração do centro termo-regulador, no hipotálamo, gerando uma elevação da temperatura corporal. Essa resposta é mediada por citocinas, através da indução da prostaglandina E2 (PGE2), responsável pela ativação das proteases lisossomiais, por meio de um mecanismo dependente do cálcio (RODEMANN et al., 1982).

A SRIS representa uma entidade fisiopatológica que reflete um estado circulatório hiperdinâmico, incluindo um aumento do débito cardíaco na presença de resistência vascular periférica diminuída, com aumento do risco de insuficiência de múltiplos órgãos e de complicações infecciosas pós-operatórias (CREMER et al., 1996). Devido, originalmente, esse conceito ter sido desenvolvido para a injúria infecciosa, e, só posteriormente, se estendido a diferentes tipos de trauma, esses mesmos autores sugeriram chamar essa circulação hiperdinâmica de síndrome do tipo infecção (BONE et al., 1989; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

1.6 SEPSE

Em recentes anos, tem-se observado considerável progresso no campo da sepse. E a cada um desses avanços vê-se a necessidade de reexaminar nosso próprio entendimento do termo “sepse”. À medida que o conhecimento sobre sepse aumentou, tornou-se difícil a tarefa de definir os limites precisos entre infecção e sepse. Infecção é um processo relacionado à presença de microrganismos. Sepse é

o processo relacionado à resposta do hospedeiro à infecção (VINCENT et al., 1996; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

Sepse permanece como uma importante causa de morbimortalidade (MEAKINS, 1985; TORRES et al., 2002). Seps e choque séptico representam a 13^a. causa de morte nos EUA. Estima-se que ocorram 500.000 novos casos a cada ano, com uma taxa de mortalidade de 35% (WENZEL, 1992; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004). Durante as últimas quatro décadas, a taxa de mortalidade ajustada pela idade tem aumentado de 0,5 para 7 por 100.000 episódios de seps. Aproximadamente um terço ou até metade dos pacientes sépticos apresenta hemoculturas positivas. Grande parte do nosso entendimento dessa síndrome clínica advém de estudos sobre bacteremia e candidemia nosocomiais (WENZEL et al., 1996; TORRES et al., 2002). Ela freqüentemente está relacionada a complicações operatórias e ao retardo no processo de resolução das doenças (CERRA, 1982; WILMORE et al., 1983; MEAKINS, 1985; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004). Infecções ocorrem apesar dos avanços tecnológicos nas medidas de suporte, segurança no procedimento anestésico, potentes e específicos antibióticos, melhor monitoramento do curso clínico e metabólico do paciente, efetivo suporte nutricional e de um entendimento mais claro e melhor aplicação dos princípios da fisiologia.

1.7 PERITONITES E SEPSE INTRA-ABDOMINAL

Infecção intra-abdominal e peritonite não são sinônimos. Embora usados comumente para descrever um processo intra-abdominal supurativo, peritonite significa inflamação peritoneal ou de parte do mesmo que pode ser ou não devida à infecção. O termo infecção intra-abdominal implica processo infeccioso e requer identificação do microorganismo causal. A infecção intra-abdominal é um processo inflamatório supurativo, agudo, da cavidade peritoneal, originado como consequência de doença primária das vísceras abdominais, trauma aberto ou fechado ou operações dentro do espaço peritoneal (WALDER, 1993; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

Sepse abdominal é a resposta do hospedeiro à infecção intra-abdominal. Isto é, um microorganismo é documentado com causador da peritonite nos tecidos peritoneais e a resposta sistêmica a esta agressão se apresenta com a evolução da doença, constituindo a sepsis abdominal (WALDER, 1993; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

A resposta sistêmica à infecção intra-abdominal envolve duas fases. Inicialmente, uma perda maciça de líquidos, associada ao desvio de líquidos para o espaço extracelular não funcional (terceiro espaço) (SHIRES, 1983; TORRES et al., 2002), resulta em hipovolemia. A peritonite generalizada aguda tem o mesmo efeito hemodinâmico que uma queimadura de 50% da superfície corporal ou mais e requer uma ressuscitação agressiva com líquidos. Sucedendo a ressuscitação, os pacientes exibem características associadas à resposta inflamatória sistêmica. O evoluir desta resposta inflamatória sistêmica se manifesta por catabolismo importante, disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico. A morbidade e mortalidade associadas às infecções intra-abdominais são relacionadas à magnitude da resposta inflamatória sistêmica do hospedeiro (RATTON e BUENO, 1999; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

1.8 INTERVENÇÃO SOBRE A CASCATA INFLAMATÓRIA NA SEPSIS

O lipídio-A da molécula do lipopolissacarídeo (LPS) é antígenicamente preservado entre as várias bactérias Gram-negativas e é a parte do LPS responsável pela atividade endotóxica. Desta forma estudos experimentais e clínicos procuraram evidenciar a capacidade de anti-corpos de neutralizar os efeitos tóxicos do LPS através da inibição do lipídio-A (GALANOS, 1984; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

Dois citocinas vêm ocupando lugar de destaque na fisiopatologia e na abordagem terapêutica da sepsis: Fator de necrose tumoral- α (TNF- α), e interleucina-1 (IL-1). O TNF- α agiria mediando, isoladamente, um espectro de alterações hemodinâmicas, metabólicas, lesão tecidual e disfunção orgânica, tornando extremamente atraente sua inativação (TRACEY, 1986). Entre as

substâncias capazes de inibir a IL-1 (agente pró-inflamatório), o antagonista do receptor de IL-1 (IL-1ra) tem sido o mais bem estudado e mais bem caracterizado. IL-1ra é produzido por macrófagos em resposta a diferentes produtos microbianos. Este antagonista reconhece e se liga a ambos os tipos de receptores de IL-1 e não possui nenhuma atividade agonista (HANNUM, 1990).

A IL-10, citocina “inflatória”, está envolvida no processo fisiopatológico da SRIS presente no quadro séptico. Contudo, sua expressão durante a resposta sistêmica, não é inteiramente deletéria, ao contrário, desempenha importante papel na limitação e eliminação do foco infeccioso, podendo contribuir para melhor evolução. Assim o problema na sepse não é a simples expressão de citocinas inflamatórias, mas, talvez, uma inadequada modulação da resposta inflamatória através de mediadores antiinflamatórios (BAGBY, 1991).

O uso de antiinflamatórios não esteróides e de corticosteróides tem sido largamente avaliado na literatura no sentido de controlar o processo inflamatório difuso característico da sepse. Alguns destes resultados parecem, no entanto, conflitantes (OTTOSSON et al., 1982; BALK, 1986).

A proteína C, a antitrombina III e drogas vasoativas representam outros exemplos de agentes implicados na resposta sistêmica à sepse. Estudos relacionados a ação destes agentes estão em andamento e poderão esclarecer sobre os seus reais efeitos na cascata inflamatória.

Enfim, algumas medidas intervencionistas com o objetivo de bloquear total ou parcialmente a evolução da cascata inflamatória já podem ser vislumbradas com boas perspectivas. (MARKS et al., 1982; GREENMAN, 1991; ZIEGLER et al., 1991; TORRES et al., 2002; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

1.9 ESTRESSE OXIDATIVO

A formação de radicais livres e as defesas antioxidantes se encontram em aproximado estado de equilíbrio. Portanto, é fácil entender que a quebra desta condição em favor dos radicais livres crie uma situação de desequilíbrio que é denominada de estresse oxidativo. O estresse oxidativo pode ocorrer nas seguintes circunstâncias: a) Depleção de anti-oxidantes por má nutrição (ex.: ingestão

inadequada de alfa-tocoferol, ácido ascórbico, aminoácidos precursores de glutathione) e b) Produção excessiva de radicais livres, por exemplo, quando da exposição à elevada concentração de O₂, a presença de toxinas que metabolizadas produzem radicais livres ou a ativação excessiva de sistemas “naturais” produtores de radicais livres (ex.: ativação inadequada dos fagócitos em doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatóide e a colite ulcerativa) (HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1989; HALLIWEL, 1992; GRISHAM, 1993).

As células são capazes de tolerar o estresse oxidativo de média intensidade. Para tal, respondem com aumento da síntese nos sistemas de defesa antioxidante de modo a restaurar o estado de equilíbrio. Entretanto, o estresse oxidativo grave pode produzir alterações no metabolismo celular, de grande importância, que pode culminar com a morte celular (HALLIWEL, 1987; HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1989; COCHRANE, 1991).

A peroxidação lipídica é um processo oxidativo que conduz à desnaturação das membranas biológicas e tem sido implicado em diversas condições fisiopatológicas, incluindo o envelhecimento, aterosclerose, doenças reumáticas, câncer, isquemias cerebral e cardíaca, síndrome da angústia respiratória, várias desordens hepáticas, sepse, trauma e queimaduras. A peroxidação dos lipídios das membranas celulares é apenas um exemplo de lesão biológica que pode ser promovida pelos radicais livres, uma vez que praticamente todas as biomoléculas são suscetíveis à oxidação (HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1989). Para se protegerem contra oxidações os organismos dispõem de mecanismos químicos e enzimáticos. No primeiro caso, várias moléculas com propriedades antioxidantes consumidas na dieta, como o alfa-tocoferol (vitamina E), β -caroteno, selênio, ácido ascórbico (vitamina C) e glutathione reduzida (GSH), diminuem a ação tóxica das espécies reativas de oxigênio (ERO) produzidas intra e extracelularmente. No segundo caso, quando são expostos às ERO os organismos sintetizam proteínas (enzimas) antioxidantes como as superóxido dismutases (citoplasmática extracelular e mitocondrial), catalase (heme-enzima) e glutathione peroxidase (dependentes e não-dependentes de selênio) para decompor respectivamente o ânion O₂⁻, H₂O₂ e lipoperóxidos. Apesar de essas defesas antioxidantes reduzirem os riscos de lesões oxidativas por ERO, os organismos podem vivenciar situações onde a proteção é insuficiente. Quando isso acontece, ocorre estresse oxidativo (HALLIWEL, 1987; HALLIWEL e GUTTERIDGE, 1989; COCHRANE, 1991).

Apesar de as células possuírem meios de ampliarem suas defesas antioxidantes enzimáticas quando o organismo está sob estresse oxidativo, os fatores controladores desse processo ainda não foram totalmente estabelecidos. Além disso, a maior parte das informações disponíveis sobre as bases moleculares da regulação da síntese ou das modificações observadas na atividade destas enzimas só foram bem caracterizadas em procariotos (HARRIS, 1992).

Outros estudos sobre a regulação da atividade das enzimas antioxidantes enfatizam a importância das modificações alostéricas ou covalentes sofridas por essas enzimas. Estas modificações devem ser consideradas porque as enzimas antioxidantes são ativadas ou desativadas quando há, respectivamente, presença ou ausência de seus co-fatores (metais de transição e selênio) e de seus substratos. Apesar de resultados obtidos com procariotos serem importantes para a compreensão dos processos controladores da síntese e da atividade das enzimas antioxidantes, sua transferência para animais superiores e humanos deve ser feita com restrições, porque a regulação da atividade dessas enzimas nos tecidos e órgãos destes animais pode estar sujeita à influência de vários fatores: especificidade orgânica, idade, estágio de desenvolvimento, disponibilidade ou ausência de co-fatores na dieta e modificações hormonais (HARRIS, 1992; PEREIRA, 1996).

1.10 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Para entender o que são espécies reativas de oxigênio é necessário definir o que são radicais livres de oxigênio. Elétrons em átomos ocupam regiões de espaço conhecidas como órbitas. Cada órbita pode ter no máximo dois elétrons, girando em direções opostas. Um radical livre pode ser definido como qualquer espécie que contém um ou mais elétrons não pareados, sendo um elétron não pareado aquele que está sozinho em uma órbita. Os radicais livres mais estudados incluem o superóxido (O_2^-) e o radical hidroxila (OH^-). O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o ácido hipocloroso ($HOCl$) não contém elétrons não-pareados e, portanto, não se qualificam como radicais. Assim, o termo espécies reativas de oxigênio foi

introduzida para descrever não somente o O_2^- e o OH^- (radicais), mas também o H_2O_2 e o HOCl (não-radicais) (HALLIWELL, 1991; McCORD, 1993).

O radical hidroxila (OH^-) é o mais reativo destas espécies, combinando-se rapidamente com moléculas-alvo em sua vizinhança próxima. Um resultado bem caracterizado de tal interação é o início da reação em cadeia de radicais livres levando à peroxidação lipídica que pode resultar em dano às membranas celulares. (HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1990).

A prevenção das lesões teciduais provocadas pelos radicais livres tem sido objeto de considerável número de estudos. A literatura especializada mostra grande número de trabalhos que buscam determinar o papel dos radicais livres na gênese de diversas doenças do homem. Tais condições incluem, entre outras, colite ulcerativa, artrite reumatóide, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) e câncer. Exposição à radiação e xenobióticos e isquemia e reperfusão também induzem lesões teciduais cuja toxicidade é mediada por radicais livres (McCORD, 1993; VANNUCCHI, et al., 1998; CAMPOS et al., 2002; ALVES, 2004).

A geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) pelas células faz parte do metabolismo normal em diversas circunstâncias, como por exemplo a geração oxidativa de energia pela cadeia respiratória na mitocôndria, a detoxificação de xenobióticos pelos citocromos, a morte de microorganismos pelos fagócitos e o metabolismo do ácido aracônico para gerar prostaglandinas e leucotrienos. Estas substâncias são compostos que têm uma função importante na defesa do hospedeiro por sua ação bactericida. Entretanto, quando produzidas em excesso, podem apresentar um papel deletério para o organismo em várias condições patológicas. Apesar da presença nas células de diversos e potentes sistemas antioxidantes endógenos, é possível a produção local de oxidantes superar as defesas. Tal fato acarreta lesão tecidual pelos seguintes mecanismos: 1) peroxidação dos lipídios das membranas da célula e das organelas celulares; 2) desnaturação de proteínas estruturais e funcionais (enzimas); 3) agressão aos ácidos nucleicos; 4) desnaturação dos polissacarídeos do intestício e da membrana basal (McCORD, 1993; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1990; VANNUCCHI, et al., 1998).

Desta forma a toxicidade local dos radicais livres e de outros metabólitos tóxicos do oxigênio constituem uma via comum de agressão tecidual em diversos

processos patológicos, embora em outras circunstâncias possam representar apenas consequência da lesão (VANNUCCHI, et al., 1998).

1.11 ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO E SEPSE

Sepse e as consequências da resposta à sepsé são a causa mais comum de mortalidade em unidade de tratamento intensivo (BONE, 1991). Sabe-se atualmente, que as alterações fisiopatológicas observadas na sepsé são causadas, em muitas situações, não pelo próprio patógeno, mas por uma resposta exagerada de mediadores inflamatórios ao desafio infeccioso (BONE, 1994). Esta resposta se caracteriza pela ativação e íntima interação do endotélio e dos neutrófilos, que resultam na produção de espécies reativas de oxigênio, as quais são essenciais para a ação bactericida mediada pelos leucócitos, embora, quando produzidas em excesso, possam levar ao dano tecidual. As ERO geradas pelos neutrófilos têm como fonte principal a NADPH oxidase. Outras prováveis fontes de ERO na sepsé incluem a cadeia respiratória da mitocôndria e a ativação do sistema xantina oxidase nas células endoteliais. Vários trabalhos têm implicado a produção de ERO pela mitocôndria como um mecanismo de citotoxicidade do fator de necrose tumoral, o qual exerce um papel fundamental na resposta inflamatória que resulta na sepsé (SCHULZE-OSTHOF et al., 1992; SCHULZE-OSTHOF et al., 1993). Nas células endoteliais a ativação da xantina oxidase pode ocorrer em resposta a neutrófilos ativados e a certos mediadores peptídeos (PHAN et al., 1989; HALLIWELL e GUTTERIDGE, 1990; BASTIAN, 1994).

1.12 ANTIOXIDANTES NA SEPSE

O organismo usa superóxido dismutase, catalase e glutathione-peroxidase como proteção contra a geração de ERO. Também mantém grandes estoques de ferro e cobre ligados a proteínas plasmáticas, impedindo-os de participarem de reações geradoras das ERO (reação de Harber-Weiss e de Fenton). Também foi evidenciada marcada redução na concentração de tocoferol, retinol e carotenóides

em pacientes com choque séptico, significando que essas substâncias participam de reações que envolvem ERO (SIES, 1991; GOODE, 1995).

As quatro classes de macromoléculas (lipídios, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos) representam alvos para as espécies reativas de oxigênio (ERO). Sua ação sobre os lipídios se dá através de reações de lipoperoxidação. Essas reações, auto-sustentadas e em cadeia, provocam a oxidação de ácidos graxos poliinsaturados e fosfolipídios, como os encontrados em todas as membranas celulares e de organelas intracelulares, bem como no surfactante pulmonar. As proteínas e os ácidos nucleicos também são suscetíveis à ação das ERO, resultando em desnaturação de proteínas, alteração de funções enzimáticas e significativa alteração na capacidade de replicação e regeneração celular. Todas essas reações e as profundas alterações funcionais e estruturais por elas provocadas levam à perpetuação do choque e ao desenvolvimento de insuficiência orgânica múltipla, culminando com a morte (FANTONE, 1982; CARNEIRO e SIQUEIRA-BATISTA, 2004).

1.13 MECANISMOS ANTIOXIDANTES – GLUTATIONA

Antioxidantes são substâncias capazes de inibir a oxidação. Os antioxidantes prolongam a fase de iniciação ou inibem a fase de propagação da auto-oxidação, entretanto, não previnem completamente a oxidação. O sistema de defesa primário ou inibidor preventivo do mecanismo antioxidante engloba as substâncias que impedem a geração de espécies reativas de oxigênio ou seqüestram-nas de forma a impedir sua interação com alvos celulares, isto é, bloqueiam a etapa de iniciação da cadeia radicalar. Este grupo de substâncias é representado pelas enzimas antioxidantes, quelantes e proteínas como a transferrina e a ceruloplasmina e substâncias não enzimáticas. A glutatona participa deste grupo. (ABDALLA, 1993; De BONO, 1994; BONORDEM e PARIZA, 1994).

A glutatona está presente no organismo em duas formas, reduzida (GSH) e oxidada (GSSG). Atua direta ou indiretamente em muitos processos biológicos importantes, incluindo a síntese de proteínas, metabolismo e proteção celular (CHANCE et al., 1979; MEISTER e ANDERSON, 1983; FRIDOVICHI, 1986).

GSH (ácido glutâmico-cisteína-glicina) – glutathiona reduzida - é o mais abundante antioxidante presente dentro da célula. É formado no fígado a partir dos três aminoácidos glutamato, cisteína e glicina. Por isso trata-se de um tripeptídeo. A glutathiona é derivada da glutamina. É exatamente no fígado que está o mais abundante suprimento de GSH do corpo, do qual é usualmente exportada para a corrente sanguínea e também armazenada nos mais diversos tecidos, como hemácias, intestinos, células imunológicas e pulmão. A GSH desenvolve uma variedade de funções fisiológicas e metabólicas. Dentre elas incluem-se as reações de transferência do thiol, o qual parece proteger a membrana e proteínas celulares, o metabolismo dos compostos endógenos e o transporte de aminoácidos (MEISTER e ANDERSON, 1983). A glutathiona também pode estar envolvida na detoxificação de certos metais, solventes, pesticidas e drogas (SLATER, 1984; ORTOLONI et al., 2000). A GSH também apresenta importante papel no metabolismo de xenobióticos e na síntese de leucotrienos (CHANCE, 1979).

Em particular, problemas na síntese e metabolismo da glutathiona estão associados a algumas doenças, nas quais os níveis de glutathiona e das enzimas que atuam no seu metabolismo podem ser bastante significativos no diagnóstico de alguns tipos de câncer, bem como de outras doenças relacionadas ao estresse oxidativo (DENEKE e FANBURG, 1989; OBERLEY e OBERLEY, 1997; NAVARRO et al., 1999).

1.14 NUTRACÊUTICOS

Os nutracêuticos são alimentos, ou parte deles, que têm a capacidade comprovada de proporcionar benefícios à saúde, como a prevenção e tratamento de doenças. O termo nutracêutico vem de nutri, nutriente e cêutico de farmacêutico, ou seja, alimentos que nutrem e trazem saúde. É a medicina natural tratando da saúde das pessoas e prevenindo as suas doenças. São muitos os princípios nutracêuticos que se encontram no mercado já com aplicações definidas e vasta gama de pesquisas. Outros ainda estão com desenvolvimento inicial e carecem de mais pesquisa. Os aspectos funcionais e toxicológicos têm que estar bem estabelecidos

para o uso seguro. A aplicabilidade técnica (viabilidade) também é uma premissa. (CÂNDIDO e CAMPOS, 1995; COLLI, 1998; ROBERFROID, 1999; HARDY, 2001).

São muitos os estudos científicos que tratam das relações entre dieta e saúde ou dieta e doença, gerando conhecimentos sobre as diferentes funções dos nutrientes e aspectos metabólicos. Em paralelo a indústria deverá incorporar esses novos conhecimentos e os ingredientes tradicionais irão adquirir novas formulações procurando realçar um ou mais determinados princípios nutraceuticos. Esta é a premissa para o desenvolvimento dos nutraceuticos (CÂNDIDO & CAMPOS, 1995; ROBERFROID, 1999; HARDY, 2001). Atualmente os conhecimentos sobre a bioquímica clínica permitem afirmar que muitos nutrientes não só agem prevenindo e/ou corrigindo deficiências nutricionais, como também, produzindo efeitos benéficos à saúde (BAXTER et al., 1997).

Existem três rotas para manufacturar nutraceuticos: (1) Síntese Química (β -carotenos, resveratrol, licopeno, etc.), (2) fermentações (vitaminas B₂, Vitamina B₁₂, etc.), (3) extração de fontes naturais (Omega-3-PUFAs, isoflavonas da soja, globulinas do soro de leite, etc.) a qual é a preferida do público consumidor (quanto mais natural melhor!).

Questões sobre a segurança e as alegações de propriedades funcionais devem ser cientificamente demonstradas e apresentar significância biológica e estatística (KWAK e JUKES, 2001). Os alimentos funcionais devem ser seguros, sendo necessário providenciar dados médicos e nutricionais que esclareçam os efeitos benéficos desses alimentos; documentação sobre a ingestão diária para produzir tais efeitos; assim como a estabilidade dos componentes ativos e detalhes sobre suas análises quantitativas (HUGGET e VERSCHUREN, 1996).

Dentro dessa nova concepção de alimento, que previne e/ou reduz os riscos de doenças crônicas não-transmissíveis, promove manutenção da saúde e modificações benéficas das funções fisiológicas, os alimentos funcionais podem ser classificados em três grupos (PARK et al., 1997):

a) Alimentos com propriedades imunomodulatórias - Atuam modulando e ativando os componentes celulares e seus mediadores químicos, aumentando a efetividade do sistema imune contra diferentes antígenos, evitando o aparecimento de patologias no organismo. Neste grupo se inserem os compostos químicos presentes em frutas, hortaliças e chás, como o beta-glucano e os compostos fenólicos (catequinas, flavonóides), além dos probióticos e prebióticos. São

compostos com atividade anticarcinogênica, que reduzem os níveis de colesterol, estimulam a síntese de vitaminas do complexo B, aumentam a absorção de cálcio e modulam o sistema imunológico. Podem ser ingeridos através do consumo de iogurtes, leites fermentados, ou mesmo cápsulas. Já os simbióticos são uma mistura de prebióticos e de probióticos.

b) Alimentos com atividade antioxidante - Agem nos sistemas biológicos, eliminando oxidantes (radicais livres) ou impedindo sua transformação em produtos mais tóxicos. Como nutrientes antioxidantes podemos citar as vitaminas E e A (beta-caroteno); a vitamina C; os oligoelementos como zinco, cobre, selênio e magnésio; além de componentes ativos como os terpenóides (carotenóides encontrados na cenoura, abóbora, batata-doce, frutas cítricas; e licopeno encontrado no tomate e melancia).

c) Alimentos com ácidos graxos poliinsaturados essenciais ômega-3 e ômega-6 encontrados de forma abundante nos vegetais verde-escuros e óleo de peixe.

Apesar das divergências quanto à conceituação, recomendações e uso dos alimentos funcionais ou nutracêuticos, existem evidências científicas consistentes que fundamentam a prevenção de várias doenças através da ingestão de frutas, verduras e cereais. Na verdade, há muito tempo é sabido que uma alimentação balanceada pode prevenir e tratar muitas doenças; já que os alimentos são os mais antigos remédios utilizados no universo.

1.14.1 Glutamina

Desde 1833, sabia-se que as beterrabas continham um amido do ácido glutâmico degradável em ácido glutâmico e amônia quando aquecido em meio ácido e que foi denominado glutamina (SCHULTZE e BOSSHARD, 1933 apud FÜRST et al., 1990)

Em 1866, Ritthausen anunciou a descoberta de “uma nova substância” encontrada em proteínas do tremoço e da amêndoa, obtida da ebulição do glúten na presença do ácido sulfúrico e que seria “um ácido monobásico contendo nitrogênio” (RITTHAUSEN, 1866 apud FÜRST e STEHLE). Posteriormente, ficou demonstrado tratar-se da glutamina que, na verdade, é uma amida (FELTRE, 1998).

Coube a Thierfelder e Sherwin, em 1914, elucidar as funções orgânicas da glutamina e a Krebs demonstrar a capacidade dos tecidos animais de sintetizá-la e degradá-la através de hidrólise (THIERFELDER e SHERWIN, 1914; KREBS, 1980).

A fórmula empírica da glutamina é $C_nH_nO_nN_n$ e sua fórmula molecular é $C_5H_{10}O_3N_2$. Seu peso molecular é de 147,1Kd e pode ser sintetizada virtualmente por todos os tecidos do organismo. Na sua composição química encontra-se: carbono (41,09%), hidrogênio (6,9%), oxigênio (32,84%) e nitrogênio (19,17%) (SMITH e WILMORE, 1990).

Trata-se, portanto, de um ácido carboxílico biaminado, característica que compartilha com a asparagina e a lisina (ROSKOSKI, 1997), alinhando-se na categoria dos aminoácidos com grupos polares sem carga (MARTINS E SILVA, 1979; BAYNES, 2000; LEHNINGER et al., 2000).

A glutamina pertence ao grupo dos aminoácidos não essenciais, uma vez que o organismo pode sintetizá-la em quantidade apropriada segundos as necessidades normais do organismo humano. Sua biossíntese ocorre principalmente no fígado (hepatócitos periportais) (CHAMPE, 1996; ALFACE, 1997), nos músculos esqueléticos, nos pulmões e no tecido adiposo (CURTHOYS e WATFORD, 1995), a partir do ácido α -cetoglutárico, valina e isoleucina (BILL PHILIP, 1997; RODWELL, 1998).

A glutaminase, enzima que cataboliza a glutamina, e a glutamato desidrogenase, enzima que participa de sua síntese, são localizadas na mitocôndria (KOVACEVIC e McGIVAN, 1983). A glutaminase apresenta-se sob a forma de, pelo menos, duas isoenzimas: as glutaminases hepática e renal. O rim é rico em glutaminase do tipo “renal” que aumenta quando o órgão é submetido à acidose (CURTHOYS e WATFORD, 1995).

Em sua forma livre, a L-glutamina apresenta-se pouco solúvel em solução aquosa e é instável em temperaturas elevadas e em meios de pH baixo. Observada do ponto de vista metabólico pode, por conversão espontânea, dar origem a produtos tóxicos como o piroglutamato e a amônia. Entretanto o seu precursor L-alanil-glutamina demonstra grande solubilidade e resistência a altas temperaturas, fatos que favorecem a estocagem prolongada e a esterilização pelo calor.

Quando introduzida no meio circulante, a L-alanil-glutamina é rapidamente hidrolisada liberando moléculas de alanina e glutamina. Seu uso se dissipou quando

se comprovou que sua oferta era acompanhada de elevações modestas da amônia sanguínea e desprovida de efeito adverso significativo (SOUBA, 1993).

A síntese da glutamina está vinculada à remoção da amônia, que é tóxica em altas concentrações e deve ser incorporada a compostos biologicamente inócuos dos grupos amina ou amida (CAMPBELL, 2000; LEHNINGER, et al., 2000; VOET, 2000).

Assim, o amônio reage com o ácido α -cetoglutárico originando glutamato numa reação mediada pela enzima glutamato desidrogenase, utilizando energia fornecida pelo NADPH+H.

O glutamato assim formado reagirá com o ATP, recebendo um grupo fosfato e formando o intermediário γ -glutamilfosfato. Esta reação é catalisada pela glutamil sintetase.

A amônia presente no organismo deslocará o grupo fosfato incorporando-se à molécula, originando a glutamina e liberando fosfato inorgânico (Pi). Não há catálise enzimática, nesta reação.

As enzimas da rota anabólica da glutamina estão presentes na mitocôndria (KOVACEVIC e McGIVAN, 1983).

A rota catabólica percorre caminho inverso, porém sob a ação catalítica de outras enzimas. A primeira fase do catabolismo consta da transformação da glutamina em glutamato, catalisada pela glutaminase que é a única enzima da rota catabólica da glutamina sabidamente localizada na mitocôndria (KOVACEVIC e McGIVAN, 1983).

O glutamato reverte-se em ácido α -cetoglutárico numa reação catalisada pela transaminase e mediada pelo ácido pirúvico e a alanina (VOET, 2000).

A glutamina é o mais abundante aminoácido livre no corpo humano. Ele tem uma importante participação no metabolismo dos aminoácidos através do transporte de nitrogênio do músculo esquelético para os intestinos (servindo como substrato energético), para o fígado (no caso de jejum prolongado ou injúria), para os rins (na aminogênese e balanço ácido-básico) e na proliferação de células do sistema imune. A glutamina difere da maior parte dos aminoácidos, pois possui dois átomos de nitrogênio em sua molécula e este fato a torna um melhor carreador de nitrogênio das fontes produtoras para os locais necessitados e consumidores, realizando assim, um transporte de nitrogênio de tecido a tecido, de importância capital em

várias tarefas fisiológicas, tais como: substrato energético para os intestinos, limpeza de restos metabólicos venenosos como a amônia, reconstrução muscular e fornecimento de nitrogênio para a confecção de DNA (WELBOURNE e JOSHI, 1990). A glutamina, na qualidade de GSH-precursor, desempenha também, importante função antioxidante. Sua utilização como suplemento nutricional aumenta o estoque de antioxidante no corpo.

1.14.2 Ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3

São duas famílias de ácidos gordurosos poliinsaturados (PUFA). Cada uma, representada por um ácido essencial: o ácido linoléico (família ômega-6) e o ácido alfa-linolênico (família ômega-3), que por sua vez, dão origem a outros ácidos essenciais de cadeias mais longas, chamados de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa (LCPUFA).

Os ácidos ômega-6 e ômega-3 são conhecidos como ácidos graxos essenciais, porque os humanos tal como os mamíferos, não podem sintetizá-los e, portanto, precisam obtê-los a partir da dieta (BRENNER, 1987). Os humanos e os animais carnívoros podem converter o ácido linoléico (LA, ômega-6) em ácido araquidônico (AA), e o ácido alfa-linolênico (ALA, ômega-3) em ácido eicosapentaenóico (EPA), ácido docosaexaenóico (DHA) e ácido docosapentaenóico (DPA). Ainda que seja reconhecida a competição entre as famílias ω -6 e ω -3 pelas mesmas enzimas de dessaturação (delta-6 saturase), estas preferem os ácidos ômega-3 em relação aos ácidos ômega-6 (FAGUNDES, 2002).

A família ômega-6 produz eicosanóides inflamatórios e cancerígenos, aumentando o risco de situações como: câncer, morte súbita, doenças cardíacas, vasoconstrição, aumento da pressão arterial, elevação da taxa de triglicérides, artrite, depressão entre outras doenças inflamatórias. Os ácidos graxos ômega-3 são antiinflamatórios, antitrombóticos, antiarrítmicos e reduzem os lipídeos do sangue, tendo propriedades vasodilatadoras. Esses efeitos benéficos foram demonstrados na prevenção de doenças cardíacas, da hipertensão, do diabetes melito tipo 2, da artrite reumatóide entre outras (YEHUDA, 1997 apud FAGUNDES, 2002; CARVALHO, 2003).

De acordo com vários estudos, as doenças degenerativas como diabetes melito, artrite e o câncer, estão relacionadas em parte à desproporção da concentração dos ácidos ômega-6 e ômega-3 que constituem a alimentação humana na atualidade, ou seja, uma grande concentração de ômega-6 e uma escassez de ômega-3 (FAGUNDES, 2002; CARVALHO, 2003). Assim, segundo Simopoulos et al. (1999), é consenso científico de que é necessário reduzir a quantidade de ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 das dietas e aumentar a concentração de ácidos ômega-3.

Segundo Fagundes (2002), este desequilíbrio entre essas duas famílias de ácidos é “apenas parte do problema” relativo às doenças degenerativas. Ainda mais difícil é a previsão sobre os resultados finais deste desequilíbrio sobre a composição da gordura, uma vez que estes ácidos competem em humanos pela mesma enzima para dessaturação (delta-6 dessaturase), assim como, seus principais derivados (AA e EPA) também apresentam concorrência por um único sítio para sua dessaturação, realizada pela enzima delta-5 dessaturase.

Ômega-3 é encontrado em algumas sementes, alguns peixes e no leite materno. São constituintes de todas as membranas celulares e indispensáveis nos processos de regeneração celular. Suas maiores concentrações são encontradas nos tecidos nervosos. Estudos clínicos têm demonstrado que grande consumo de óleo de peixe pode estar relacionado com uma redução na incidência de doenças cardiovasculares e também à diminuição de doenças inflamatórias (McGORISK et al., 1996; UAUY e VALENZUELA, 2000). O óleo de peixe possui quantidades consideravelmente grandes de ácidos graxos ômega-3 e estes estão principalmente na forma de ácido eicosapentanóico (EPA) e docosahexaenóico (DHA) (ALEXANDER, 1998).

O ácido araquidônico (AA) dá origem tanto à PGE2 como ao LTB4, respectivamente através das vias cicloxigenase e 5-lipoxigenase. O EPA, um ácido graxo da série ômega-3 corresponde ao AA, pode inibir o metabolismo do mesmo de uma forma competitiva, pelas vias enzimáticas já citadas e assim suprimir a produção destes mediadores inflamatórios (ALEXANDER, 1998). O EPA é um substrato em potencial para a cicloxigenase produzir PGE3, que apesar de também possuir atividade inflamatória, sua síntese ocorre com baixa ou nenhuma eficiência. O EPA também é um substrato para a 5-lipooxigenase e pode levar à formação de LTB5, que possui ação inflamatória muito menor que o LTB4 (STENSON et al.,

1992; JAMES et al., 2000). Além disso, também pode reprimir a produção do TNF-alfa e IL1-beta, atuando como coadjuvante no tratamento da artrite reumatóide e psoríase (JAMES et al., 2000).

Os cientistas observaram uma incidência curiosamente baixa de doenças cardiovasculares entre os esquimós da Groenlândia, apesar de sua alimentação conter alto teor de gordura. O motivo seria sua alimentação constituída de peixes ricos em ácidos graxos ômega-3. Este foi o ponto de partida para maiores estudos sobre a importância do ômega-3 para a saúde humana. O ômega-3 é um suplemento alimentar indicado na prevenção primária e secundária da aterosclerose e da doença coronária (SPECHER, 1981; SIMOPOULOS, 2002).

Entre os ácidos graxos, o ômega-3 (ácido graxo poliinsaturado) é o que possui a mais potente atividade imunomoduladora e entre os ácidos graxos poliinsaturados - ômega-3, o ácido eicosapentanoico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA) são mais potentes, biologicamente, que o ácido alfa-linoléico (LA – da família ω -6). Alguns dos efeitos do ômega-3 são provocados através da modulação da quantidade e tipos de eicosanóides produzidos como já referidos, e outros efeitos são produzidos por mecanismos eicosanóides-independentes, incluindo ações em mecanismos intracelulares que sinalizam caminhos, atividade em fatores de transcrição e expressão gênica (SIMOPOULOS, 2002). Ao ser submetido a esforços intensos, o organismo, tanto dos ratos como dos homens, produz naturalmente uma série de substâncias e compostos químicos e bioquímicos, relacionados às lesões, como prostaglandinas, tromboxanos e algumas enzimas. São substâncias mediadoras de processos inflamatórios, de estrutura semelhante aos ácidos graxos poliinsaturados ômega-3. A diferença é que os ômega-3 não estimulam processos inflamatórios. Quando o atleta adota uma suplementação dietética, portanto, o ômega-3 compete com os outros compostos na síntese bioquímica, mas sem produzir as lesões (SPECHER, 1981; SIMOPOULOS, 2002).

Diante do exposto, vê-se que é inquestionável a importância do conhecimento a respeito deste complexo processo que envolve a resposta metabólica e o estresse oxidativo no trauma e na sepse. Apesar dos recentes avanços no entendimento da fisiopatologia desta resposta, na grande melhoria tecnológica e científica no suporte artificial das funções orgânicas, pouco se tem avançado, de forma concreta, no sentido de diminuir a morbimortalidade decorrente destas agressões. As

investigações experimentais e clínicas sobre o uso de agentes que possam interferir na evolução deste processo é muito rudimentar. Apesar da escassez de estudos clínicos sobre os efeitos de antioxidantes na sepse, evidências sugerindo um papel importante das espécies reativas de oxigênio na sua patogênese e em suas complicações secundárias, como a SARA, justificariam mais estudos sobre a eficácia destas substâncias. Desta forma, destaca-se a importância de mais estudos experimentais e clínicos utilizando nutrientes isolados em doses farmacológicas (nutracêuticas), no sentido de evidenciar e caracterizar novos nutrientes que exerçam ação modificadora da resposta biológica do hospedeiro frente ao trauma e à sepse.

2 OBJETIVO

Estudar os efeitos da L-alanil-glutamina e dos ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3 sobre a resposta metabólica e o estresse oxidativo em ratos Wistar submetidos ao trauma operatório e à sepse.

3 MÉTODO

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo prospectivo, controlado e comparativo entre diferentes grupos de ratos Wistar submetidos ao estado de sepse. Os grupos testes sofrem intervenção através da infusão EV de L-alanil-glutamina e dos óleos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3. Essa intervenção objetiva avaliar os efeitos destas substâncias sobre a resposta metabólica e o estresse oxidativo nestes animais submetidos ao trauma cirúrgico e ao estado séptico.

3.2 OS ANIMAIS

Foram utilizados cento e cinquenta ratos machos da linhagem wistar, adultos jovens, pesando entre 350 e 450 gramas, procedentes do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará. Os animais foram albergados no biotério anexo do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina (UFC) em gaiolas de em torno de 250 cm² de área livre e mantidos em ciclo circadiano de claro/escuro, com 12 horas de luz, com baixa luminosidade, e 12 horas de escuridão, antes e após os procedimentos cirúrgicos. A temperatura ambiente foi mantida entre 18 e 27 °C. A umidade relativa entre 40 e 70%. Os animais tiveram livre acesso à água e à ração própria para a espécie. A alimentação balanceada era composta de 4% de lipídios, 21% de proteína e 52% de carboidrato. O restante da dieta era composta de resíduos não digeríveis. A pesquisa foi realizada de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal obedecendo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal da Universidade Federal do Ceará (CEPA) (ANEXO A).

3.3 AS DROGAS DO ESTUDO

3.3.1 Solução fisiológica 0,9%

Composição por 100ml:

Cloreto de sódio	0,90g
Água purificada q.s.p.	100ml

3.3.2 Dipeptiven® – N(2)-L-alanil-glutamina

Forma farmacêutica: Solução de N(2)-L-alanil-glutamina para administração endovenosa.

Apresentação: Dipeptiven® - Frasco de vidro com 100ml

Composição em 100ml:

N(2)-L-alanil-glutamina (8,20g L-alanina; 13,46g L-glutamina)	20g
Água para injeção q.s.p.	100ml

3.3.3 Lipovenos® PRL (Óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo – ω -6)

Forma farmacêutica: Emulsão lipídica para administração endovenosa

Apresentação: Lipovenos® 10% PRL – Frasco de vidro com 100ml

Composição em 1000ml:

Óleo de soja purificado	100g/l
Glicerol	25g/l
Lecitina de ovo	6g/l
Oleato de sódio	0,15 g/l
Água injetável q.s.p.	1000ml
Conteúdo energético kJ/l	1080kcal/l
pH	6,5 – 8,7
Osmolaridade	272mOsm/l

3.3.4 Omegaven® (ω -3)

Forma farmacêutica: Emulsão de óleo de peixe refinado para infusão
(10g/100ml)

Composição em 100ml:

Ácido eicosapentanóico (EPA)	1,25 – 2,82g
Ácido docosahexanóico (DHA)	1,44 – 3,09g
Ácido mirístico	0,1 – 0,6g
Ácido palmítico	0,25 – 1,0g
Ácido palmitoléico	0,3 – 0,9g
Ácido esteárico	0,05 – 0,2g
Ácido oléico	0,6 – 1,3g
Ácido linoléico	0,1 – 0,7g
Ácido linolênico	≤ 0,2g
Ácido octadecatetranóico	0,05 – 0,4g
Ácido eicosanóico	0,05 – 0,3g
Ácido aracdônico	0,1 – 0,4g
Ácido docosaenóico	≤ 0,15g
Ácido docosapentaenóico	0,15 - 0,45g
dl- α -tocoferol	0,015 – 0,029g
glicerol	2,5g
Fosfatídio purificado de ovo	1,2g
Total de energia	470kJ/100ml = 112kcal/100ml
Valor de pH	7,5 – 8,7
Titulação de acidez	< 1mmol HCl/l
Osmolalidade	308 – 376mosm/kg
Osmolaridade	273 mOsm/l

3.4 DISTRIBUIÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS DO ESTUDO

Os 150 ratos foram distribuídos em 9 grupos denominados de G1 a G6.

O grupo G1 foi composto de 06 animais e os demais grupos, de G5 a G6, foram compostos de 18 animais, como dispostos no quadro 1.

O grupo controle (G1) foi submetido somente à anestesia para coleta de sangue toral. A partir do qual foram dosados os níveis séricos das substâncias em estudo (Gl, lac, pir, ac-ac e 3-OH-but).

Os grupos G5 a G6 foram submetidos à administração endovenosa de solução salina 0,9% e das drogas testes ω -6 e ω -3, conforme distribuição predeterminada, nos seguintes tempos: 03 dias antes da intervenção cirúrgica (-3d), 02 dias antes da intervenção cirúrgica (-2d), 01 dia antes da intervenção cirúrgica (-1d) e 30 minutos antes da intervenção cirúrgica (0d) (Quadro 1).

As intervenções cirúrgicas consistiram em laparotomias e manipulações intestinais com o objetivo de induzir ou não ao estado séptico.

Quatro grupos foram submetidos a trauma operatório – Laparotomia associada à ligadura do mesocecocolo - (G2, G4, G6 e G8). O grupo G2 foi tratado com solução fisiológica 0,9% em volumes equivalentes aos das drogas testes. O grupo G4 foi tratado com L-alanil-glutamina, na dose de 0,75mg/Kg de peso corporal, por via endovenosa. O grupo G6 foi tratado com óleo poliinsaturado ômega-6 (ω -6), na dose de 0,2g/Kg de peso corporal, por via endovenosa. O grupo G8 foi tratado com óleo poliinsaturado ômega-3 (ω -3), na dose de 0,2g/Kg de peso corporal, por via endovenosa.

Outros quatro grupos foram submetidos ao estado de sepse – Laparotomia associada à ligadura e punção do ceco - (G3, G5, G7 e G9). O grupo G3 foi tratado com solução fisiológica 0,9% em volumes equivalentes aos das drogas testes. O grupo G5 foi tratado com L-alanil-glutamina, na dose de 0,75mg/Kg de peso corporal, por via endovenosa. O grupo G7 foi tratado com óleo poliinsaturado ômega-6 (ω -6), na dose de 0,2g/Kg de peso corporal, por via endovenosa. O grupo G9 foi tratado com óleo poliinsaturado ômega-3 (ω -3), na dose de 0,2g/Kg de peso corporal, por via endovenosa.

Foram analisados os efeitos do dipeptídeo L-alanil-glutamina e dos óleos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3 sobre as concentrações de substratos

relacionados com a resposta metabólica (Piruvato, lactato, glicose e corpos cetônicos – acetoacetato e 3-hidroxiacetato), bem como sobre as concentrações de enzimas relacionadas ao estresse oxidativo (glutathione e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico – TBARS).

Estas análises levaram em consideração seis situações diferentes às quais foram submetidos e comparados entre si os 09 grupos de animais deste estudo. São elas:

1. Os efeitos metabólicos do trauma operatório.
2. Os efeitos metabólicos e oxidativos da sepse.
3. Os efeitos metabólicos e oxidativos da oferta endovenosa de L-alanil-glutamina sobre o trauma operatório.
4. Os efeitos metabólicos e oxidativos da oferta endovenosa de L-alanil-glutamina sobre a sepse.
5. Os efeitos metabólicos e oxidativos da oferta endovenosa dos óleos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3, individualmente, sobre o trauma operatório.
6. Os efeitos metabólicos e oxidativos da oferta endovenosa dos óleos poliinsaturados ômega-6 e ômega-3, individualmente, sobre a sepse.

Os efeitos metabólicos do trauma foram avaliados comparando-se o grupo G1(submetido à anestesia) com o grupo G2 (submetido à anestesia associada ao trauma operatório - laparotomia).

Os efeitos metabólicos e oxidativos da sepse foram avaliados comparando-se o grupo G2 (submetido ao trauma operatório – laparotomia) com o grupo G3 (submetido ao trauma operatório associado à sepse – punção do ceco). Ambos os grupos tratados com solução salina.

Os efeitos da L-alanil-glutamina sobre a resposta metabólica e oxidativa no trauma foram avaliados comparando-se o grupo G2 (submetido ao trauma operatório – laparotomia e tratado com solução salina) com o grupo G4 (submetido ao trauma operatório – laparotomia e tratado com L-alanil-glutamina).

Os efeitos da L-alanil-glutamina sobre a resposta metabólica e oxidativa na sepse foram avaliados comparando-se o grupo G3 (submetido ao trauma operatório – laparotomia associado à punção do ceco e tratado com solução salina) com o grupo G5 (submetido ao trauma operatório – laparotomia associado à punção do ceco e tratado com L-alanil-glutamina).

Os efeitos do ω -6 e do ω -3 sobre a resposta metabólica e oxidativa no trauma foram avaliados comparando-se os grupos G2 (submetido ao trauma operatório – laparotomia e tratado com solução fisiológica 0,9%), o grupo G6 (submetido ao trauma operatório – laparotomia e tratado com o óleo poliinsaturado ω -6) e o grupo G8 (submetido ao trauma operatório – laparotomia e tratado com o óleo poliinsaturado ω -3).

Os efeitos do ω -6 e do ω -3 sobre a resposta metabólica e oxidativa na sepse foram avaliados comparando-se os grupos G3 (submetido ao trauma operatório – laparotomia associado à punção do ceco e tratado com solução fisiológica 0,9%), o grupo G7 (submetido ao trauma operatório – laparotomia associado à punção do ceco e tratado com o óleo poliinsaturado ω -6) e o grupo G9 (submetido ao trauma operatório – laparotomia associado à punção do ceco e tratado com o óleo poliinsaturado ω -3).

Depois de submetido ao procedimento cirúrgico cada grupo foi subdividido em 3 subgrupos de 6 animais cada e novamente manipulados em três tempos distintos: 12 horas (T1), 24 horas (T2) e 48 horas após o procedimento cirúrgico (T3). Em cada um destes tempos, sob efeito anestésico, os animais foram submetidos à coleta de sangue total e de tecidos (músculo estriado e fígado) para análise das substâncias em estudo (Glicose, lactato, piruvato, aceto-acetato, 3-OH-butirato, GSH, TBARS).

O quadro 1 resume o protocolo adotado.

QUADRO 1 – Distribuição dos grupos e procedimentos do estudo

Gr.	N	Droga tilizada	Tempo do Tto.	Procedimento executado	Material coletado	Substâncias dosadas	Tempos de coletas de material		
							T1	T2	T3
1	6	Controle	-	Anestesia	Sangue	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but.	T0		
2	18	Trauma + SF 0,9% (EV) 10ml/Kg	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
3	18	Sepsi + SF 0,9% (EV) 10ml/kg	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia Punção cecal	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
4	18	Trauma + L-ala-gln 0,75g/kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
5	18	Sepsi + L-ala-gln 0,75g/kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia Punção cecal	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
6	18	Trauma + ômega-6 0,2g/Kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
7	18	Sepsi + ômega-6 0,2g/Kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia Punção cecal	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
8	18	Trauma + ômega-3 0,2g/Kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
9	18	Sepsi + ômega-3 0,2g/Kg (EV)	-3d; 2d; -1d; 0d	Laparotomia Punção cecal	Sangue e tecidos	Pir, Lac, Gl, ac-ac, 3-OH-but, GSH, T-BARS	T1 12h	T2 24h	T3 48h
T	150								

3.5 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO

Os animais foram submetidos à anestesia geral inalatória com éter dietílico, sob capânula, para a realização dos procedimentos cirúrgicos. Obtido o nível anestésico adequado, o animal foi retirado do reservatório e colocado na mesa operatória, em decúbito dorsal. A profundidade anestésica foi avaliada por parâmetros clínicos, como as frequências respiratória e cardíaca, arritmias, movimentos das narinas ou outros grupos musculares

3.6 TÉCNICAS OPERATÓRIAS

3.6.1 Punção e infusão endovenosa das substâncias testes e controles

Sob efeito anestésico adequado os animais foram submetidos a exposição das veias femorais das patas traseiras esquerda e direita de forma alternada a cada 24 horas para 04 punções seguidas para infusões da droga em estudo correspondente ao grupo específico (FIGURA 1). A exposição da veia foi feita através de pequena incisão na pele e tecido subcutâneo, longitudinal na face medial da coxa. Após a exposição do vaso foi realizada punção com um escalpe pediátrico nº. 27. Em cada punção nos tempos -3d, -2d, -1d e 0d, foram infundidas as drogas testes do estudo e solução salina, dependendo do grupo em que o animal fez parte (Solução fisiológica 0,9%, L-alanil-glutamina, ômega-3 e ômega-6). Após o procedimento do tempo 0d o animal foi submetido a laparotomia para realização da fase seguinte do estudo que foi a manipulação do ceco para ligadura do seu meso (grupos G4, G2, G8 e G6) ou ligadura e punção cecal (grupos G5, G3, G9 e G7).



FIGURA 1 – Procedimento de punção venosa periférica na pata traseira do rato

3.6.2 Laparotomia – Grupo controle

Este procedimento foi constituído da abertura da cavidade abdominal através de incisão mediana de 3 centímetros de extensão, manipulação do ceco e interrupção de seu suprimento vascular, através da ligadura do mesoceco. Após isto, os órgãos foram imediatamente recolocados no interior da cavidade abdominal que foi fechada por sutura em dois planos com fio de algodão 3-0. Todo o procedimento foi realizado com técnicas de antissepsia e assepsia adequadas (FIGURA 2).

3.6.3 Laparotomia, ligadura e punção do ceco – indução de peritonite e sepse

Utilizando-se de técnicas de antissepsia e assepsia os ratos foram submetidos, após anestesiados, à laparotomia através de incisão mediana, longitudinal de 3 centímetros de extensão. Após adequada manipulação, com ordenhamento do conteúdo fecal em direção distal, mobilização e isolamento, o ceco teve seu meso dissecado, ligado e seccionado, dessa forma, interrompendo a irrigação sanguínea para o seguimento distal do órgão. Procedeu-se, em seguida, à ligadura do ceco, circunferencialmente, com fio de algodão 3-0 e punção com agulha de calibre G21 em sua superfície anti-mesocólica (FIGURAS 3 e 4). As vísceras

foram reposicionadas no interior da cavidade abdominal e esta novamente fechada, com sutura em dois planos utilizando-se de fio de algodão 3-0. Com este procedimento, os animais foram induzidos a desenvolverem peritonite difusa seguida de sepse. Inúmeros modelos experimentais em animais de laboratório têm sido desenvolvidos com o objetivo de se produzir peritonite polimicrobiana que se assemelhe, ao máximo, a que ocorre frequentemente no homem. Esses modelos representam um importante papel na elucidação de mecanismos patogênicos, de defesas sistêmicas e locais e de terapia antimicrobiana. O modelo adotado neste trabalho foi proposto por Wichterman et al. (1980) e usado em vários outros estudos (VASCONCELOS et al., 1987; VASCONCELOS et al., 1989).



FIGURA 2 – Ligadura do mesoceco durante o procedimento laparotômico no rato

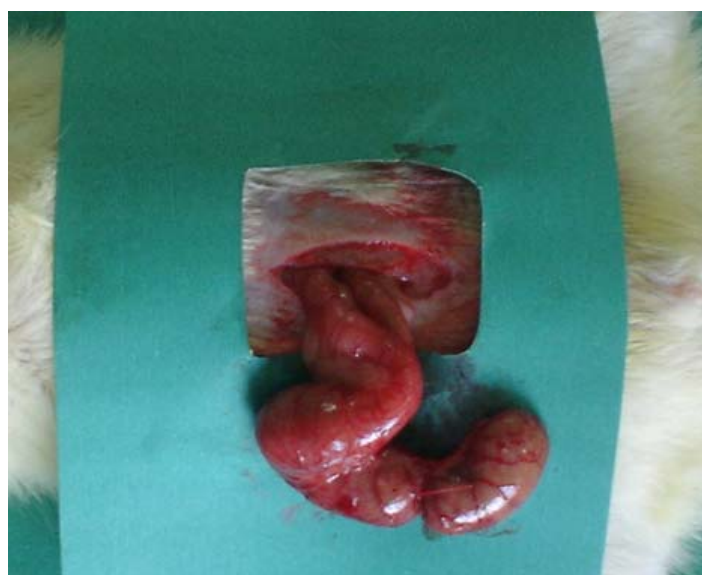


FIGURA 3 – Procedimento operatório no rato laparotomizado submetido à ligadura do ceco

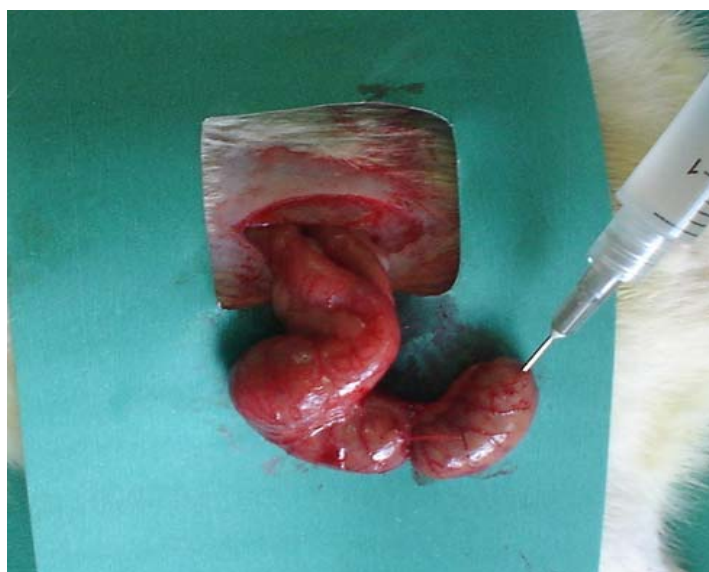


FIGURA 4 – Procedimento operatório no rato laparotomizado submetido à punção do ceco

3.7 COLETA DO MATERIAL PARA ANÁLISE

Amostras de sangue e de tecidos (músculo estriado e fígado) foram coletadas nos tempos T1, T2 e T3, ou seja, 12, 24 e 48 horas, respectivamente, após a indução do quadro séptico (laparotomia, ligadura do ceco e punção do órgão), bem como nos grupos controles (laparotomia e ligadura do meso-ceco). Após o procedimento, ainda sob efeito anestésico adequado, os animais foram sacrificados.

3.7.1 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi feita por punção da veia cava, utilizando-se de um escalpe nº 19. Foram coletados 3ml de sangue de cada animal. Logo depois da coleta, o sangue foi colocado em tubos de ensaios, com capacidade para 10ml, contendo 5ml de ácido perclórico 0,75M e imerso em gelo no interior de um recipiente de isopor. A imersão neste ácido provoca inativação e precipitação rápida das proteínas para que possam ser removidas por centrifugação a 2000 rpm por 10 minutos. Após a centrifugação desprezou-se o precipitado e colocou-se o

sobrenadante (extrato ácido) em tubos de ensaio de vidro de 10ml, previamente pesados. Os tubos foram novamente pesados. Obteve-se desta maneira um volume ácido. A seguir, 2 gotas de um indicador de pH universal foram adicionadas ao volume ácido juntamente com uma solução de hidróxido de potássio a 20% até que o pH ficasse entre 7,0 e 8,0. Os tubos foram então repesados e centrifugados a 2000 rpm durante 10 minutos. Novamente se transferiu para outro tubo de ensaio o sobrenadante, agora extrato neutro, que foi utilizado para análise dos metabólitos por método espectrofotométrico. As dosagens do piruvato e do acetoacetato foram feitas logo após a neutralização, enquanto que os outros metabólitos foram determinados dentro de, no máximo, duas semanas. Neste intervalo de tempo, as amostras foram congeladas e mantidas a -20°C.

3.7.2 Coleta de tecidos

De cada grupo, exceto do grupo G1, foram retirados fragmentos de tecidos muscular (musculatura estriada posterior da coxa) e hepático (lobo esquerdo) de aproximadamente 1,0cm³ de volume. Os fragmentos de tecidos, imediatamente após retirados foram prensados e mergulhados em nitrogênio líquido a cerca de -190 °C. Esta técnica baixa a temperatura tissular a aproximadamente -80°C em um tempo inferior a 0,1 segundo. O tecido foi então triturado e transformado em pó com auxílio de gral e pistilo, sempre acrescentando nitrogênio líquido para manter o tecido congelado (WILLIAMSON, et al., 1967). Da mesma maneira como feito com o sangue, cada amostra de tecido em forma de pó foi colocada em tubos de ensaio, com capacidade para 10ml, contendo 5ml de ácido perclórico 0,75M e imerso em gelo no interior de um recipiente de isopor e centrifugado a 2000 rpm por 10 minutos. Seguiu-se os mesmos passos como feito com o sangue, até a análise dos metabólitos por espectrofotometria.

3.8 PRINCÍPIOS BÁSICOS DE ANÁLISE ENZIMÁTICA

Um ensaio enzimático para determinação de substratos metabólicos é baseado no princípio de uma reação enzimática específica em que a participação do substrato é completada com a redução de $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ ou oxidação de NADH/NADPH . Os nucleotídeos purina (NAD^+ , NADP^+) absorvem luz a 260nm, e, no estado reduzido (NADH , NADPH), têm uma absorção adicional de no máximo 340nm. Portanto, através de medida de densidade óptica a 340nm, a conversão enzimática do substrato pode ser acompanhada, diretamente, em uma cubeta no espectrofotômetro. Independentemente se NAD^+ aceita H^+ ou se NADH doa H^+ , a densidade óptica aumenta ou diminui em 6,22 unidades com a produção ou consumo de 01 micromol de NADH/NADPH .

Sabendo-se que em uma reação enzimática específica, um micromol de substrato reage com um micromol de $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ (ou NADH/NADPH), a mudança na densidade óptica refletirá, rigorosamente, a quantidade de substrato consumida pela reação. Sendo as condições do ensaio ótimas, a conversão do substrato é praticamente completa e a diferença da densidade óptica pode ser usada para calcular a concentração do substrato no sangue, multiplicando-se por um fator de diluição apropriado.

A especificidade de um ensaio enzimático depende da pureza da enzima, enquanto a precisão depende da realização do ensaio em condições ideais. A sensibilidade do ensaio enzimático é limitada pelo fato de que a conversão de $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ em NADH/NADPH ou vice-versa deve ocorrer para produzir uma mudança mensurável na densidade óptica (BERGMEYER,1963).

3.9 DETERMINAÇÃO DOS INDICADORES DA ATIVIDADE METABÓLICA

A atividade metabólica foi determinada a partir da avaliação de metabólitos do sangue e dos tecidos muscular e hepático, bem como, da avaliação da intensidade do estresse oxidativo determinada por métodos de ensaios enzimáticos. Foram avaliados neste estudo a D-glicose (principal fonte energética utilizada na resposta

metabólica ao trauma - a glicose parece ocupar o papel central de todo o metabolismo corporal), o lactato, o piruvato, precursores da gliconeogênese, o aceto-acetato e o 3-hidroxiacetato (corpos cetônicos de grande importância fisiológica), as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) como medida da peroxidação lipídica e a glutatona (GSH), antioxidante. As concentrações dos metabólitos foram calculadas em $\mu\text{mol/g}$ de tecido fresco e em $\mu\text{mol/ml}$ de sangue.

3.10 AVALIAÇÃO DA PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA PELA REAÇÃO COM ÁCIDO TIOBARBITÚRICO

O teste com o ácido tiobarbitúrico (“TBA”) foi introduzido por Kwon e Watts (1964) e ainda é um dos métodos mais utilizados para medida da peroxidação lipídica.

A técnica tem por objetivo quantificar o dialdeído malônico (“MDA”) formado na peroxidação lipídica. O “MDA” é capaz de reagir, sob aquecimento em meio ácido, com o ácido tiobarbitúrico (“TBA”) originando composto de cor rosa. Esse composto, quando extraído da solução por um solvente orgânico (n-butanol), tem sua concentração determinada e expressa como substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Esta técnica é de fácil execução, baixo custo e pode ser empregada para determinação das “TBARS” em diferentes materiais biológicos, especialmente em tecidos (UCHIYAMA e MIHUARA, 1978; OKHAWA, 1979).

3.11 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos estão expressos como média \pm E.P.M. (Erro Padrão da Média) acompanhada pelo número n de observações. A significância estatística foi calculada usando-se testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis/Dann). O nível de significância foi de 95% ($p < 0,05$). Foi utilizado o soft GrathPAD-Prism versão 4.0.

4 RESULTADOS

4.1 ACHADOS INTRACAVITÁRIOS APÓS AS INTERVENÇÕES PROPOSTAS NO ESTUDO

Os achados das alterações intraabdominais decorrentes do trauma operatório e da indução da peritonite estão mostrados nas FIGURAS 5, 6, 7 e 8.



FIGURA 5 – Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido à ligadura do mesoceco – Indução do trauma

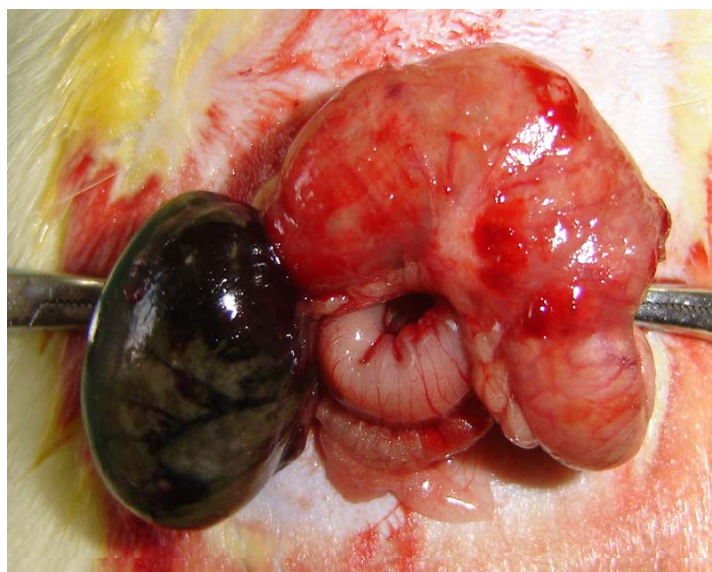


FIGURA 6 – Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido à ligadura e punção do ceco, 12 horas após a indução da sepse

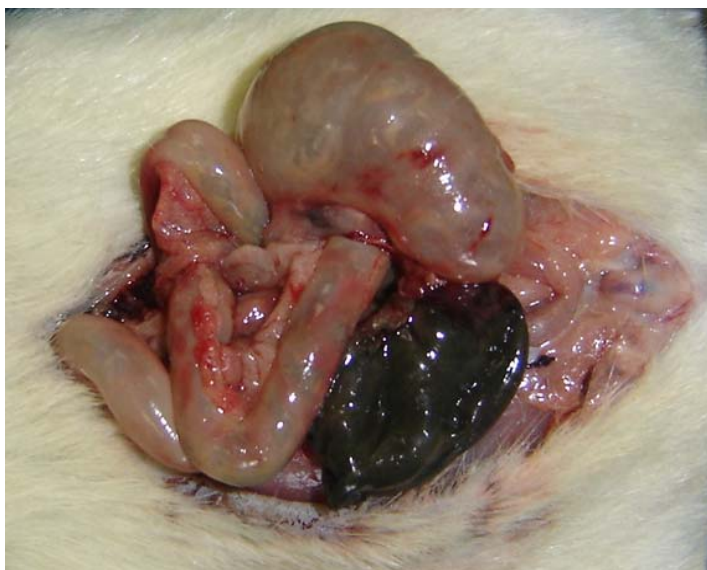


FIGURA 7 – Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido à ligadura e punção do ceco 24 horas após indução da sepse



FIGURA 8 – Aspecto da cavidade peritoneal após relaparotomia no rato submetido à ligadura e punção do ceco 48 horas após indução da sepse

4.2 EFEITO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA

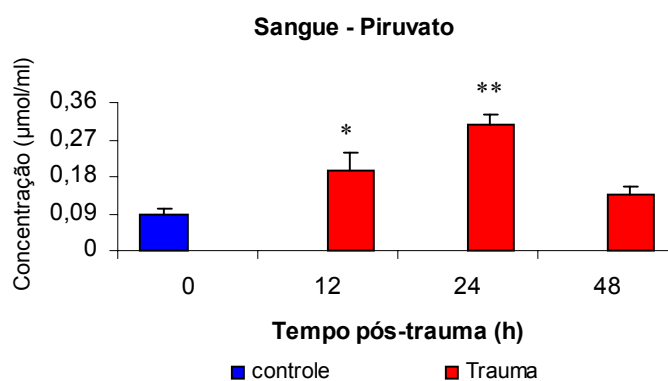
TABELA 1 - Concentrações médias de piruvato, lactato e glicose sangüíneos ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório (G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero

		0h	12h	24h	48h
Piruvato	Controle	0,088 \pm 0,015			
	Trauma		0,196 \pm 0,042*	0,308 \pm 0,021**	0,137 \pm 0,020
Lactato	Controle	0,803 \pm 0,106			
	Trauma		1,800 \pm 0,130*	3,180 \pm 0,397**	1,580 \pm 0,255
Glicose	Controle	1,677 \pm 0,419			
	Trauma		3,230 \pm 0,475*	4,370 \pm 0,284**	1,660 \pm 0,499

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de comparações Múltiplas de Dunnett

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle; ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

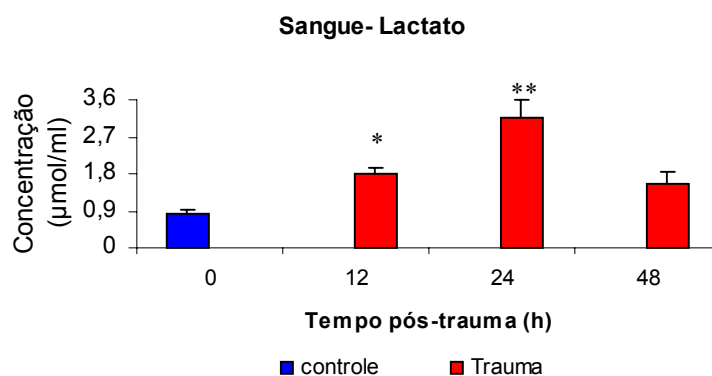


Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 9 - Concentrações médias de piruvato ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório (G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero

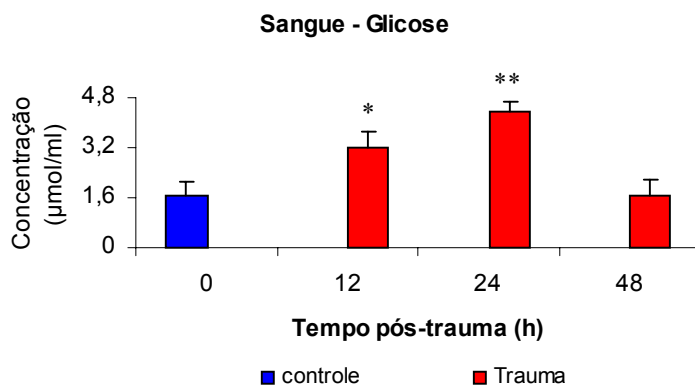


Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 10 - Concentrações médias de lactato ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório (G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero



Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de comparações Múltiplas de Dunnett

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 11 - Concentrações médias de glicose ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório(G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero

TABELA 2 - Concentrações médias de acetoacetato, 3-hidroxiacetato e corpos cetônicos sangüíneos ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório(G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero

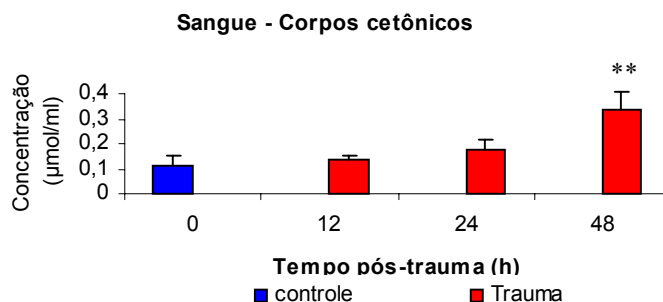
		0h	12h	24h	48h
AC-AC	Controle	0,027 \pm 0,008			
	Trauma		0,077 \pm 0,012	0,077 \pm 0,025	0,139 \pm 0,045*
3-OH-but.	Controle	0,089 \pm 0,031			
	Trauma		0,077 \pm 0,011	0,101 \pm 0,019	0,201 \pm 0,027**
C.Ceton.	Controle	0,116 \pm 0,038			
	Trauma		0,134 \pm 0,018	0,178 \pm 0,040	0,340 \pm 0,066**

AC-AC: Acetoacetato; **3-OH-but.:** 3-hidroxiacetato; **C. Ceton.:** Corpos cetônicos

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 12 - Concentrações médias de corpos cetônicos sangüíneos ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo submetido ao trauma operatório(G2), nos três tempos do estudo e no grupo controle(G1) – submetido à coleta de sangue periférico no tempo zero

METABÓLITO	SANGUE		
	12h	24h	48h
PIRUVATO	↑	↑	—
LACTATO	↑	↑	—
GLICOSE	↑	↑	—
AC-AC	—	—	↑
3-OH-BUTIRATO	—	—	↑
C. CETÔNICOS	—	—	↑

QUADRO 2 - Efeitos metabólicos do trauma operatório no grupo G2, comparados com o controle G1, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo

4.3 EFEITO SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA

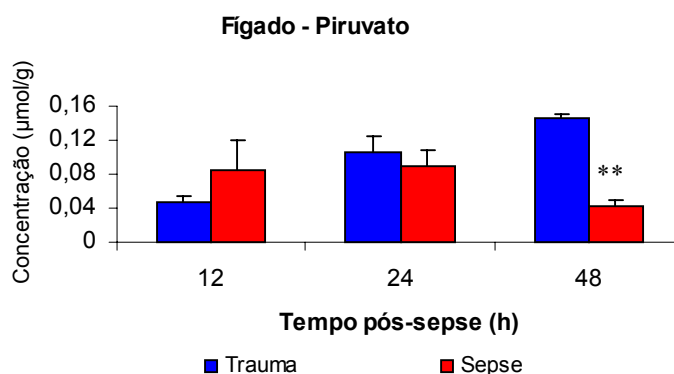
TABELA 3 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

PIRUVATO		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,048 \pm 0,007	0,107 \pm 0,018	0,146 \pm 0,004
	Sepse	0,085 \pm 0,034	0,089 \pm 0,020	0,042 \pm 0,008**
Sangue	Trauma	0,196 \pm 0,042	0,308 \pm 0,021	0,137 \pm 0,020
	Sepse	0,071 \pm 0,018**	0,074 \pm 0,016**	0,058 \pm 0,015**
Músculo	Trauma	0,015 \pm 0,003	0,048 \pm 0,020	0,043 \pm 0,009
	Sepse	0,065 \pm 0,009**	0,079 \pm 0,015	0,021 \pm 0,006*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

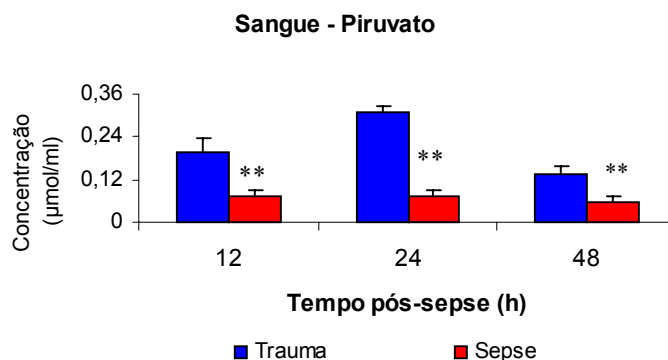
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

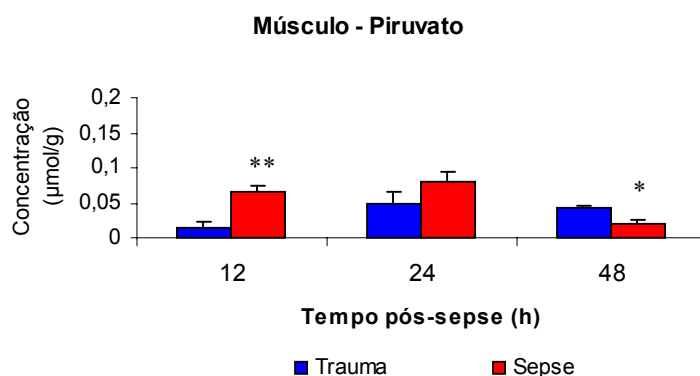
FIGURA 13 - Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 14 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 15 - Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

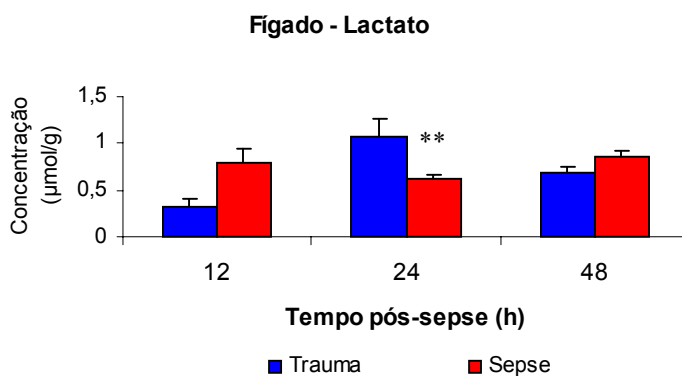
TABELA 4 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

LACTATO		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,332 ± 0,070	1,062 ± 0,194	0,692 ± 0,057
	Sepsis	0,788 ± 0,157	0,618 ± 0,040**	0,851 ± 0,080
Sangue	Trauma	1,803 ± 0,130	3,177 ± 0,397	1,579 ± 0,255
	Sepsis	3,035 ± 0,306*	1,066 ± 0,184**	1,053 ± 0,304
Músculo	Trauma	0,530 ± 0,065	0,626 ± 0,093	1,630 ± 0,325
	Sepsis	1,856 ± 0,509	0,534 ± 0,116	0,897 ± 0,091

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

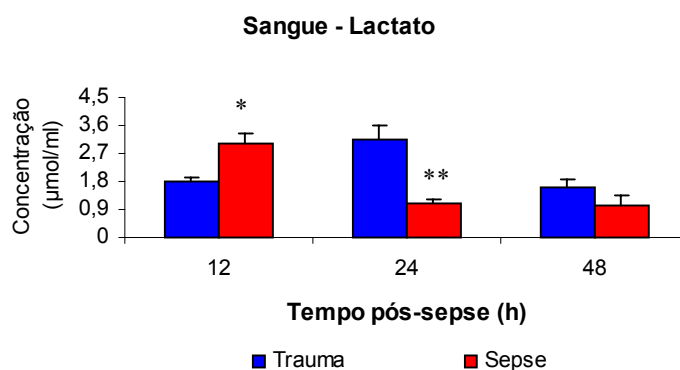
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

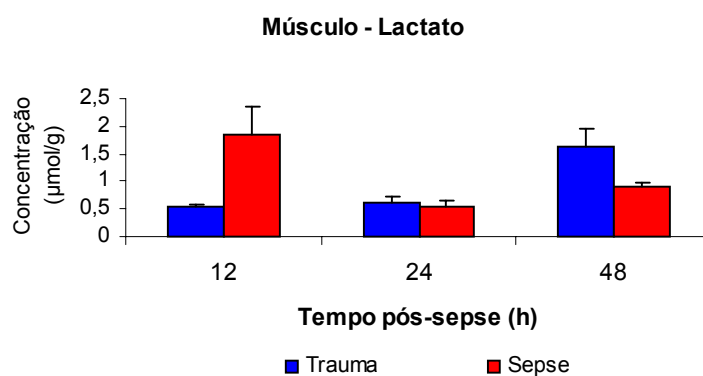
FIGURA 16 - Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 17 - Concentrações médias de lactato no sangue (µmol/ml) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

FIGURA 18 - Concentrações médias de lactato no músculo (µmol/g) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina

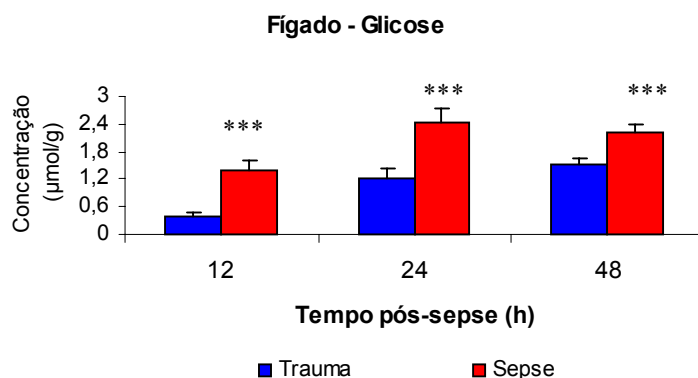
TABELA 5 - Concentrações médias de glicose no sangue(µmol/ml) e nos tecidos(µmol/g) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina

GLICOSE		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,377 ± 0,122	1,325 ± 0,189	1,534 ± 0,124
	Sepsis	1,395 ± 0,217**	2,442 ± 0,293**	2,223 ± 0,187**
Sangue	Trauma	3,231 ± 0,475	4,372 ± 0,284	1,658 ± 0,499
	Sepsis	3,556 ± 0,383	2,207 ± 0,293**	1,425 ± 0,335
Músculo	Trauma	0,161 ± 0,038	0,343 ± 0,096	0,895 ± 0,059
	Sepsis	1,270 ± 0,285**	0,939 ± 0,215*	0,434 ± 0,038**

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

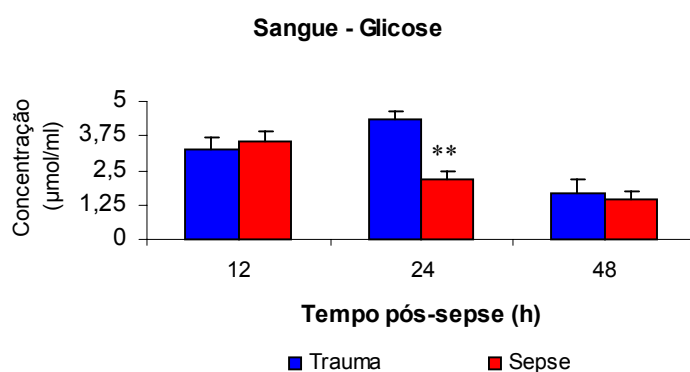
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle



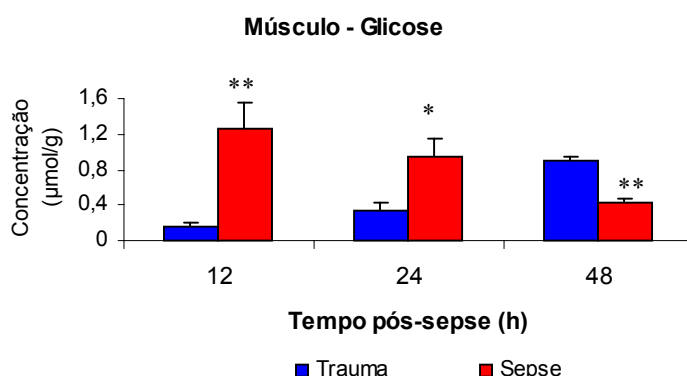
Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 19 - Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 20 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos
 * $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 21 - Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepsis – Ambos tratados com solução salina

TABELA 6 - Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G-2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G-3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

ACETOACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,072 \pm 0,017	0,046 \pm 0,011	0,128 \pm 0,014
	Sepse	0,100 \pm 0,017	0,103 \pm 0,010**	0,044 \pm 0,008**
Sangue	Trauma	0,077 \pm 0,012	0,077 \pm 0,025	0,139 \pm 0,045
	Sepse	0,096 \pm 0,015	0,109 \pm 0,020	0,031 \pm 0,007*
Músculo	Trauma	0,019 \pm 0,004	0,044 \pm 0,011	0,195 \pm 0,033
	Sepse	0,091 \pm 0,015**	0,063 \pm 0,016	0,044 \pm 0,005**

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 7 - Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

3-OH-BUTIRATO		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,029 \pm 0,013	0,050 \pm 0,008	0,131 \pm 0,033
	Sepse	0,089 \pm 0,009*	0,119 \pm 0,016**	0,030 \pm 0,003**
Sangue	Trauma	0,077 \pm 0,012	0,101 \pm 0,019	0,201 \pm 0,027
	Sepse	0,124 \pm 0,023	0,081 \pm 0,013	0,090 \pm 0,016*
Músculo	Trauma	0,026 \pm 0,003	0,088 \pm 0,017	0,092 \pm 0,016
	Sepse	0,086 \pm 0,018*	0,074 \pm 0,009	0,038 \pm 0,006*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 8 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

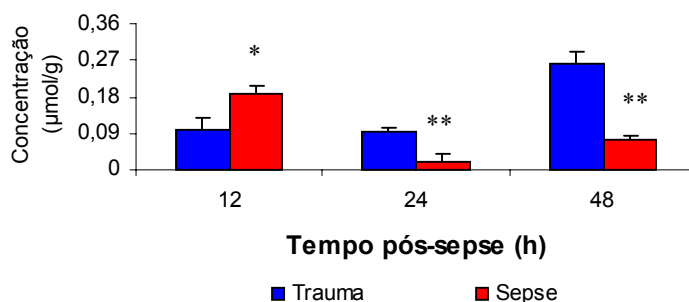
C. CETÔNICOS		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	0,101 \pm 0,028	0,096 \pm 0,009	0,259 \pm 0,033
	Sepse	0,189 \pm 0,017*	0,021 \pm 0,017**	0,074 \pm 0,009**
Sangue	Trauma	0,134 \pm 0,018	0,178 \pm 0,040	0,340 \pm 0,066
	Sepse	0,237 \pm 0,037*	0,190 \pm 0,027	0,121 \pm 0,023*
Músculo	Trauma	0,044 \pm 0,005	0,132 \pm 0,025	0,287 \pm 0,038
	Sepse	0,178 \pm 0,017**	0,136 \pm 0,020	0,082 \pm 0,011**

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

Figado - Corpos cetônicos

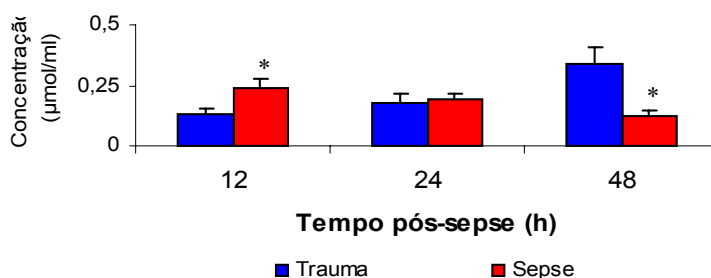


Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 22 - Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

Sangue - Corpos cetônicos

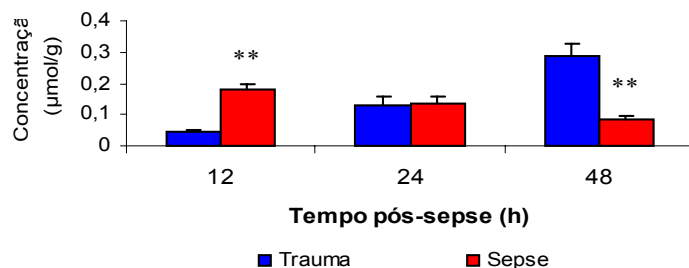


Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 23 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

Músculo - Corpos cetônicos



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 24 - Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	—	—	↓	↓	↓	↓	↑	—	↓
LACTATO	—	↓	—	↑	↓	—	—	—	—
GLICOSE	↑	↑	↑	—	↓	—	↑	↑	↓
AC-AC	—	↑	↓	—	—	↓	↑	—	↓
3-OH-BUTIRATO	↑	↑	↓	—	—	↓	↑	—	↓
C. CETÔNICOS	↑	↓	↓	↑	—	↓	↑	—	↓

QUADRO 3 – Efeitos metabólicos da sepse no grupo G3, comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo

4.4 EFEITO SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO

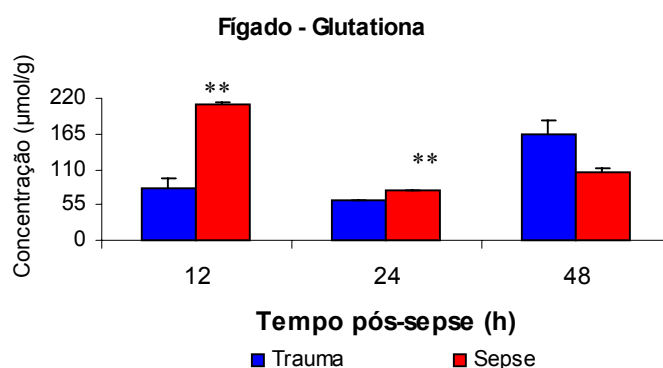
TABELA 9 - Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

GLUTATIONA		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	81,83 \pm 14,25	60,88 \pm 1,67	165,70 \pm 20,26
	Sepse	210,50 \pm 2,21**	77,54 \pm 0,09**	106,10 \pm 5,65
Músculo	Trauma	40,07 \pm 0,12	202,30 \pm 2,95	54,11 \pm 0,35
	Sepse	52,70 \pm 0,17**	48,90 \pm 0,44**	59,37 \pm 0,38**

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

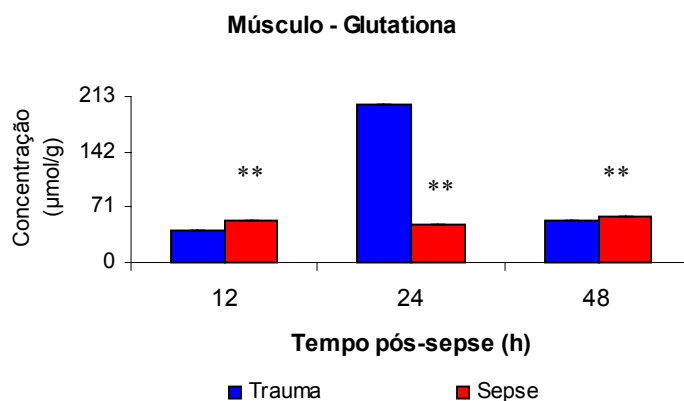
** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 25 - Concentrações médias de glutatona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina



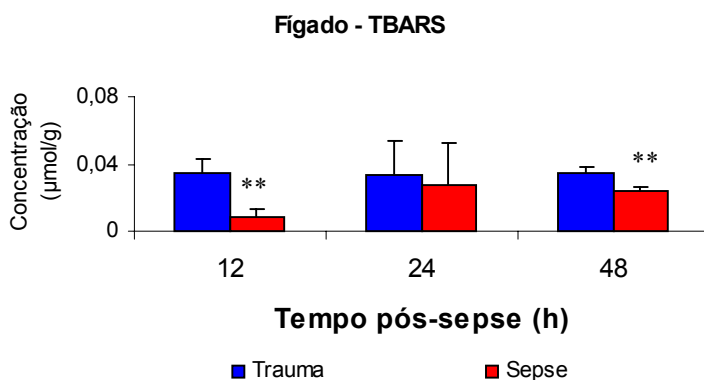
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 26 - Concentrações médias de glutaciona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

TABELA 10 - Concentrações médias de T-BARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

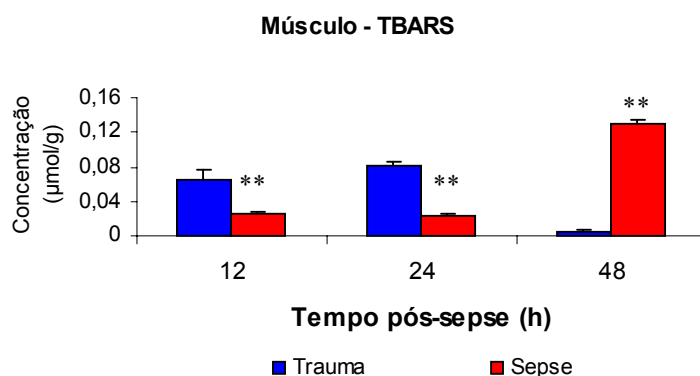
TBARS		12h	24h	48h
Fígado	Trauma	$0,035 \pm 0,008$	$0,033 \pm 0,021$	$0,035 \pm 0,003$
	Sepse	$0,008 \pm 0,005^{**}$	$0,027 \pm 0,026$	$0,024 \pm 0,002^{**}$
Músculo	Trauma	$0,065 \pm 0,011$	$0,082 \pm 0,003$	$0,005 \pm 0,001$
	Sepse	$0,025 \pm 0,002^{**}$	$0,023 \pm 0,003^{**}$	$0,129 \pm 0,005^{**}$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.
 Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 * $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 27 - Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 28 - Concentrações médias de TBARS no músculo (µmol/g) no grupo G2 - submetido ao trauma operatório e no grupo G3 - submetido à sepse – Ambos tratados com solução salina

METABÓLITO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	↑	↑	—	↑	↓	↑
TBARS	↓	—	↓	↓	↓	↑

QUADRO 4 – Efeitos oxidativos da sepse no grupo G3, comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo

4.5 EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA

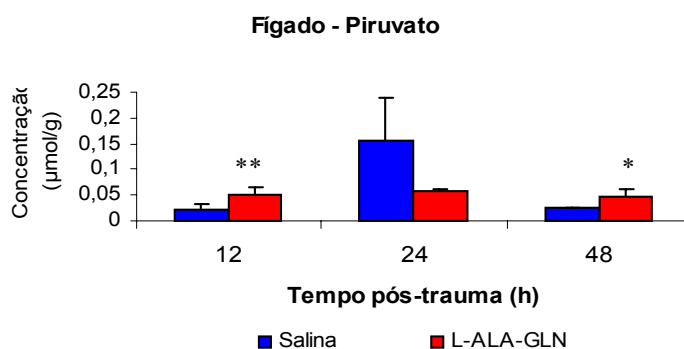
TABELA 11 - Concentrações médias de piruvato no sangue (µmol/ml) e nos tecidos (µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

PIRUVATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,023 ± 0,009	0,157 ± 0,081	0,024 ± 0,003
	L-ALN-GLN	0,050 ± 0,014**	0,059 ± 0,004	0,048 ± 0,012*
Sangue	Salina	0,196 ± 0,042	0,308 ± 0,021	0,137 ± 0,020
	L-ALN-GLN	0,465 ± 0,076*	0,118 ± 0,026**	0,154 ± 0,025
Músculo	Salina	0,015 ± 0,003	0,0477 ± 0,020	0,0432 ± 0,009
	L-ALN-GLN	0,392 ± 0,100**	0,0412 ± 0,010	0,0628 ± 0,014

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

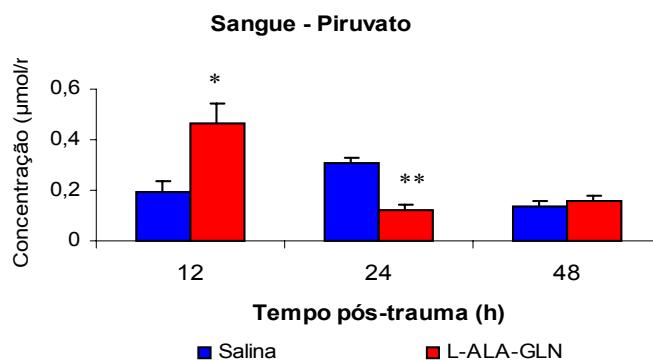
* p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

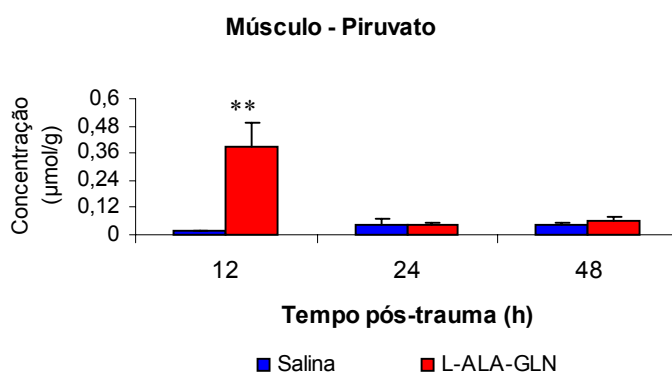
FIGURA 29 - Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 30 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 31- Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

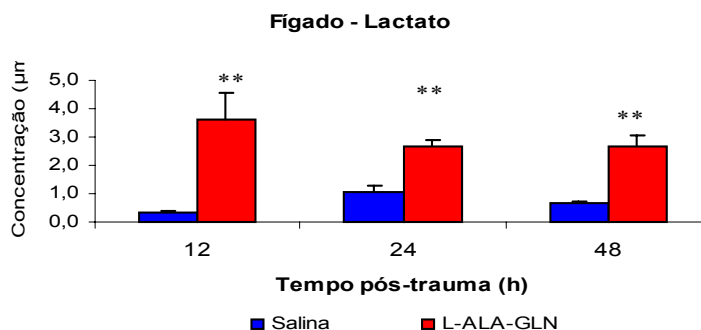
TABELA 12 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

LACTATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,332 \pm 0,070$	$1,060 \pm 0,193$	$0,692 \pm 0,058$
	L-ALN-GLN	$3,620 \pm 0,933^{**}$	$2,640 \pm 0,259^{**}$	$2,680 \pm 0,392^{**}$
Sangue	Salina	$1,800 \pm 0,130$	$3,180 \pm 0,397$	$1,580 \pm 0,255$
	L-ALN-GLN	$4,670 \pm 0,738^{**}$	$0,940 \pm 0,051^{**}$	$1,840 \pm 0,199$
Músculo	Salina	$0,530 \pm 0,065$	$0,626 \pm 0,093$	$1,630 \pm 0,325$
	L-ALN-GLN	$7,380 \pm 0,967^{**}$	$2,920 \pm 0,055^{**}$	$5,890 \pm 0,554^{**}$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

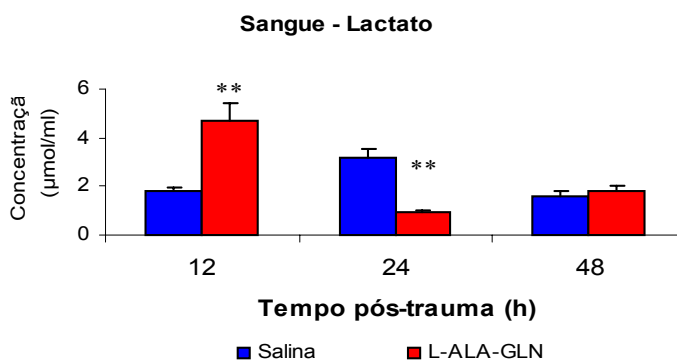
** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

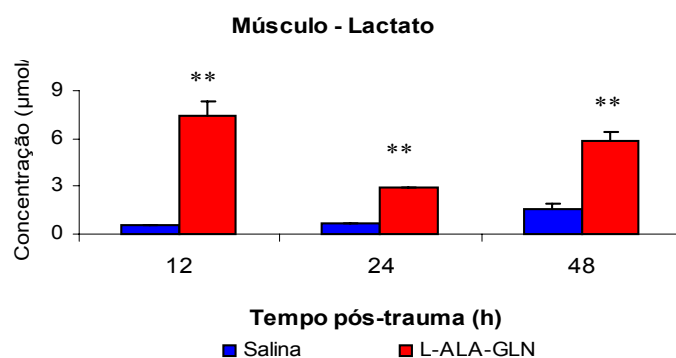
FIGURA 32 - Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 33 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



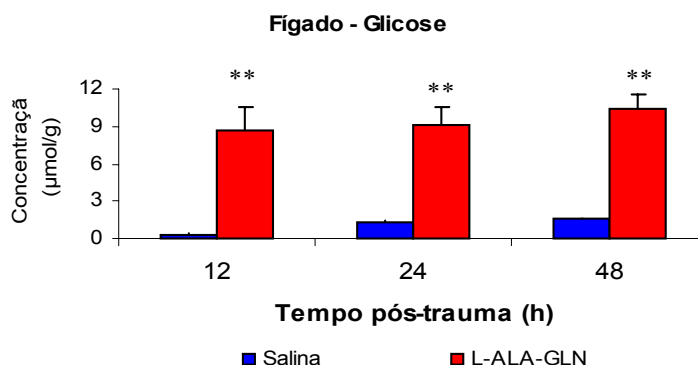
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 34 - Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

TABELA 13 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

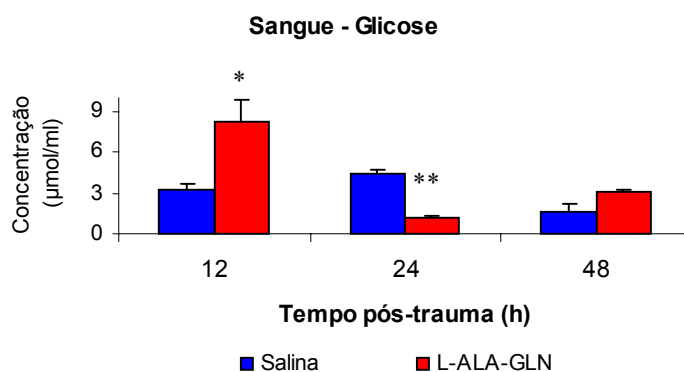
GLICOSE		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,337 \pm 0,122$	$1,320 \pm 0,189$	$1,530 \pm 0,124$
	L-ALN-GLN	$8,740 \pm 1,810^{**}$	$9,180 \pm 1,400^{**}$	$10,400 \pm 1,230^{**}$
Sangue	Salina	$3,230 \pm 0,475$	$4,370 \pm 0,284$	$1,660 \pm 0,499$
	L-ALN-GLN	$8,250 \pm 1,590^*$	$1,240 \pm 0,151^{**}$	$3,040 \pm 0,259$
Músculo	Salina	$0,161 \pm 0,038$	$0,343 \pm 0,096$	$0,895 \pm 0,059$
	L-ALN-GLN	$2,990 \pm 0,541^{**}$	$0,702 \pm 0,034^{**}$	$1,290 \pm 0,108^*$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.
 Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 * $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



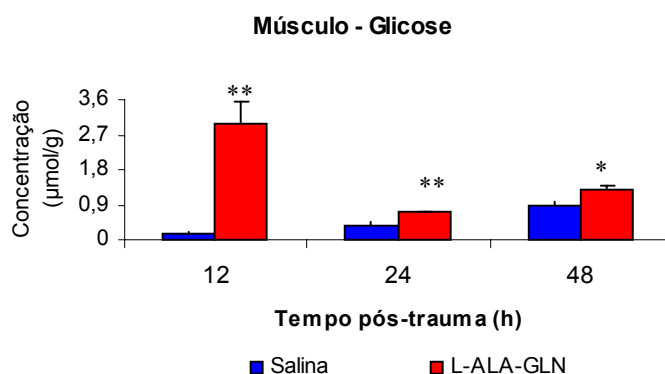
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 35 - Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 36 - Concentrações médias de glicose no sangue (µmol/ml) (µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 37 - Concentrações médias de glicose no músculo (µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

TABELA 14 - Concentrações médias de acetoacetato no sangue (µmol/ml) e nos tecidos (µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

ACETOACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,072 ± 0,017	0,046 ± 0,011	0,128 ± 0,014
	L-ALN-GLN	0,147±0,032*	0,255 ± 0,057*	0,175 ± 0,013*
Sangue	Salina	0,077 ± 0,012	0,077 ± 0,025	0,139 ± 0,045
	L-ALN-GLN	0,263 ± 0,093	0,044 ± 0,006	0,047 ± 0,013
Músculo	Salina	0,019 ± 0,004	0,044 ± 0,011	0,195 ± 0,033
	L-ALN-GLN	0,160 ± 0,007	0,036 ± 0,005	0,061 ± 0,012**

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

TABELA 15 - Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

3-HIDROXIACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,029 \pm 0,013$	$0,050 \pm 0,008$	$0,131 \pm 0,033$
	L-ALN-GLN	$0,187 \pm 0,033^*$	$0,185 \pm 0,280^{**}$	$0,176 \pm 0,018$
Sangue	Salina	$0,077 \pm 0,011$	$0,101 \pm 0,019$	$0,201 \pm 0,027$
	L-ALN-GLN	$0,123 \pm 0,078$	$0,058 \pm 0,007$	$0,062 \pm 0,015$
Músculo	Salina	$0,026 \pm 0,003$	$0,089 \pm 0,017$	$0,092 \pm 0,016$
	L-ALN-GLN	$0,344 \pm 0,144^{**}$	$0,052 \pm 0,009$	$0,108 \pm 0,015$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 16 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

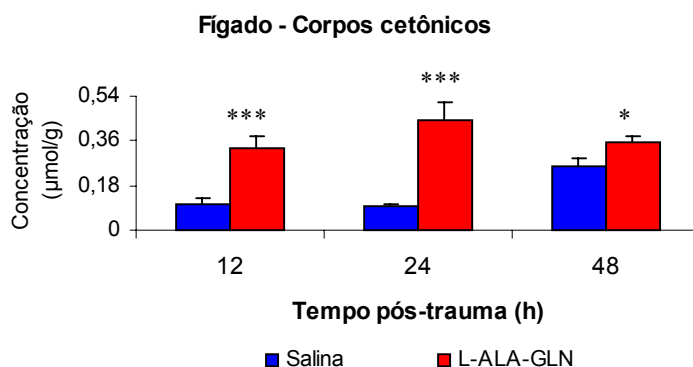
CORPOS CETÔNICOS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,101 \pm 0,028$	$0,096 \pm 0,009$	$0,259 \pm 0,033$
	L-ALN-GLN	$0,334 \pm 0,048^{***}$	$0,440 \pm 0,073^{***}$	$0,351 \pm 0,029^*$
Sangue	Salina	$0,154 \pm 0,012$	$0,178 \pm 0,025$	$0,340 \pm 0,040$
	L-ALN-GLN	$0,200 \pm 0,079$	$0,102 \pm 0,007^{**}$	$0,109 \pm 0,015^*$
Músculo	Salina	$0,045 \pm 0,005$	$0,132 \pm 0,025$	$0,287 \pm 0,039$
	L-ALN-GLN	$0,504 \pm 0,202^{**}$	$0,089 \pm 0,014$	$0,169 \pm 0,044$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

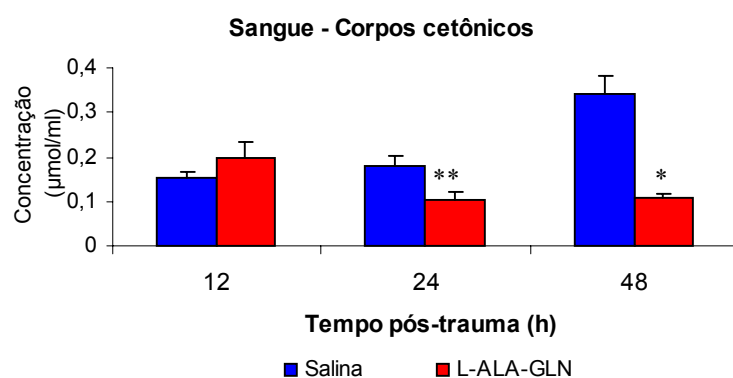
*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

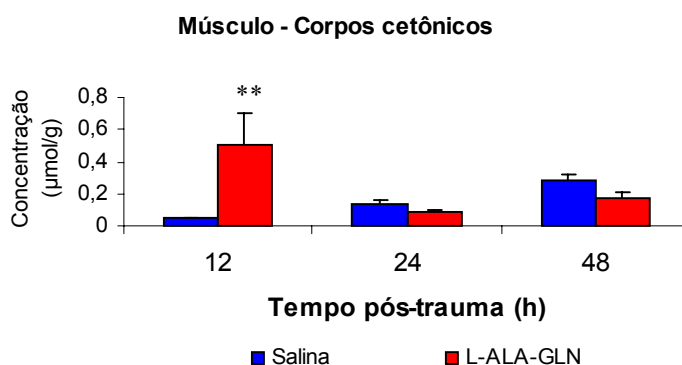
FIGURA 38 - Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 39 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 40 - Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	↑	—	↑	↑	↑	↑	↑	—	—
LACTATO	↑	↑	↑	↑	↓	—	↑	↑	↑
GLICOSE	↑	↑	↑	↑	↓	—	↑	↑	↑
AC-AC	↑	↑	↑	—	—	—	—	—	↓
3-OH-BUTIRATO	↑	↑	—	—	—	—	↑	—	—
C. CETÔNICOS	↑	↑	↑	—	↓	↓	↑	—	—

QUADRO 5 – Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, nos grupos submetidos ao trauma operatório (G4 x G2)

4.6 EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NO TRAUMA – ESTRESSE OXIDATIVO

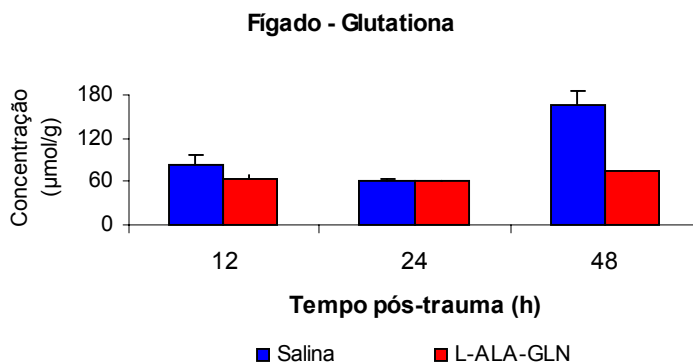
TABELA 17 - Concentrações médias de glutaciona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

GLUTATIONA		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$81,80 \pm 14,3$	$60,90 \pm 1,67$	$166,00 \pm 20,30$
	L-ALN-GLN	$65,00 \pm 3,33$	$61,10 \pm 0,51$	$75,80 \pm 0,21$
Músculo	Salina	$40,10 \pm 0,12$	$202,00 \pm 2,95$	$54,10 \pm 0,35$
	L-ALN-GLN	$27,80 \pm 0,05^{**}$	$34,40 \pm 0,51^{**}$	$34,90 \pm 0,30^{**}$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

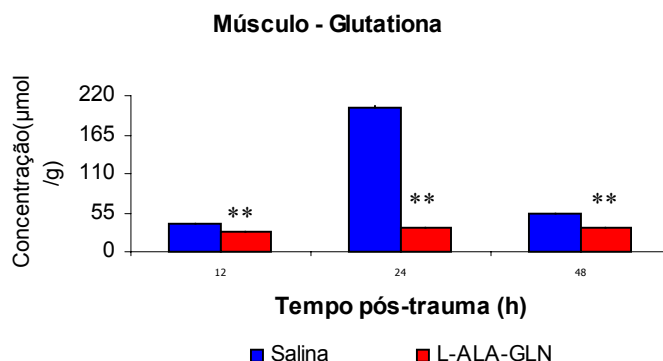
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

FIGURA 41 - Concentrações médias de glutaciona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G5 - tratado com solução salina e no grupo G3 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 42 - Concentrações médias de glutaciona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

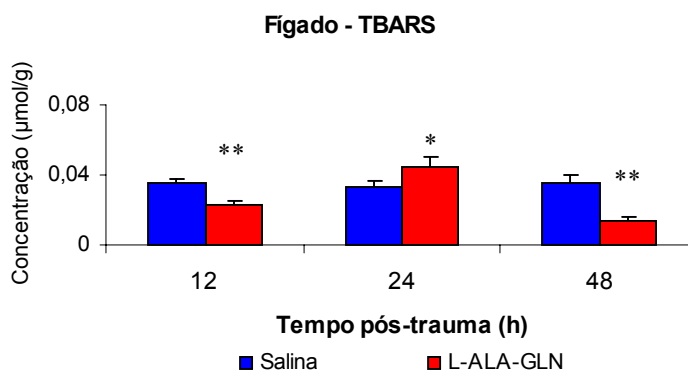
TABELA 18 - Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

TBARS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,035 \pm 0,003$	$0,033 \pm 0,004$	$0,035 \pm 0,005$
	L-ALN-GLN	$0,023 \pm 0,002^{**}$	$0,045 \pm 0,005^*$	$0,014 \pm 0,002^{**}$
Músculo	Salina	$0,065 \pm 0,014$	$0,082 \pm 0,004$	$0,005 \pm 0,001$
	L-ALN-GLN	$0,068 \pm 0,05$	$0,020 \pm 0,002^{**}$	$0,018 \pm 0,001^{**}$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

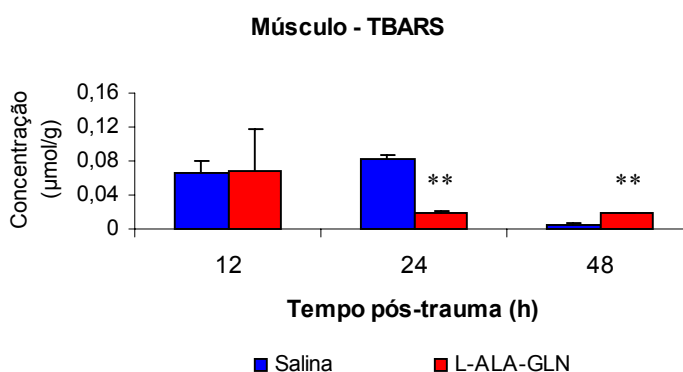
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 43 - Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 44 - Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina e no grupo G4 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos ao trauma operatório

METABÓLITO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	—	—	—	↓	↓	↓
TBARS	↓	↑	↓	—	↓	↑

QUADRO 6 – Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G4 x G2)

4.7 EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NA SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA

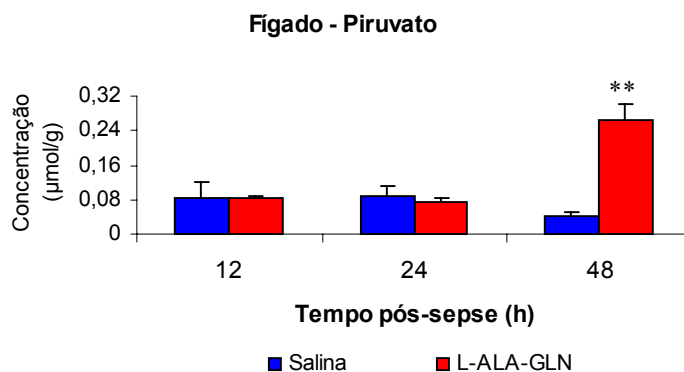
TABELA 19 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

PIRUVATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,085 \pm 0,034	0,089 \pm 0,020	0,042 \pm 0,008
	L-ALN-GLN	0,084 \pm 0,006	0,074 \pm 0,009	0,265 \pm 0,037**
Sangue	Salina	0,071 \pm 0,018	0,074 \pm 0,016	0,058 \pm 0,015
	L-ALN-GLN	0,093 \pm 0,001	0,423 \pm 0,027**	0,493 \pm 0,048**
Músculo	Salina	0,065 \pm 0,009	0,079 \pm 0,015	0,021 \pm 0,006
	L-ALN-GLN	0,045 \pm 0,006	0,053 \pm 0,012	0,201 \pm 0,079*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

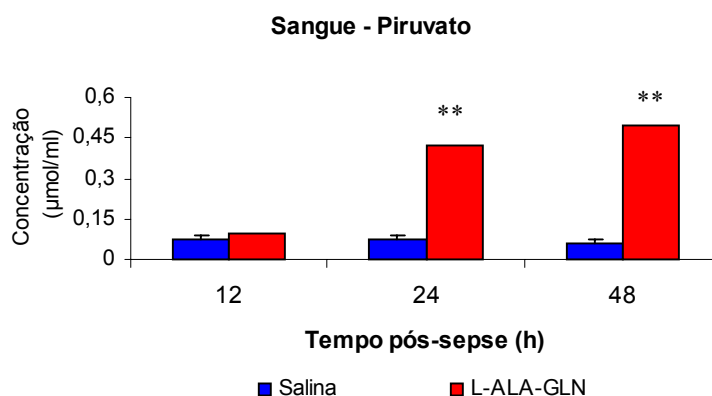
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

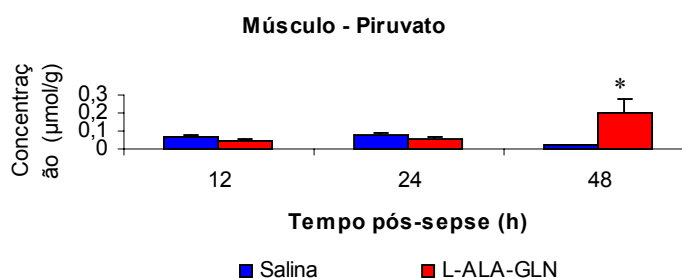
** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 45 - Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 46 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 47 - Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

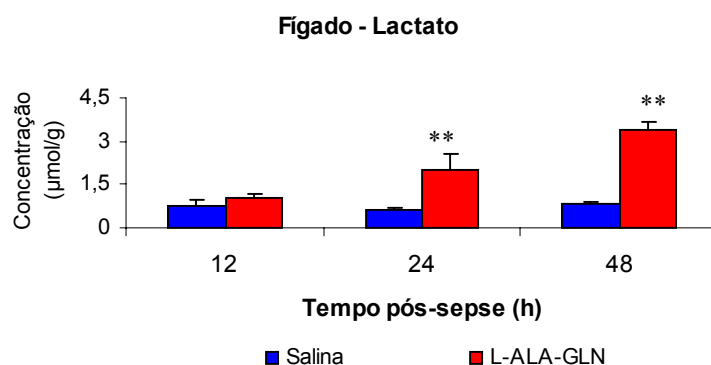
TABELA 20 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

LACTATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,788 \pm 0,157$	$0,618 \pm 0,040$	$0,851 \pm 0,080$
	L-ALN-GLN	$1,030 \pm 0,171$	$2,010 \pm 0,529^{**}$	$3,420 \pm 0,219^{**}$
Sangue	Salina	$3,040 \pm 0,306$	$1,070 \pm 0,184$	$1,050 \pm 0,304$
	L-ALN-GLN	$0,914 \pm 0,059^{**}$	$12,200 \pm 1,750^{**}$	$7,080 \pm 0,993^{**}$
Músculo	Salina	$1,860 \pm 0,509$	$0,534 \pm 0,116$	$0,897 \pm 0,091$
	L-ALN-GLN	$1,540 \pm 0,196$	$1,940 \pm 0,521$	$6,070 \pm 1,220^{**}$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

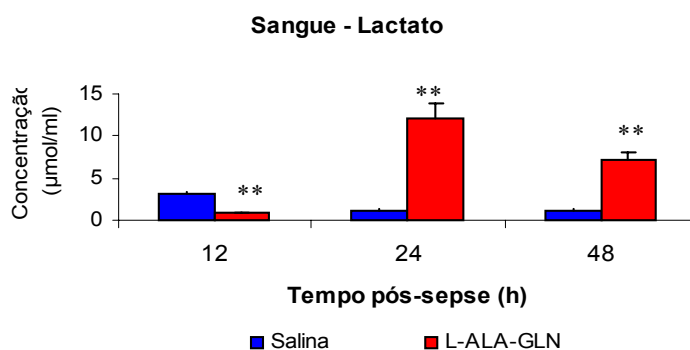
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



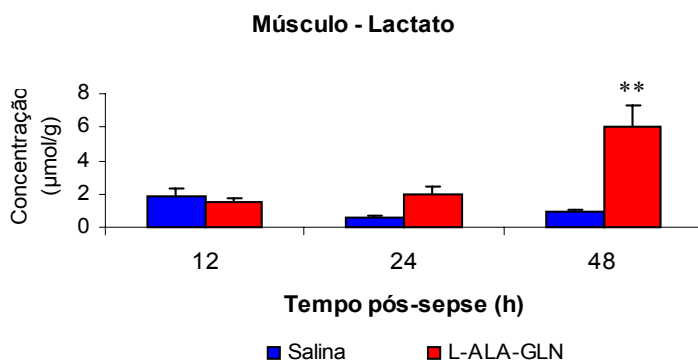
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 48 - Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 49 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 50 - Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

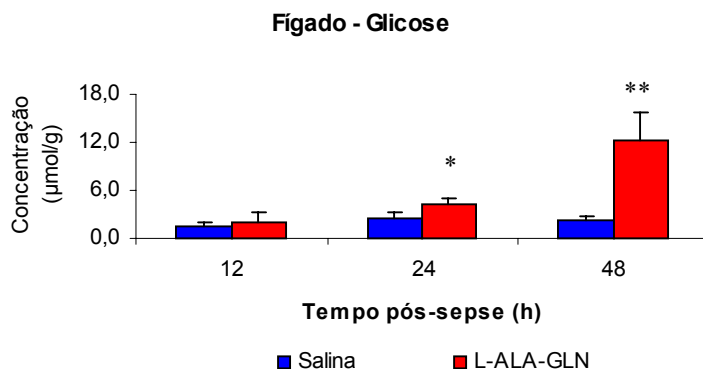
TABELA 21 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

GLICOSE		12h	24h	48h
Fígado	Salina	1,390 \pm 0,531	2,440 \pm 0,717	2,220 \pm 0,459
	L-ALN-GLN	2,090 \pm 1,040	4,170 \pm 0,840*	12,300 \pm 3,360**
Sangue	Salina	3,560 \pm 0,383	2,210 \pm 0,293	1,430 \pm 0,335
	L-ALN-GLN	1,210 \pm 0,090**	12,000 \pm 0,917**	5,440 \pm 1,050**
Músculo	Salina	1,270 \pm 0,285	0,939 \pm 0,215	0,434 \pm 0,038
	L-ALN-GLN	0,457 \pm 0,053**	0,156 \pm 0,127*	0,090 \pm 0,041**

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

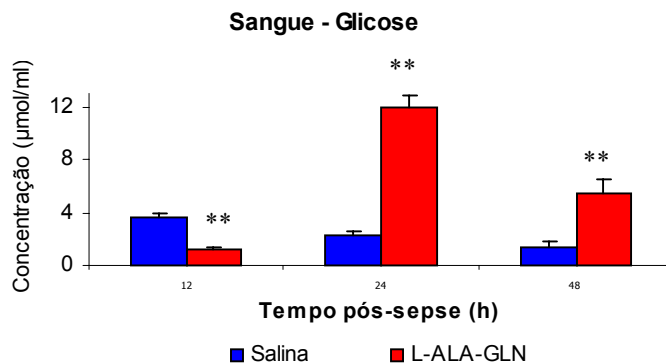
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 51 - Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

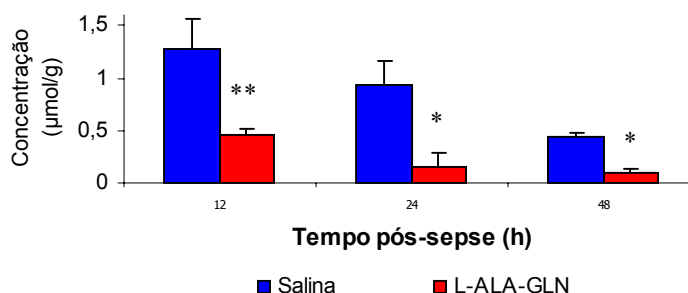


Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 52 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

Músculo - Glicose



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 53 - Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

TABELA 22 - Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

ACETOACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,100 \pm 0,017	0,103 \pm 0,010	0,044 \pm 0,008
	L-ALN-GLN	0,064 \pm 0,002	0,087 \pm 0,024	0,391 \pm 0,164**
Sangue	Salina	0,096 \pm 0,015	0,109 \pm 0,020	0,031 \pm 0,007
	L-ALN-GLN	0,025 \pm 0,005**	0,355 \pm 0,061**	0,395 \pm 0,107**
Músculo	Salina	0,091 \pm 0,015	0,063 \pm 0,016	0,044 \pm 0,005
	L-ALN-GLN	0,049 \pm 0,013	0,026 \pm 0,003	0,135 \pm 0,025*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 23 - Concentrações médias de 3-hidroxitirato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

3-HIDROXIBUTIRATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,089 \pm 0,009	0,119 \pm 0,016	0,030 \pm 0,003
	L-ALN-GLN	0,049 \pm 0,006**	0,052 \pm 0,015	0,912 \pm 0,353**
Sangue	Salina	0,124 \pm 0,023	0,081 \pm 0,013	0,090 \pm 0,016
	L-ALN-GLN	0,016 \pm 0,004**	0,493 \pm 0,137**	0,641 \pm 0,144**
Músculo	Salina	0,086 \pm 0,018	0,074 \pm 0,009	0,038 \pm 0,006
	L-ALN-GLN	0,094 \pm 0,025	0,027 \pm 0,006**	0,096 \pm 0,037

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

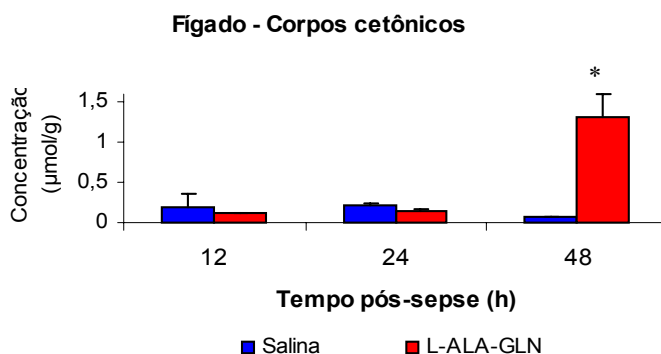
TABELA 24 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

C. CETÔNICOS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,189 \pm 0,170	0,221 \pm 0,017	0,074 \pm 0,009
	L-ALN-GLN	0,113 \pm 0,006	0,139 \pm 0,037	1,303 \pm 0,302*
Sangue	Salina	0,229 \pm 0,044	0,193 \pm 0,033	0,114 \pm 0,027
	L-ALN-GLN	0,107 \pm 0,019	0,708 \pm 0,152**	1,150 \pm 0,118**
Músculo	Salina	0,178 \pm 0,017	0,136 \pm 0,020	0,082 \pm 0,011
	L-ALN-GLN	0,142 \pm 0,150	0,058 \pm 0,004**	0,231 \pm 0,057*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

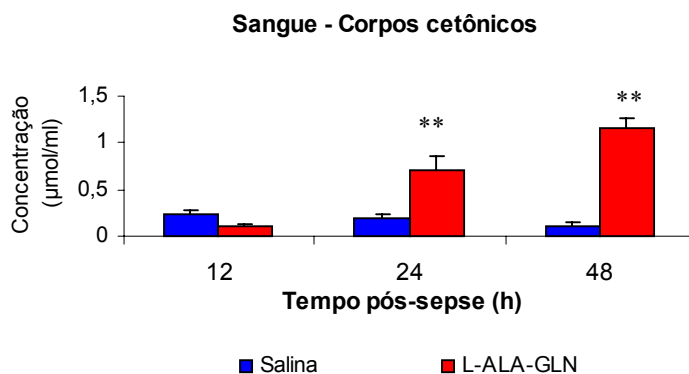
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

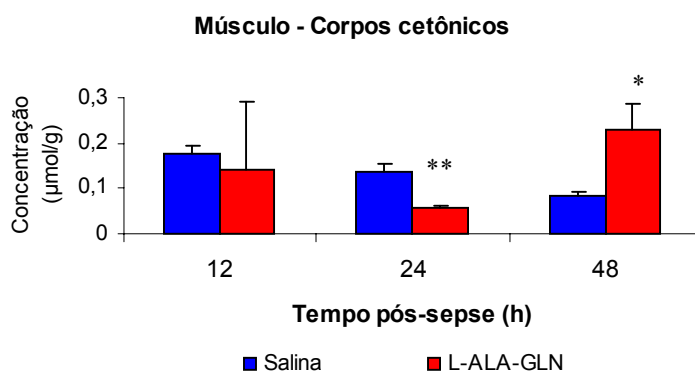
FIGURA 54 - Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 55 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whitney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 56 - Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

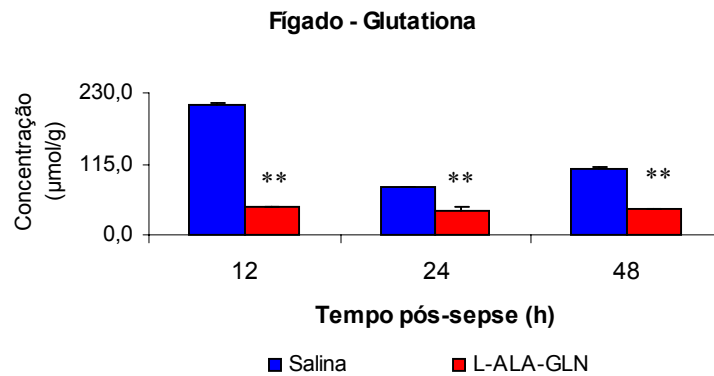
METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	—	—	↑	—	↑	↑	—	—	↑
LACTATO	—	↑	↑	↓	↑	↑	—	—	↑
GLICOSE	—	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↓
AC-AC	—	—	↑	↓	↑	↑	—	—	↑
3-OH-BUTIRATO	↓	—	↑	↓	↑	↑	—	↓	—
C. CETÔNICOS	—	—	↑	—	↑	↑	—	↓	↑

QUADRO 7 – Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G5 x G3)

4.8 EFEITO L-ALANIL-GLUTAMINA NA SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO

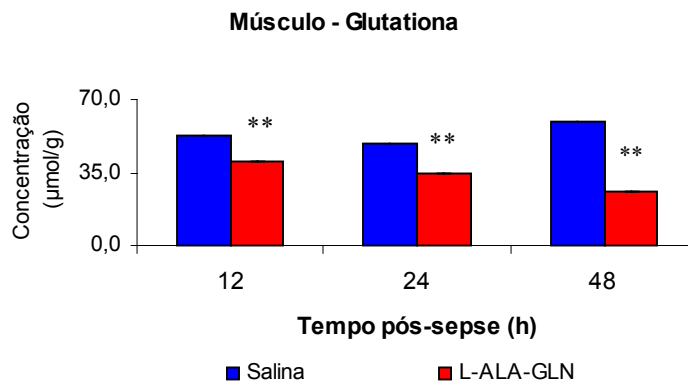
TABELA 25 - Concentrações médias de glutatona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

GLUTATIONA		12h	24h	48h
Fígado	Salina	210,00 ± 2,21	77,54 ± 0,09	106,10 ± 5,65
	L-ALN-GLN	45,68 ± 0,09**	39,58 ± 4,16**	42,85 ± 0,09**
Músculo	Salina	52,70 ± 0,17	48,90 ± 0,44	59,37 ± 0,05
	L-ALN-GLN	39,93 ± 0,05**	34,23 ± 0,14**	26,14 ± 0,13**



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 57 - Concentrações médias de glutaciona no fígado (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 *p<0,05 Comparado ao respectivo controle **p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 58 - Concentrações médias de glutaciona no músculo (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

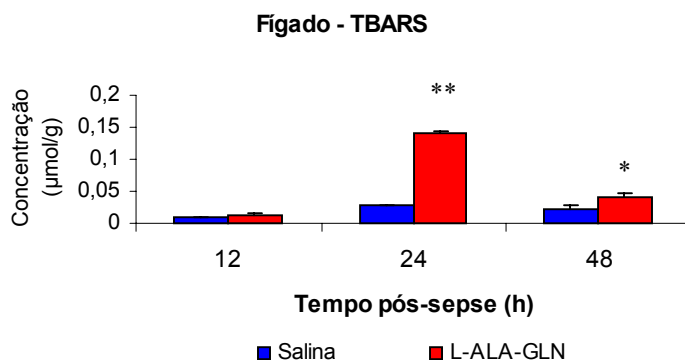
TABELA 26 - Concentrações médias de TBARS nos tecidos (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

TBARS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,008 ± 0,002	0,027 ± 0,005	0,023 ± 0,003
	L-ALN-GLN	0,014 ± 0,002	0,142 ± 0,001**	0,040 ± 0,006*
Músculo	Salina	0,025 ± 0,005	0,023 ± 0,009	0,129 ± 0,003
	L-ALN-GLN	0,027 ± 0,001	0,087 ± 0,040	0,011 ± 0,013**

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

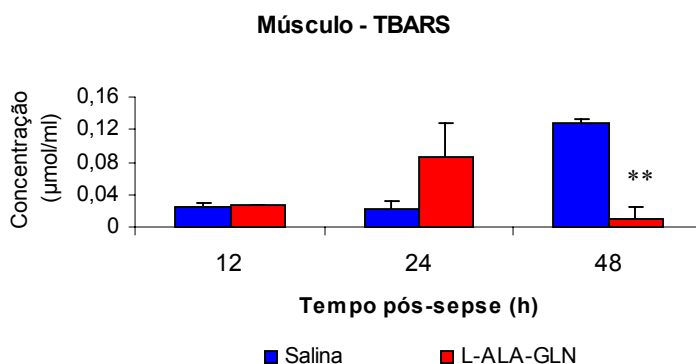
Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos

* p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 59 - Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse



Teste de Mann-Whittney em 6 e 18 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 60 - Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina e no grupo G5 - tratado com L-alanil-glutamina - Ambos submetidos à sepse

METABÓLITO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	↓	↓	↓	↓	↓	↓
TBARS	—	↑	↑	—	—	↓

QUADRO 8 – Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina, comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G5 x G3)

4.9 EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NO TRAUMA – RESPOSTA METABÓLICA

TABELA 27 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

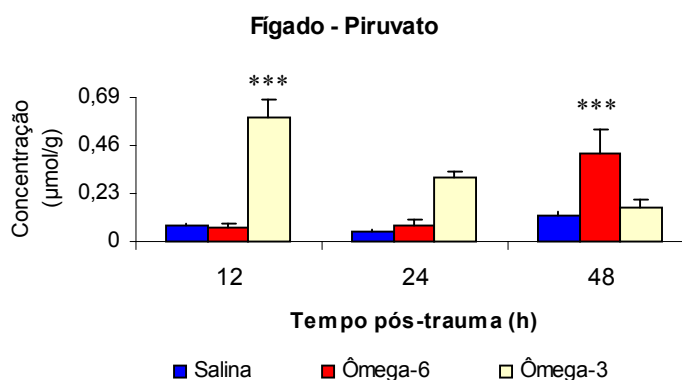
PIRUVATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,072 \pm 0,017	0,046 \pm 0,011	0,128 \pm 0,014
	Ômega-6	0,066 \pm 0,023*	0,079 \pm 0,027	0,422 \pm 0,117***
	Ômega-3	0,595 \pm 0,090***	0,306 \pm 0,03	0,160 \pm 0,041
Sangue	Salina	0,196 \pm 0,042	0,308 \pm 0,021	0,137 \pm 0,020
	Ômega-6	0,184 \pm 0,032	0,130 \pm 0,046	0,316 \pm 0,059
	Ômega-3	0,096 \pm 0,014	0,063 \pm 0,015**	0,068 \pm 0,009
Músculo	Salina	0,015 \pm 0,003	0,048 \pm 0,020	0,043 \pm 0,009
	Ômega-6	0,169 \pm 0,038	0,118 \pm 0,028	0,306 \pm 0,084**
	Ômega-3	0,128 \pm 0,054	0,111 \pm 0,035	0,139 \pm 0,027

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

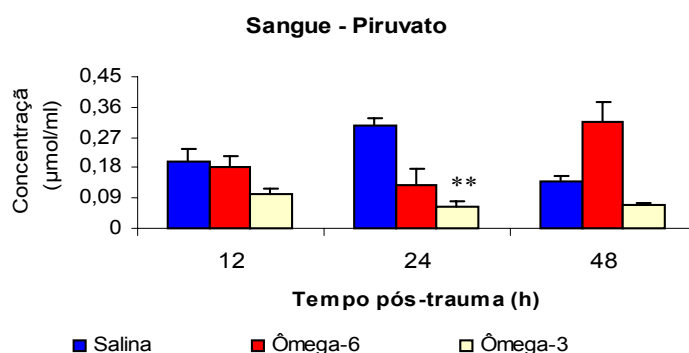
*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

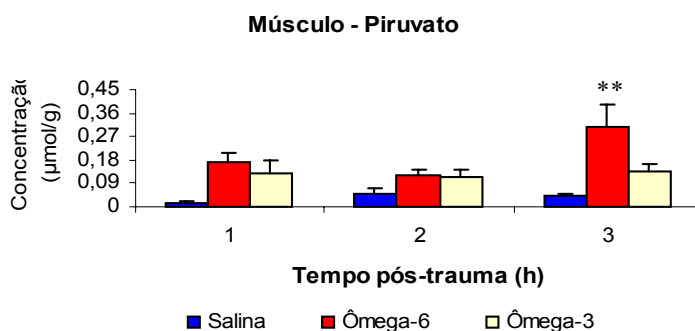
FIGURA 61 - Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 62 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 63 - Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

TABELA 28 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

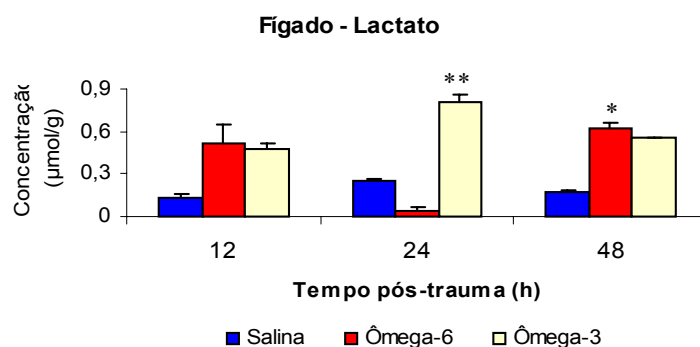
LACTATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,133 ± 0,027	0,245 ± 0,023	0,166 ± 0,017
	Ômega-6	0,517 ± 0,129	0,417 ± 0,023	0,620 ± 0,047*
	Ômega-3	0,478 ± 0,037	0,809 ± 0,045**	0,553 ± 0,009
Sangue	Salina	1,803 ± 0,130	3,177 ± 0,397	1,579 ± 0,255
	Ômega-6	1,681 ± 0,237	0,895 ± 0,260***	2,727 ± 0,245
	Ômega-3	1,446 ± 0,476	1,286 ± 0,189	1,306 ± 0,150
Músculo	Salina	0,530 ± 0,065	0,626 ± 0,093	1,630 ± 0,325
	Ômega-6	2,270 ± 0,641	1,750 ± 0,118	4,040 ± 0,222
	Ômega-3	2,940 ± 0,703	3,690 ± 0,374*	2,960 ± 0,439

Resultados expressos em Média ± E.P.M.

Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

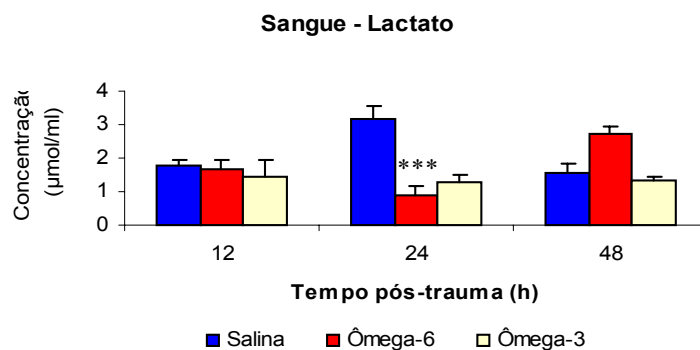
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



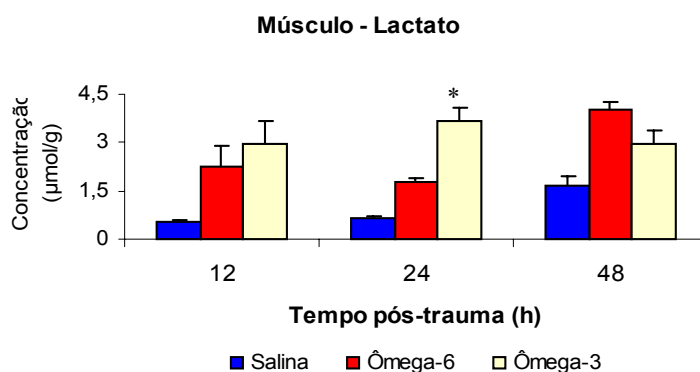
Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 64 - Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 $*** p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 65 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 66 - Concentrações médias de lactato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

TABELA 29 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

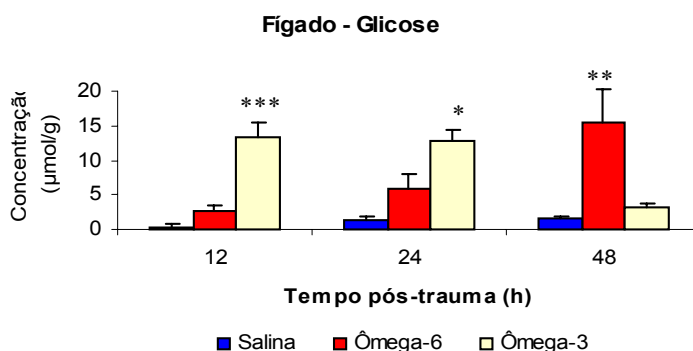
GLICOSE		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,377 \pm 0299	1,325 \pm 0,462	1,534 \pm 0,304
	Ômega-6	2,546 \pm 0,852	5,912 \pm 2,036	15,560 \pm 4,691**
	Ômega-3	13,280 \pm 2,293***	12,860 \pm 1,522*	3,302 \pm 0,536
Sangue	Salina	3,230 \pm 0,475	4,370 \pm 0,284	1,660 \pm 0,499
	Ômega-6	2,320 \pm 0,299	1,430 \pm 0,325**	2,380 \pm 0,566
	Ômega-3	2,180 \pm 0,133	2,160 \pm 0,297	1,930 \pm 0,201
Músculo	Salina	0,161 \pm 0,038	0,343 \pm 0,096	0,895 \pm 0,059
	Ômega-6	0,508 \pm 0,082	0,247 \pm 0,055	0,846 \pm 0,230
	Ômega-3	2,962 \pm 0,876***	0,620 \pm 0,065	0,631 \pm 0,079

Resultados expressos em Média \pm E.P.M.

Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

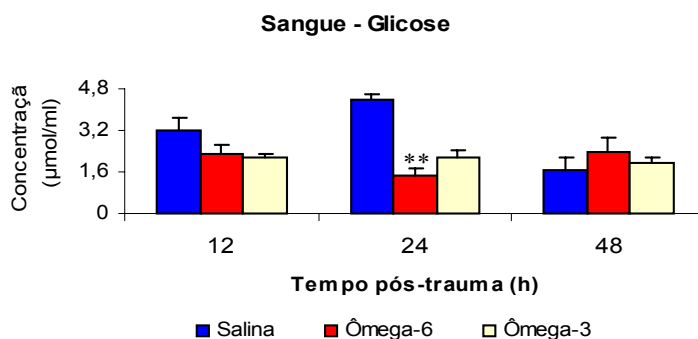


Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

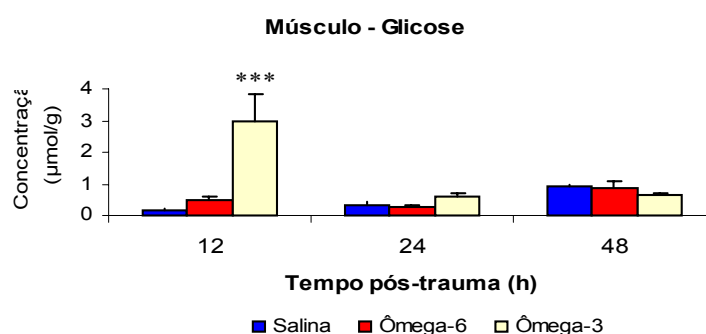
FIGURA 67 - Concentrações médias de glicose no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 68 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 *** p<0,001 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 69 - Concentrações médias de glicose no músculo (µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

TABELA 30 - Concentrações médias de acetoacetato no sangue(µmol/ml) e nos tecidos(µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

ACETOACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,072 ± 0,017	0,046 ± 0,011	0,128 ± 0,014
	Ômega-6	0,066 ± 0,023	0,079 ± 0,027	0,422 ± 0,117*
	Ômega-3	0,595±0,090***	0,306 ± 0,031*	0,160 ± 0,041
Sangue	Salina	0,077 ± 0,012	0,077 ± 0,025	0,139 ± 0,045
	Ômega-6	0,088 ± 0,042	0,058 ± 0,014	0,152 ± 0,058
	Ômega-3	0,051 ± 0,007	0,071 ± 0,017	0,038 ± 0,008
Músculo	Salina	0,019 ± 0,004	0,044 ± 0,011	0,195 ± 0,033
	Ômega-6	0,055 ± 0,025	0,020 ± 0,006	0,224 ± 0,092
	Ômega-3	0,112 ± 0,083	0,072 ± 0,007	0,036 ± 0,018

Resultados expressos em Média ± E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 * p<0,05 Comparado ao respectivo controle *** p<0,001 Comparado ao respectivo controle

TABELA 31 - Concentrações médias de 3-hidroxi-butirato no sangue (µmol/ml) e nos tecidos(µmol/g) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

3-HIDROXIBUTIRATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,029 ± 0,013	0,050 ± 0,008	0,131 ± 0,033
	Ômega-6	0,065 ± 0,015	0,063 ± 0,017	0,775 ± 0,076
	Ômega-3	0,626 ± 0,102	0,297 ± 0,051	0,052 ± 0,018
Sangue	Salina	0,077 ± 0,012	0,101 ± 0,019	0,201 ± 0,027
	Ômega-6	0,063 ± 0,016	0,023 ± 0,007	0,144 ± 0,027
	Ômega-3	0,093 ± 0,020	0,048 ± 0,016	0,074 ± 0,019***
Músculo	Salina	0,026 ± 0,003	0,088 ± 0,017	0,092 ± 0,016
	Ômega-6	0,026 ± 0,002	0,017 ± 0,010	0,242 ± 0,82
	Ômega-3	0,233 ± 0,140	0,053 ± 0,009	0,084 ± 0,007

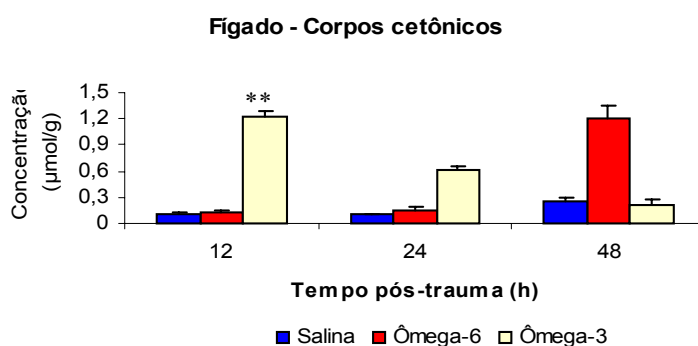
Resultados expressos em Média ± E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 *** p<0,001 Comparado ao respectivo controle

TABELA 32 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

C. CETÔNICOS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,101 \pm 0,028	0,096 \pm 0,009	0,259 \pm 0,033
	Ômega-6	0,131 \pm 0,022	0,142 \pm 0,039	1,197 \pm 0,159
	Ômega-3	1,220 \pm 0,072**	0,603 \pm 0,053	0,212 \pm 0,057
Sangue	Salina	0,154 \pm 0,043	0,178 \pm 0,097	0,340 \pm 0,161
	Ômega-6	0,151 \pm 0,109	0,081 \pm 0,042	0,296 \pm 0,0137
	Ômega-3	0,144 \pm 0,041	0,119 \pm 0,067	0,112 \pm 0,066
Músculo	Salina	0,044 \pm 0,005	0,132 \pm 0,025	0,287 \pm 0,038
	Ômega-6	0,081 \pm 0,027	0,037 \pm 0,007	0,466 \pm 0,067
	Ômega-3	0,345 \pm 0,177	0,125 \pm 0,011	0,100 \pm 0,016

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

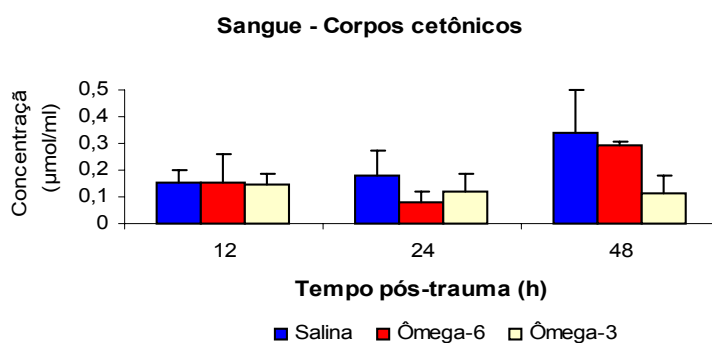
** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

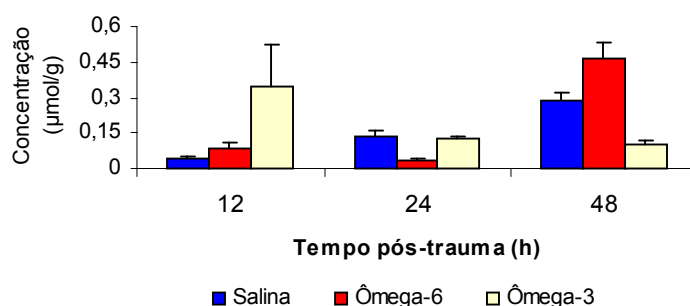
FIGURA 70 - Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 71 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

Músculo - Corpos cetônicos



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 72 - Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	↓	—	↑	—	—	—	—	—	↑
LACTATO	—	—	↑	—	↓	—	—	—	—
GLICOSE	—	—	↑	—	↓	—	—	—	—
AC-AC	—	—	↑	—	—	—	—	—	—
3-OH-BUTIRATO	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C. CETÔNICOS	—	—	—	—	—	—	—	—	—

QUADRO 9 – Efeitos metabólicos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G6 x G2)

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	↑	—	—	—	↓	—	—	—	—
LACTATO	—	↑	—	—	—	—	—	↑	—
GLICOSE	↑	↑	—	—	—	—	↑	—	—
AC-AC	↑	↑	—	—	—	—	—	—	—
3-OH-BUTIRATO	↑	—	—	—	—	↓	—	—	—
C. CETÔNICOS	↑	—	—	—	—	—	—	—	—

QUADRO 10 – Efeitos metabólicos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G8 x G2)

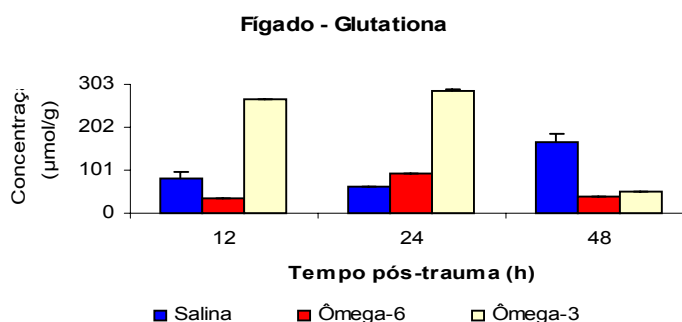
4.10 EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NO TRAUMA – ESTRESSE OXIDATIVO

TABELA 33 - Concentrações médias de glutaciona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

GLUTATIONA		12h	24h	48h
Fígado	Salina	81,833 \pm 14,254	60,881 \pm 1,667	165,739 \pm 20,261
	Ômega-6	36,171 \pm 0,211	92,406 \pm 0,299	39,296 \pm 0,107
	Ômega-3	269,086 \pm 0,107	287,796 \pm 2,961	49,820 \pm 0,107
Músculo	Salina	40,075 \pm 0,123	202,331 \pm 2,946	54,108 \pm 0,351
	Ômega-6	46,946 \pm 0,341	40,222 \pm 0,117 *	41,780 \pm 0,100
	Ômega-3	176,532 \pm 4,207	326,436 \pm 0,760	32,672 \pm 0,097*

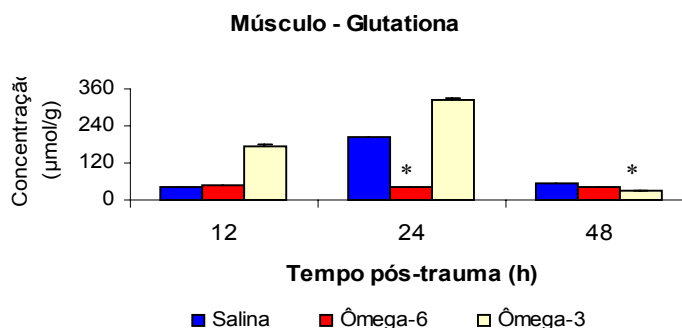
Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

- $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 73 - Concentrações médias de glutaciona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 74 - Concentrações médias de glutaciona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

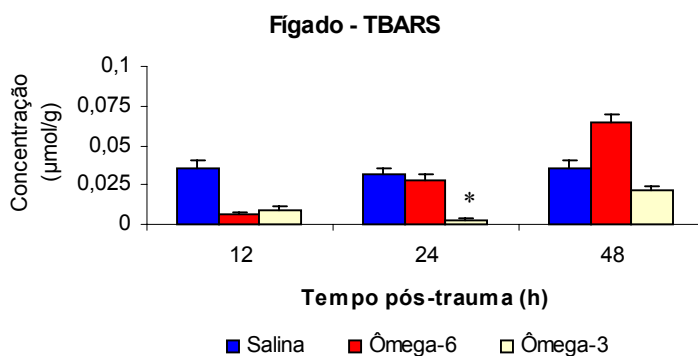
TABELA 34 - Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

TBARS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,035 \pm 0,005	0,032 \pm 0,004	0,036 \pm 0,005
	Ômega-6	0,006 \pm 0,002	0,028 \pm 0,004	0,065 \pm 0,005
	Ômega-3	0,009 \pm 0,003	0,003 \pm 0,001*	0,021 \pm 0,003
Músculo	Salina	0,065 \pm 0,010	0,082 \pm 0,003	0,005 \pm 0,001
	Ômega-6	0,021 \pm 0,004	0,006 \pm 0,001**	0,025 \pm 0,003
	Ômega-3	0,026 \pm 0,005	0,021 \pm 0,005	0,436 \pm 0,008***

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

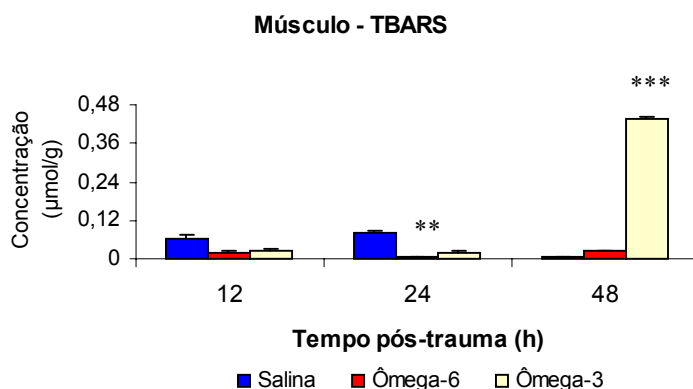
*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 75 - Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 76 - Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G2 - tratado com solução salina, no grupo G6 - tratado com ômega-6 e no grupo G8 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos ao trauma operatório

METABÓLITO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	—	—	—	—	—	—
TBARS	—	—	—	—	↓	—

QUADRO 11 – Efeitos oxidativos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G6 x G2)

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	—	—	—	—	—	—	—	—	—
TBARS	—	↓	—	—	—	—	—	—	↑

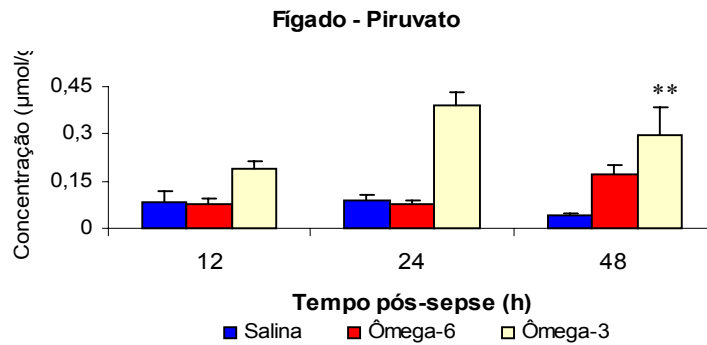
QUADRO 12 – Efeitos oxidativos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido ao trauma operatório (G8 x G2)

4.11 EFEITO DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NA SEPSE – RESPOSTA METABÓLICA

TABELA 35 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

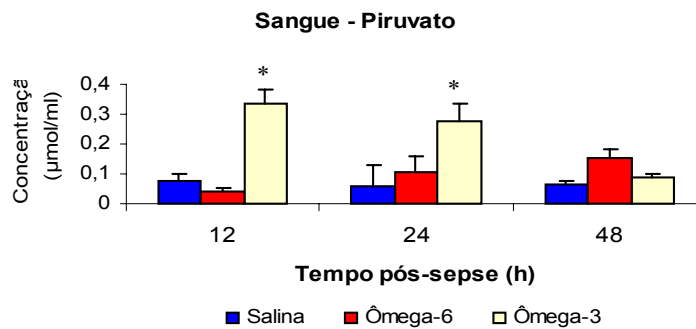
PIRUVATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,085 ± 0,034	0,089 ± 0,020	0,042 ± 0,008
	Ômega-6	0,077 ± 0,015	0,075 ± 0,011	0,172 ± 0,029
	Ômega-3	0,191 ± 0,023	0,388 ± 0,044	0,298 ± 0,086**
Sangue	Salina	0,079 ± 0,020	0,058 ± 0,070	0,062 ± 0,017
	Ômega-6	0,042 ± 0,009	0,106 ± 0,050	0,152 ± 0,031
	Ômega-3	0,334 ± 0,049*	0,276 ± 0,060*	0,089 ± 0,013
Músculo	Salina	0,065 ± 0,009	0,079 ± 0,015	0,021 ± 0,006
	Ômega-6	0,036 ± 0,004	0,058 ± 0,018	0,070 ± 0,021
	Ômega-3	0,426 ± 0,129	0,466 ± 0,111	0,151 ± 0,031*

Resultados expressos em Média ± E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



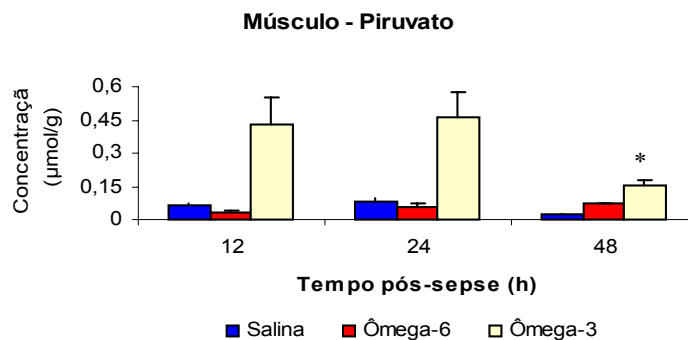
Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos. ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 77 - Concentrações médias de piruvato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos. * $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 78 - Concentrações médias de piruvato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos. $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 79 - Concentrações médias de piruvato no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

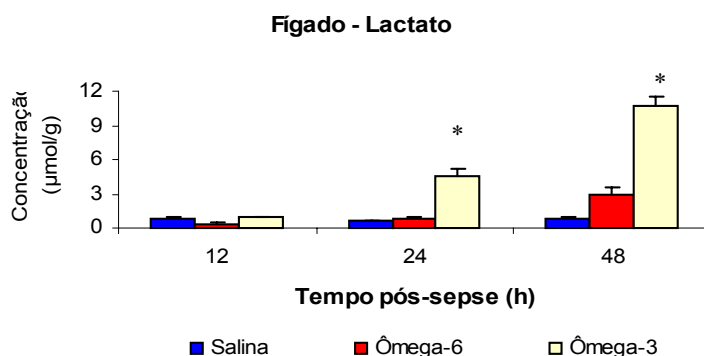
TABELA 36 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

LACTATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,788 \pm 0,157	0,618 \pm 0,040	0,851 \pm 0,080
	Ômega-6	0,337 \pm 0,108	0,883 \pm 0,152	2,910 \pm 0,667
	Ômega-3	0,899 \pm 0,051	4,560 \pm 0,629*	10,700 \pm 0,880*
Sangue	Salina	3,040 \pm 0,306	1,070 \pm 0,184	1,050 \pm 0,304
	Ômega-6	0,717 \pm 0,081**	1,050 \pm 0,195	2,100 \pm 0,227
	Ômega-3	4,720 \pm 0,966	3,480 \pm 0,429*	2,230 \pm 0,128
Músculo	Salina	1,860 \pm 0,509	0,534 \pm 0,116	0,897 \pm 0,091
	Ômega-6	1,040 \pm 0,110	0,710 \pm 0,134	0,991 \pm 0,038
	Ômega-3	5,860 \pm 0,995	8,820 \pm 0,719**	12,800 \pm 1,160*

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

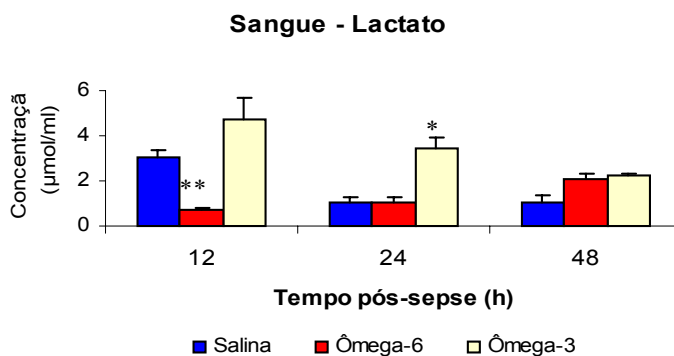
*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

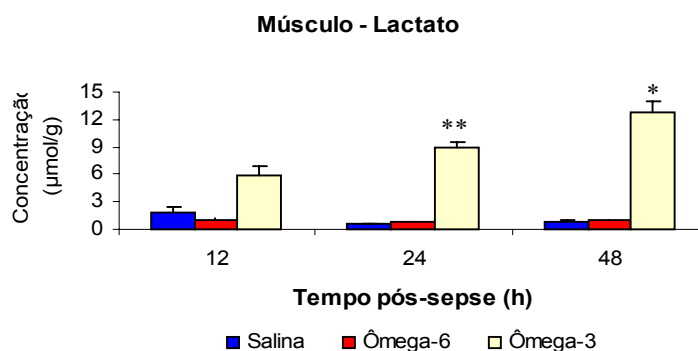
FIGURA 80 - Concentrações médias de lactato no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

$p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 81 - Concentrações médias de lactato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



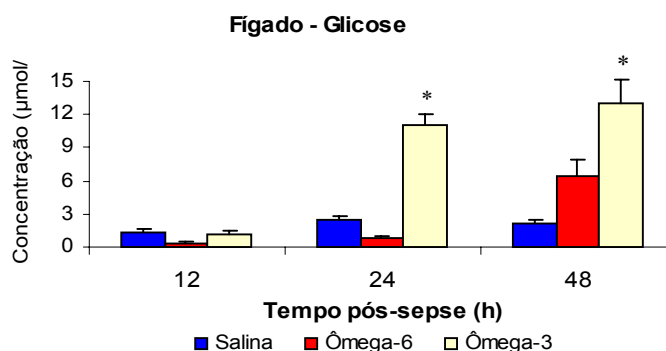
Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 82 - Concentrações médias de lactato no músculo (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

TABELA 37 - Concentrações médias de lactato no sangue (µmol/ml) e nos tecidos (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

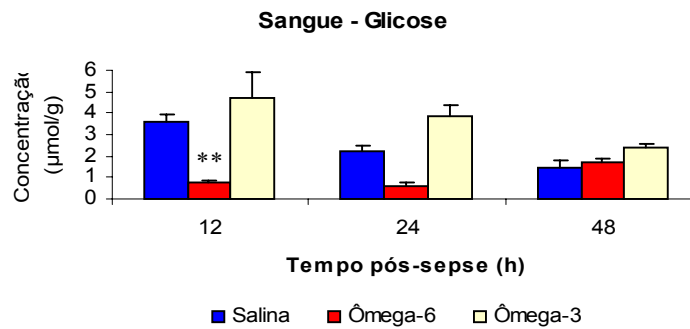
GLICOSE		12h	24h	48h
Fígado	Salina	1,390 ± 0,217	2,440 ± 0,293	2,220 ± 0,187
	Ômega-6	0,388 ± 0,078	0,800 ± 0,257	6,430 ± 1,450
	Ômega-3	1,140 ± 0,282	11,000 ± 1,020*	13,000 ± 2,200*
Sangue	Salina	3,560 ± 0,383	2,210 ± 0,293	1,430 ± 0,335
	Ômega-6	0,796 ± 0,079**	0,630 ± 0,126	1,720 ± 0,151
	Ômega-3	4,690 ± 1,200	3,820 ± 0,593	2,370 ± 0,169
Músculo	Salina	1,270 ± 0,285	0,939 ± 0,215	0,434 ± 0,038
	Ômega-6	0,434 ± 0,154	0,247 ± 0,053	0,199 ± 0,064
	Ômega-3	1,420 ± 0,246	2,830 ± 0,843	2,310 ± 0,806

Resultados expressos em Média ± E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 * p<0,05 Comparado ao respectivo controle ** p<0,01 Comparado ao respectivo controle



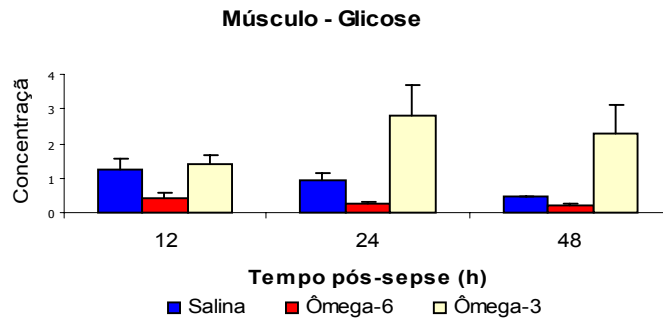
Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos. p<0,05 Comparado ao respectivo controle

FIGURA 83 - Concentrações médias de glicose no fígado (µmol/g) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 84 - Concentrações médias de glicose no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 85 - Concentrações médias de glicose no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

TABELA 38 - Concentrações médias de acetoacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

ACETOACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,100 ± 0,017	0,103 ± 0,010	0,044 ± 0,008
	Ômega-6	0,068 ± 0,005	0,099 ± 0,009	0,151 ± 0,049
	Ômega-3	0,182 ± 0,029	0,281 ± 0,051	0,488 ± 0,111***
Sangue	Salina	0,096 ± 0,015	0,109 ± 0,020	0,031 ± 0,007
	Ômega-6	0,028 ± 0,005	0,048 ± 0,009	0,088 ± 0,028
	Ômega-3	0,340 ± 0,100	0,218 ± 0,031	0,047 ± 0,009
Músculo	Salina	0,091 ± 0,015	0,063 ± 0,016	0,044 ± 0,005
	Ômega-6	0,032 ± 0,005	0,024 ± 0,007	0,037 ± 0,008
	Ômega-3	0,210 ± 0,098	0,277 ± 0,105	0,247 ± 0,081

Resultados expressos em Média ± E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 39 - Concentrações médias de 3-hidroxiacetato no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

3-HIDROXIACETATO		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,089 \pm 0,009	0,119 \pm 0,016	0,030 \pm 0,003
	Ômega-6	0,089 \pm 0,019	0,052 \pm 0,008	0,263 \pm 0,147
	Ômega-3	0,130 \pm 0,042	0,195 \pm 0,052	0,574 \pm 0,135***
Sangue	Salina	0,124 \pm 0,023	0,081 \pm 0,013	0,090 \pm 0,016
	Ômega-6	0,051 \pm 0,007	0,024 \pm 0,003	0,229 \pm 0,101
	Ômega-3	0,107 \pm 0,025	0,113 \pm 0,033	0,059 \pm 0,009
Músculo	Salina	0,086 \pm 0,018	0,074 \pm 0,009	0,038 \pm 0,006
	Ômega-6	0,021 \pm 0,002	0,029 \pm 0,011	0,024 \pm 0,007
	Ômega-3	0,149 \pm 0,032	0,430 \pm 0,113	0,212 \pm 0,080

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

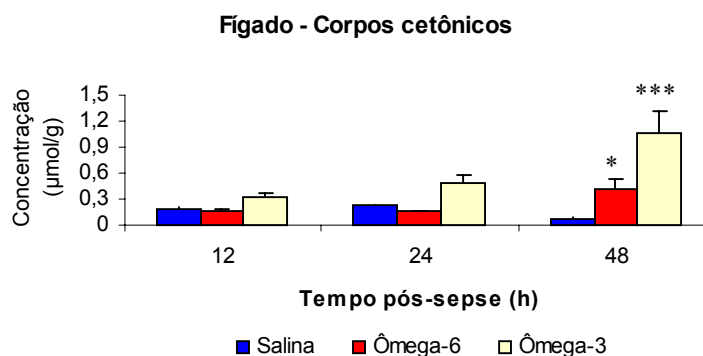
*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

TABELA 40 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) e nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

C. CETÔNICOS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	0,189 \pm 0,017	0,222 \pm 0,017	0,074 \pm 0,009
	Ômega-6	0,157 \pm 0,017	0,151 \pm 0,015	0,414 \pm 0,126*
	Ômega-3	0,312 \pm 0,060	0,476 \pm 0,098	1,060 \pm 0,245***
Sangue	Salina	0,220 \pm 0,037	0,190 \pm 0,027	0,121 \pm 0,023
	Ômega-6	0,079 \pm 0,008	0,072 \pm 0,010	0,317 \pm 0,105
	Ômega-3	0,447 \pm 0,118	0,331 \pm 0,016	0,106 \pm 0,012
Músculo	Salina	0,177 \pm 0,017	0,137 \pm 0,020	0,082 \pm 0,011
	Ômega-6	0,053 \pm 0,004	0,053 \pm 0,012	0,061 \pm 0,012
	Ômega-3	0,359 \pm 0,105	0,707 \pm 0,177	0,459 \pm 0,119

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

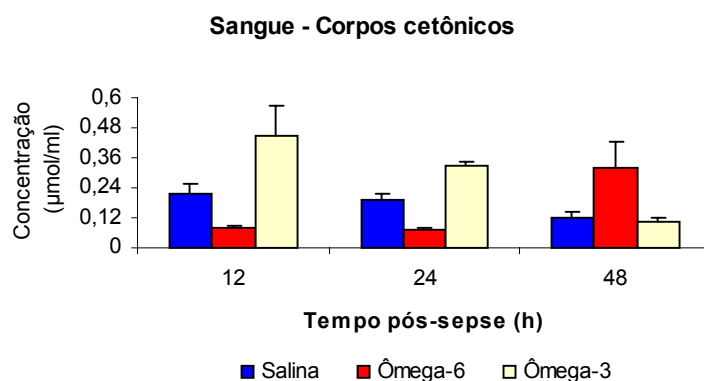
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

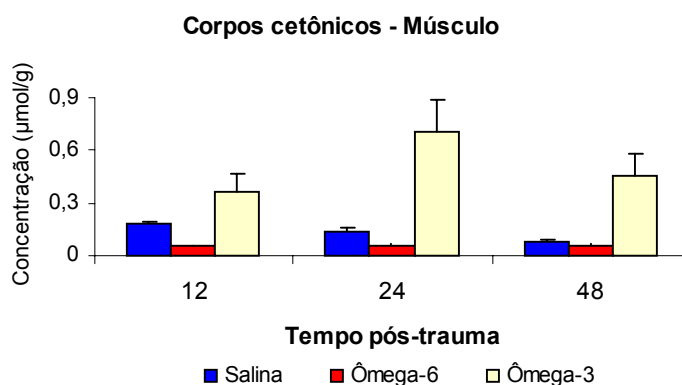
* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 86 - Concentrações médias de corpos cetônicos no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 87 - Concentrações médias de corpos cetônicos no sangue ($\mu\text{mol/ml}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 88 - Concentrações médias de corpos cetônicos no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	—	—	—	—	—	—	—	—	—
LACTATO	—	—	—	↓	—	—	—	—	—
GLICOSE	—	—	—	↓	—	—	—	—	—
AC-AC	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3-OH-BUTIRATO	—	—	—	—	—	—	—	—	—
C. CETÔNICOS	—	—	↑	—	—	—	—	—	—

QUADRO 13 – Efeitos metabólicos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G7 x G3)

METABÓLITO	FÍGADO			SANGUE			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h	12h	24h	48h
PIRUVATO	—	—	↑	↑	↑	—	—	—	↑
LACTATO	—	↑	↑	—	↑	—	—	↑	↑
GLICOSE	—	↑	↑	—	—	—	—	—	—
AC-AC	—	—	↑	—	—	—	—	—	—
3-OH-BUTIRATO	—	—	↑	—	—	—	—	—	—
C. CETÔNICOS	—	—	↑	—	—	—	—	—	—

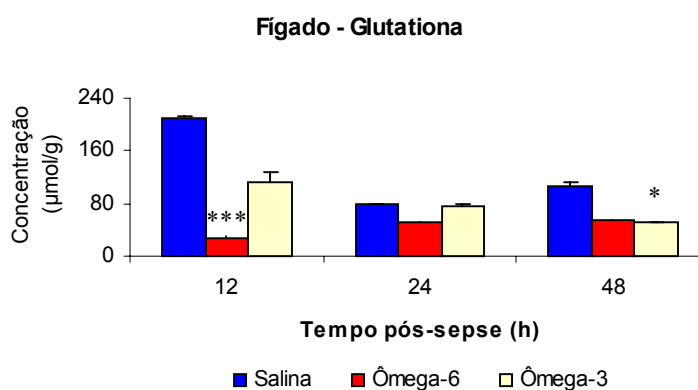
QUADRO 14 – Efeitos metabólicos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações dos metabólitos avaliados no estudo, no grupo submetido à sepse (G9 x G3)

4.12 EFEITOS DO ÔMEGA-6 E DO ÔMEGA-3 NA SEPSE – ESTRESSE OXIDATIVO

TABELA 41 - Concentrações médias de glutathiona nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

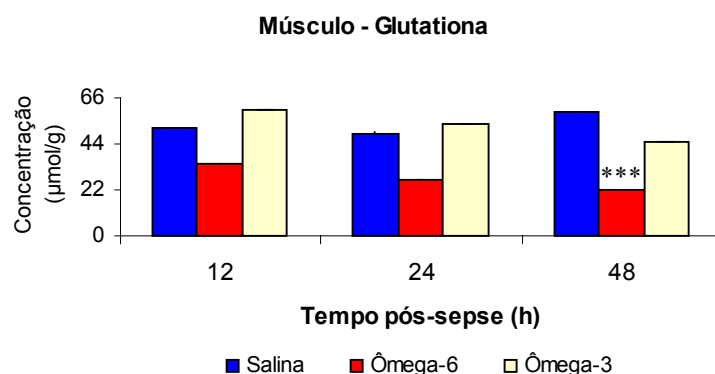
GLUTATIONA		12h	24h	48h
Fígado	Salina	210,50 \pm 2,21	77,54 \pm 0,09	106,10 \pm 5,65
	Ômega-6	25,94 \pm 3,00***	51,77 \pm 0,14	55,18 \pm 0,25
	Ômega-3	111,80 \pm 14,68	74,72 \pm 4,73	52,06 \pm 0,23*
Músculo	Salina	51,70 \pm 0,17	48,90 \pm 0,44	59,37 \pm 0,38
	Ômega-6	34,33 \pm 0,08	26,34 \pm 0,06	22,14 \pm 0,06***
	Ômega-3	60,05 \pm 0,13	53,35 \pm 0,13	44,61 \pm 0,27

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 * $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 89 - Concentrações médias de glutathiona no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



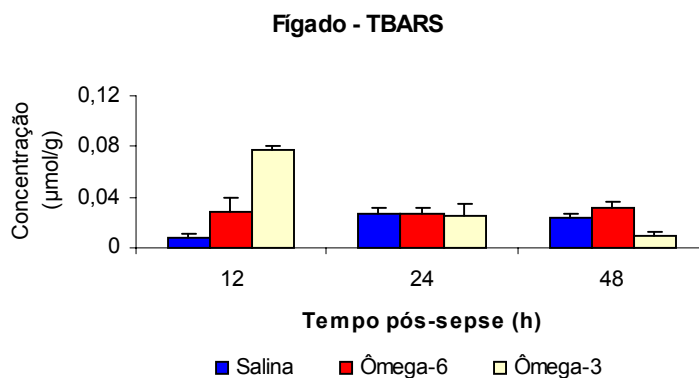
Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 *** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 90 - Concentrações médias de glutaciona no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

TABELA 42 - Concentrações médias de TBARS nos tecidos ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

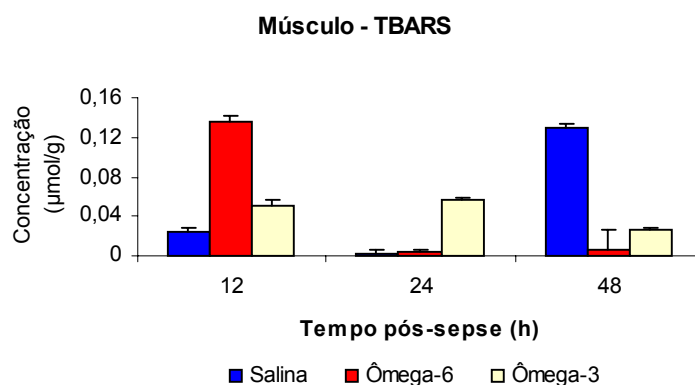
TBARS		12h	24h	48h
Fígado	Salina	$0,008 \pm 0,003$	$0,027 \pm 0,005$	$0,023 \pm 0,004$
	Ômega-6	$0,029 \pm 0,010$	$0,027 \pm 0,005$	$0,031 \pm 0,005$
	Ômega-3	$0,077 \pm 0,004$	$0,025 \pm 0,010$	$0,009 \pm 0,003$
Músculo	Salina	$0,025 \pm 0,004$	$0,023 \pm 0,004$	$0,129 \pm 0,005$
	Ômega-6	$0,136 \pm 0,005^{**}$	$0,005 \pm 0,001$	$0,064 \pm 0,020$
	Ômega-3	$0,051 \pm 0,005$	$0,056 \pm 0,003$	$0,027 \pm 0,002$

Resultados expressos em Média \pm E.P.M. Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos
 ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

FIGURA 91 - Concentrações médias de TBARS no fígado ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 - tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse



Teste de Kruskal-Wallis/Dunn em 6 e 54 ratos

* $p < 0,05$ Comparado ao respectivo controle ** $p < 0,01$ Comparado ao respectivo controle

*** $p < 0,001$ Comparado ao respectivo controle

FIGURA 92 - Concentrações médias de TBARS no músculo ($\mu\text{mol/g}$) no grupo G3 - tratado com solução salina, no grupo G7 - tratado com ômega-6 e no grupo G9 – tratado com ômega-3 - Todos submetidos à sepse

METABÓLITO/TECIDO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	↓	—	—	—	—	↓
TBARS	—	—	—	↑	—	—

QUADRO 15 - Efeitos oxidativos do ω -6 comparados com a solução salina, sobre as concentrações das substâncias avaliadas no estudo, no grupo submetido à sepse (G7 x G3)

METABÓLITO	FÍGADO			MÚSCULO		
	12h	24h	48h	12h	24h	48h
GSH	—	—	↓	—	—	↓
TBARS	—	—	—	↑	—	—

QUADRO 16 – Efeitos oxidativos do ω -3 comparados com a solução salina, sobre as concentrações das substâncias avaliadas no estudo, no grupo submetido à sepse (G9 x G3)

4.13 EFEITOS METABÓLICO E OXIDATIVO DA L-ALANIL-GLUTAMINA E DO ÔMEGA-3 SOBRE A SEPSE

DROGA	L-alanil-glutamina			Ômega-3		
	Fígado	Sangue	Músculo	Fígado	Sangue	Músculo
METABÓLITO/TECIDO						
PIRUVATO	↑	↑	↑	↑	—	↑
LACTATO	↑	↑	↑	↑	—	↑
GLICOSE	↑	↑	↓	↑	—	—
AC-AC	↑	↑	↑	↑	—	—
3-OH-BUTIRATO	↑	↑	—	↑	—	—
C. CETÔNICOS	↑	↑	↑	↑	—	—

QUADRO 17 – Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina e do ω -3 sobre as concentrações das substâncias estudadas 48 horas após indução da sepse, nos diversos tecidos, comparados entre si.

DROGA	L-alanil-glutamina		Ômega-3	
	Fígado	Músculo	Fígado	Músculo
METABÓLITO/TECIDO				
GLUTATIONA	↓	↓	↓	↓
TBARS	↑	↓	—	—

QUADRO 18 - Efeitos oxidativos da L-alanil-glutamina e do ω -3 sobre as concentrações das substâncias estudadas 48 horas após indução da sepse, nos diversos tecidos, comparados entre si.

5 DISCUSSÃO

Neste trabalho observou-se que o trauma induziu aumento significativo nas concentrações sanguíneas de piruvato, lactato e glicose nas 12 e 24 horas (T1 e T2) após o procedimento cirúrgico, ou seja, após o trauma, no grupo G2, quando comparado com o grupo controle G1 (TABELA 1, FIGURAS 9, 10 e 11, QUADRO 2). Estas alterações refletem o efeito-trauma que induz mobilização de substratos compostos C3 (piruvato e lactato) e o aumento da glicemia constituindo o chamado “diabetes do estresse” (CAMPBELL, 2000).

Observou-se aumento significativo nas concentrações de acetoacetato, 3-hidroxiacetato e dos corpos cetônicos totais, 48 horas após o trauma induzido (T3) no grupo G2, quando comparado com o grupo controle G1 (TABELA 2, FIGURA 12, QUADRO 2). Estas alterações correspondem ao efeito-jejum. É a hipercetonemia do jejum. Alterações hiperglicêmicas, mobilização e elevação de ácidos graxos livres no plasma e catabolismo de proteínas musculares como fonte de energia têm sido observados em estudos que abordam a resposta metabólica ao trauma (DRUCKER, 1972; GIDDINGS, 1974; CAMPBELL, 2000). A compreensão das alterações metabólicas observadas após um trauma exige a consideração dos efeitos da inanição que podem acompanhar a injúria. Nesta condição, as duas fontes primárias de energia são as proteínas musculares e os lipídios. OWEN e cols. (1969) observaram que, sob jejum prolongado, os corpos cetônicos, acetoacetato e 3-hidroxiacetato, substituíam a glicose como fonte de energia predominante ao metabolismo cerebral (OWEN et al., 1969; CAHILL et al., 1966; CAHILL, 1970; SAUDEK e FELIG, 1976).

Diante do jejum normal, ou seja, sem o agente trauma, espera-se uma hipercetonemia maior. Porém, neste caso, existe, supostamente, a ação de insulina inibindo a formação de corpos cetônicos pelo efeito do trauma. Os corpos cetônicos só aumentaram nas 48 horas pelo efeito jejum.

É importante ser enfatizado que o modelo aqui utilizado para avaliação dos efeitos do trauma apresentou-se satisfatório e de acordo com outros trabalhos da literatura (HEATH e THRELFALL, 1968; KINNEY et al., 1970; PORTER e KNIGHT, 1970; VASCONCELOS et al., 1987).

A patogenia da sepse é complexa, mas estudos recentes têm sugerido uma seqüência de eventos. Tanto no homem como em experimentos em animais tem-se

evidenciado uma série de alterações no metabolismo hepático, incluindo alterações na gliconeogênese, diminuição da cetogênese, hiperglicemia, hiperlactacemia e resistência insulínica (BEISEL e WANNEMACHER, 1980; WANNEMACHER et al., 1980; VASCONCELOS et al., 1987).

Neste estudo observou-se que no grupo G3 as concentrações de piruvato hepático apresentaram queda significativa nas 48 horas após o procedimento cirúrgico de indução da sepse, ou seja, ligadura e punção do ceco, quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 3, FIGURA 13, QUADRO 3). Isso indica maior utilização deste substrato no fígado para a gliconeogênese hepática.

O efeito sepse causou redução significativa nas concentrações de piruvato sangüíneos nos três tempos do estudo (12h, 24h e 48h) no grupo G3, submetido à sepse, quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 3, FIGURA 14, QUADRO 3) indicando uma maior utilização deste metabólito. Ou seja uma maior captação de piruvato pelo fígado para a gliconeogênese hepática durante a sepse.

No músculo houve aumento significativo nas concentrações de piruvato no tempo T1 (12h) indicando uma maior síntese de piruvato muscular a partir da glicólise. O piruvato se forma no músculo a partir da glicose. Uma molécula de glicose produz duas moléculas de piruvato (CAMPBELL, 2000). Logo, o aumento das concentrações de piruvato nas 12 horas pós-sepse sugere maior glicólise com maior produção deste substrato no músculo neste tempo. No tempo T3 (48h) observou-se queda significativa nas concentrações de piruvato no tecido muscular, o que corresponde um maior consumo, ou utilização, deste substrato nesta fase da sepse a nível muscular (TABELA 3, FIGURA 15, QUADRO 3).

Na glicólise anaeróbica, o lactato produzido retorna ao fígado para ser novamente refeita em glicose (ciclo de Cori). No ciclo glicose-alanina o piruvato produzido é acoplado à alanina e transportada para o fígado onde é refeita em glicose. (ALFACE, 1997; AMABIS e MARTHO, 2002).

Em relação ao lactato hepático, observou-se diminuição significativa em suas concentrações no grupo submetido à sepse (G3) nas 24 horas (T2) após o procedimento operatório quando comparado com o seu controle (G2), submetido ao trauma operatório (TABELA 4, FIGURA 16, QUADRO 3). Isto sugere uma maior utilização deste substrato para a síntese de glicose hepática (gliconeogênese).

No sangue observou-se aumento significativo nas concentrações de lactato no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T1 (12h após o procedimento operatório), em relação ao grupo G2, submetido somente ao trauma operatório. No tempo T2 (24h) observou-se diminuição significativa nas concentrações sanguíneas de lactato no grupo G3 quando comparado ao grupo G2 (TABELA 4, FIGURA 17, QUADRO 3). Isto corresponde à hiperlactacemia decorrente do estado séptico, que ocorreu neste primeiro período do estudo. A partir do tempo T2 (24h) houve uma maior utilização deste substrato, no sentido de disponibilizá-lo para captação hepática, onde este metabólito é convertido à glicose (gliconeogênese). Isto indica que a sepse induziu aumento no ciclo de Cori.

Não houve alterações significantes nas concentrações musculares de lactato entre os grupos G3 e G2 em nenhum dos tempos deste estudo (TABELA 4, FIGURA 18, QUADRO 3).

As concentrações hepáticas de glicose mostraram-se significativamente aumentadas no grupo G3, submetido à sepse, nos três tempos do estudo (12h, 24h e 48h), quando comparado com o seu grupo controle G2, submetido somente ao trauma operatório (TABELA 5, FIGURA 19, QUADRO 3) o que corresponde a uma maior gliconeogênese hepática induzida pela sepse.

Em relação à glicemia, observou-se redução significativa nas concentrações sanguíneas de glicose no grupo submetido à sepse (G3) em relação ao seu controle (G2), submetido ao trauma operatório, no tempo T2 (24h) (TABELA 5, FIGURA 20, QUADRO 3). Embora não se tenha observado aumento significativo nos níveis glicêmicos no grupo G3 em relação ao grupo G2, as concentrações de glicose no sangue estiveram elevadas nos tempos T1 (12h) ($3,556 \pm 0,383$) e T2 (24h) ($2,207 \pm 0,293$) (TABELA 5) em relação às concentrações basais, verificadas no grupo G1 ($1,677 \pm 0,419$) (TABELA 1). Isto corresponde a uma maior captação de glicose pelos tecidos periféricos, que diminui suas concentrações sanguíneas e promove aumento nas concentrações periféricas. Como pode ser observado na TABELA 1 e FIGURA 21 que demonstram aumento significativo das concentrações de glicose muscular no grupo G3, submetido à sepse, nos tempos T1 (12h) e T2 (24h) quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (QUADROS 2 e 3).

Na sepse, a glicemia tanto pode subir, como descer. Pois o sangue funciona como um tecido “tampão” e o fígado é o órgão regulador. Procura manter as concentrações dentro dos níveis normais. Normalmente na condição de sepse tem-

se hiperglicemia e resistência a insulina (BAISEL e WANNEMACHER, 1980; WANNEMACHER et al., 1980).

O músculo não é, eminentemente, um produtor de glicose, e sim, um consumidor. Portanto, o aumento nas concentrações de glicose muscular nos tempos T1 (12h) e T2 (24h) correspondem a uma maior captação de glicose pelo músculo para utilização energética, atendendo a demanda diante do quadro séptico que se apresenta. A glicose no músculo é então quebrada a piruvato. O que explica também o aumento nas concentrações de piruvato muscular observado às 12 horas de pós-sepse (T1) no grupo G3 (TABELA 3, FIGURA 15).

Nas 48 horas pós-sepse (T3) observou-se diminuição significativa nas concentrações de glicose muscular no grupo G3 em relação ao grupo G2 (TABELA 5, FIGURA 21), refletindo uma redução com o passar do tempo ocasionada por um maior consumo de glicose neste período, bem como um menor efeito da sepse, supostamente já pelo estágio avançado da afecção (QUADRO 3).

O piruvato formado pela glicólise pode seguir três rotas catabólicas alternativas. Primeiro, em condições aeróbicas, é oxidado com perda do seu grupo carboxila para liberar o grupo acetila da acetil-coenzima A, a qual é então totalmente oxidada a CO₂ pelo ciclo do ácido cítrico. A segunda rota para o metabolismo do piruvato é sua redução a lactato através da chamada via da fermentação do ácido láctico que acontece em condições anaeróbicas. A terceira via principal do metabolismo do piruvato leva ao etanol. Em alguns invertebrados, protistas e microorganismo como a levedura da fabricação de cerveja, o piruvato é convertido anaerobicamente em etanol e CO₂, um processo chamado de fermentação alcoólica. A acetil-CoA é o metabólito central do metabolismo dos carboidratos e lipídios. Apesar de ser uma importante fonte da gliconeogênese é quantitativamente mais importante na glicólise (ALFACE, 1997; AMABIS e MARTHO, 2002).

Na sepse observa-se elevação nas concentrações de insulina e de glucagon e da relação insulina/glucagon, por meio de influências de outros hormônios (ativação do eixo simpático-adrenal), citocinas e outros mediadores inflamatórios. Normalmente se tem, nessas condições, um ambiente desfavorável à síntese de corpos cetônicos. É de se esperar que na sepse se encontre concentrações de insulina mais elevadas que venham a inibir a síntese de corpos cetônicos e portanto, concentrações mais baixas destes metabólitos (WILLIAMSON et al., 1975; WANNEMACHER et al., 1980; NEUFELD et al., 1982). Hiperinsulinemia foi

observado por Vasconcelos (1987) em grupo submetido à sepse quando comparado com o grupo controle submetido à trauma operatório.

O modelo trauma induziu aumentos significantes nas concentrações sangüíneas de piruvato, lactato e glicose nas 12h e 24h pós-trauma e hipercetonemia nas 48h. O modelo sepse induziu maior glicogenólise hepática nas 12h, maior gliconeogênese hepática nas 24 e 48h, hiperlactacemia nas 12h, cetogênese nas 12 horas e falha da hipercetonemia adaptativa ao jejum nas 24 e 48 horas pós-sepse (QUADRO 3). Vasconcelos et al. (1987) estudaram as alterações no metabolismo hepático em resposta à sepse em ratos. Concluíram que ratos sépticos apresentam diminuição da capacidade hepática para gliconeogênese e cetogênese. Barbosa et al. (2003) também observaram falha no desenvolvimento da hipercetonemia adaptativa ao jejum em ratos submetidos à queimadura.

Neste estudo foi observado aumento significativo nas concentrações hepáticas de acetoacetato no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T2 (24h) após o procedimento operatório, quando comparado ao grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 6). Isto corresponde a uma maior síntese deste substrato neste período. No tempo T3 (48h) observou-se diminuição significativa nas concentrações sangüíneas de acetoacetato no grupo G3, submetido à sepse em relação ao grupo G2, submetido ao trauma (TABELA 6), o que corresponde a uma diminuição na síntese deste substrato neste período.

No sangue houve diminuição significativa nas concentrações de acetoacetato no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T3 (48), quando comparado ao seu controle G2 (TABELA 6).

Observou-se aumento significativo nas concentrações de acetoacetato muscular no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T1 (12h) quando comparado ao grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 6). Isto reflete uma maior captação deste substrato pelo músculo neste período. Já no tempo T3 (48h) observou-se diminuição significativa deste metabólito a nível muscular, no grupo G3 em relação ao grupo G2 (TABELA 6). Estes achados refletem uma menor captação pelo tecido muscular de acetoacetato, correspondendo à menor síntese hepática deste metabólito neste período do estudo pelo grupo G3 submetido à sepse.

As concentrações hepáticas de 3-hidroxiacetato apresentaram-se significativamente aumentadas no grupo G3, submetido à sepse, nos tempos T1 (12h) e T2 (24h), quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma

operatório (TABELA 7) indicando maior síntese deste substrato, neste período. Em T3 (48h) observou-se diminuição significativa nas concentrações deste substrato a nível hepático, no grupo G3 em relação ao grupo G2 (TABELA 7), o que corresponde a menor síntese ou maior consumo deste metabólito, neste período.

Observou-se diminuição significativa nas concentrações séricas de 3-hidroxiacetato no grupo G3, no tempo T3 (48 horas após indução da sepse) quando comparado ao grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 7). Estes achados correspondem a uma menor síntese deste substrato neste período, refletindo falha da hipercetonemia adaptativa ao jejum.

Observou-se que no tempo T1 (12h) houve aumento e no tempo T3 (48h) diminuição, significantes, nas concentrações de 3-hidroxiacetato a nível muscular, no grupo G3, submetido à sepse, quando comparado ao grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 7). As maiores concentrações de 3-hidroxiacetato observadas no tempo T1 (12h) refletem a maior captação muscular no mesmo período em que se observa uma maior síntese hepática deste metabólito. Por outro lado, as menores concentrações musculares no grupo G3, submetido à sepse, em relação ao grupo G2, submetido ao trauma, no tempo T3 (48h) refletem a menor captação muscular correspondente à menor síntese hepática de 3-hidroxiacetato neste período.

Em relação às concentrações hepáticas de corpos cetônicos totais foi observado que no tempo T1 (12h) houve aumento significativo e nos tempos T2 (24h) e T3 (48h) houve diminuições, significantes, no grupo G3, submetido à sepse, quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 8, FIGURA 22, QUADRO 3).

No sangue houve aumento significativo nas concentrações de corpos cetônicos totais no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T1 (12h), em relação ao grupo G2, submetido ao trauma operatório. No tempo T3 (48h) observou-se diminuição significativa em suas concentrações hepáticas no grupo G3, induzida pela sepse, em relação ao grupo G2 (TABELA 8, FIGURA 23, QUADRO 3).

As concentrações musculares de corpos cetônicos totais apresentaram-se significativamente elevadas no grupo G3, submetido à sepse, no tempo T1 (12h) e significativamente diminuídas no tempo T3 (48h), quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABELA 8, FIGURA 24, QUADROS 2 e 3).

Esses achados relacionados às concentrações centrais e periféricas de corpos cetônicos refletem a complexidade metabólica que envolve estes elementos diante de situações de trauma e sepse aqui colocadas.

Diante de uma situação de jejum, é de se esperar que ocorra uma adaptação dos mecanismos reguladores que venham a estimular uma maior produção de corpos cetônicos pelo fígado, que é o sítio da síntese destes metabólitos. O aumento da cetogênese e conseqüente hipercetonemia, nesta condição pode ser denominada hipercetonemia adaptativa ao jejum. Isto foi observado com o grupo G3, submetido à sepse no tempo T1 (12h) deste estudo, que evidenciou aumentos significantes destes substratos no fígado, sangue e tecido muscular (TABELAS 6, 7 e 8 e FIGURAS 22, 23 e 24, QUADRO 3).

A “queima” de corpos cetônicos ocorre em situações especiais como fonte energética alternativa substitutiva à glicose, que pode ser obtida mais facilmente. No jejum, a glicose torna-se “cara”, pois advém da quebra de proteína muscular. É necessário 1,96g de proteína para gerar 1,0g de glicose (CAMPBELL, 2000; LENNINGER et al., 2000).

Diante de um ambiente de resposta inflamatória sistêmica persistente, influenciado por fatores hormonais e enzimáticos, “contaminado” por citocinas e mediadores inflamatórios e ainda, diante de hiperinsulinemia, hiper glucagonemia e aumento da relação insulina/glucagon tem-se uma condição desfavorável à síntese de corpos cetônicos. Quanto mais glicose circulante e maior resistência insulínica, mais insulina sérica e, conseqüentemente, maior a inibição do fígado para a produção de corpos cetônicos. A hiperinsulinemia inibe a cetogênese. Espera-se encontrar, portanto, na sepse, concentrações elevadas de insulina e baixas de corpos cetônicos.

Esta situação foi observada neste estudo em que se evidenciou diminuição nas concentrações de acetoacetato, 3-hidroxi butirato e corpos cetônicos totais no tempo T3 (48h), no fígado, sangue e músculo, no grupo G3, submetido à sepse. Vasconcelos et al., (1986) apresentaram achados semelhantes em relação ao tecido hepático. Estes achados indicam para uma falha da hipercetonemia adaptativa ao jejum induzida pela sepse.

Alterações no metabolismo periférico também foram evidenciadas em vários trabalhos que abordaram a questão dos efeitos da sepse no metabolismo. Entretanto, alguns achados nos diferentes trabalhos têm sido conflitantes. Alguns

trabalhos têm demonstrado aumento da gliconeogênese, enquanto em outros, ela está diminuída, após a sepse. Estas divergências não causam surpresa, uma vez que a resposta metabólica é dependente de uma série de fatores como tipo de sepse, o estado nutricional e hormonal, bem como o estágio da infecção. Não há ainda informações precisas sobre o tempo em que as alterações no metabolismo hepático em curso ocorrem. (WANNEMACHER et al., 1980; GUILLEM et al., 1982; CLEMENS et al., 1984). Vasconcelos e cols. (1987) estudaram as modificações temporais no metabolismo hepático em resposta à sepse em ratos observando o comprometimento da gliconeogênese e da cetogênese nesta condição. Seus achados demonstraram elevação nas concentrações do lactato e queda dos corpos cetônicos séricos, significantes, nas 12, 24 e 48 horas pós-sepse e elevação significativa nas concentrações de piruvato nas 48 horas pós-sepse. Este mesmo autor demonstrou que no tecido hepático houve elevação significativa nas concentrações de piruvato, lactato e glicose e queda significativa nas concentrações de acetoacetato, 3-hidroxibutirato e dos corpos cetônicos totais nos ratos submetidos à sepse nas 48 horas após ligadura e punção do ceco.

Após a percepção de que a glutamina é um aminoácido com funções importantes no organismo, estudos comprovando seu uso em situações clínicas específicas apareceram no meio científico. Achados relacionados ao metabolismo da glutamina durante estresse e catabolismo têm demonstrado sua importância clínica (CALDER, 1994; SOUBA, 1993; CAMPOS et al., 2002). Estados hipercatabólicos e hipermetabólicos estão relacionados com a redução do pool de glutamina intracelular. A extensão e duração da depleção é proporcional à severidade da doença. O metabolismo do músculo esquelético pode permanecer seriamente danificado por 3 ou 4 semanas depois do dano catabólico. Os níveis intracelulares normais de glutamina não podem ser mantidos nas agressões mais severas. As reservas de glutamina periférica diminuem e são consumidas como fonte de energia. Isso deixa o organismo depauperado em glutamina, o que leva a não nutrição de enterócitos e células do sistema imune (CALDER, 1994; SOUBA, 1993). Em algumas condições como trauma, septicemia e câncer e, eventualmente, no esforço físico extremo, a concentração intracelular e do plasma desse aminoácido diminui em até 50%. Assim, quando a demanda é maior que a produção estabelece-se um quadro de deficiência de glutamina (SMITH e WILMORE, 1990).

Por esta razão, sua reposição diante destas condições tem sido motivo de muitos estudos no meio científico.

A glutamina tem uma importante participação no metabolismo dos aminoácidos através do transporte de nitrogênio do músculo esquelético para os intestinos (servindo como substrato energético), para o fígado (no caso de jejum prolongado ou injúria), para os rins (na aminogênese e balanço ácido-básico) e na proliferação de células do sistema imune.

O interesse clínico no metabolismo da glutamina é incitado pelo fato de que deficiência de glutamina ocorre em vários estados mórbidos em que sua deficiência parece ser o principal determinante do resultado nessas circunstâncias (FURST et al., 1990; JACKSON et al., 2000). A glutamina é sintetizada no músculo esquelético, de onde é liberada na corrente sangüínea e transportada para uma variedade de tecidos e órgãos (WELBOURNE e JOSHI, 1990; CALDER, 1994). Uma alta taxa de captação de glutamina, mas uma oxidação somente parcial, é característica de uma rápida divisão celular tal como ocorre com os enterócitos, imunócitos, macrófagos e fibroblastos. Nestes casos a glutamina se disponibiliza como fundamental fonte de energia (ARDAWI e NEWSHOLME, 1990). Esta situação provê condições ideais para a síntese de moléculas chaves, como a glutatona (GSH) e nucleotídeos (HIGASHIGUSHI, et al., 1993). Então, por ser um precursor de GSH, a glutamina é um importante suplemento nutricional para aumentar o estoque antioxidante no corpo.

Induzido pela L-ala-gln, observou-se aumentos significantes nas concentrações de glicose hepática e muscular, nos três tempos do estudo, no grupo G4 em relação ao grupo G2, tratado com solução salina. Ambos os grupos submetidos ao trauma operatório. No sangue houve aumento significativo no tempo inicial T1 (12h) e diminuição significativa no tempo T2 (24h), no grupo tratado com L-ala-gln (G4), quando comparado com G2, que recebeu solução salina (TABELA 13, FIGURAS 35 e 37, QUADRO 5).

A L-ala-gln induziu maior glicogenólise no tempo T1 (12h) bem como maior gliconeogênese hepática, nos dois últimos tempos do estudo (24 e 48h), a partir da maior oferta de precursores compostos C3, lactato e piruvato, provenientes da glicólise nos tecidos periféricos. No tempo T2 (24h), a maior captação de glicose pelos tecidos periféricos ocasionou a queda nas suas concentrações sangüíneas, neste período. Isto foi observado diante da maior concentração de glicose hepática

em todos os tempos do estudo, que corresponde à maior captação de glicose pelo músculo nos três tempos do estudo frente ao trauma operatório (QUADRO 5).

Neste estudo, observou-se aumento significativo nas concentrações de piruvato hepático nos tempos T1 (12h) e T3 (48h) no grupo G4, tratado com L-ala-gln, quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 11, FIGURA 29, QUADRO 5).

No sangue, as concentrações de lactato apresentaram-se significativamente elevadas no tempo T1 (12h) no grupo G4, em relação ao grupo G2. No tempo T2 (24h), houve diminuição significativa nas concentrações deste metabólito, no sangue, no grupo G4 em relação ao grupo G2 (TABELA 11, FIGURA 30, QUADRO 5).

A nível de tecido muscular, o grupo G4, tratado com L-ala-gln, apresentou concentrações de piruvato significativamente elevadas no tempo T1 (12h), quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 11, FIGURA 31, QUADRO 5).

Estas alterações nas concentrações de piruvato refletem a influência da glutamina que, diante do trauma (grupo G4), promoveu aumento na produção deste metabólito a partir da glicólise a nível muscular e conseqüente maiores concentrações no sangue e maior oferta para captação pelo fígado, nas 12 horas (T1) iniciais do estudo. A maior concentração de piruvato hepático proporcionou maior gliconeogênese. A L-ala-gln promoveu um aumento no ciclo glicose-alanina. Pois se sabe que dentre outras importantes funções atribuídas à glutamina, ela exerce ação reguladora sobre a síntese e degradação das proteínas, controle entre o catabolismo e anabolismo e importante papel na gliconeogênese ao participar do ciclo alanina-glicose. No músculo, o ácido pirúvico recebe um radical amina do ácido glutâmico (derivado da glutamina) e formará a alanina. Esta sofrerá desaminação (perda de NH₂) no fígado e produzirá glicose (McARDLE et al., 1998).

As concentrações de lactato apresentaram aumentos significantes no fígado e músculo nos três tempos do estudo T1 (12h), T2 (24h) e T3 (48h). No sangue houve significantes aumento no tempo T1 (12h) e diminuição no tempo T2 (24h) no grupo teste (G4), tratado com L-ala-gln, em relação ao grupo controle G2, tratado com solução salina. Isto reflete uma maior produção muscular de lactato, correspondente a maior glicólise anaeróbica induzida pela L-ala-gln diante do trauma. A maior produção e disponibilização deste substrato para o sangue, caracterizando a hiperlactacemia induzida pela L-ala-gln proporcionou maior captação de lactato pelo

fígado. Neste órgão, o lactato foi convertido à glicose, refletido no aumento das concentrações hepáticas de glicose, como se pode observar na tabela 13 e figura 35. Percebe-se portanto, que a L-ala-gln promoveu um aumento no ciclo de Cori. O sangue funciona como um compartimento “tampão”. Pode-se observar tanto aumento como diminuição nas concentrações sangüíneas desses substratos, dependendo da intensidade de produção, disponibilização ou captação pelos tecidos produtores ou consumidores.

Sabe-se que o metabolismo da glutamina acontece através de uma única reação catalisada por duas enzimas. A glutamina sintetase catalisa a síntese de glutamina fazendo a interação de glutamato e amônia, e a glutaminase faz a reação inversa, transforma glutamina em glutamato. A direção e os valores destas reações é que vão determinar se o tecido é consumidor ou produtor de glutamina. Os músculos esqueléticos são considerados produtores, pois possuem pouca glutaminase (ROWBOTTOM et al., 1996). A síntese acontece primariamente nos músculos, mas também pode ocorrer nos pulmões, fígado, cérebro e no tecido adiposo (ROWBOTTOM et al., 1996). Os rins, células do sistema imune e trato gastrointestinal a consomem, enquanto o fígado é o único órgão que tanto a consome como a produz, pois possui tanto glutaminase como glutamina sintetase. Sob algumas condições, como uma reduzida oferta de carboidratos, o fígado pode se tornar um consumidor de glutamina (ROWBOTTOM et al, 1996).

A L-ala-gln induziu aumentos significantes nas concentrações hepáticas de acetoacetato nos três tempos do estudo (12h, 24h e 48h), no grupo G4, quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina, ambos os grupos submetidos ao trauma operatório (TABELA 14). Estas alterações refletem maior síntese deste substrato pelo fígado nos três tempos do estudo.

Houve diminuição significativa nas concentrações de acetoacetato muscular, no grupo G4, tratado com L-ala-gln, no tempo T3, em relação ao grupo G2, quando ambos os grupos foram submetidos ao trauma operatório (TABELA 14).

Observou-se que as concentrações de 3-hidroxiacetato apresentaram-se significativamente elevadas no fígado nos tempos T1 (12h) e T2 (24h) e no músculo, no tempo T1 (12h), no grupo G4, quando comparado com o grupo G2, induzidas pela L-ala-gln (TABELA 15).

A L-ala-gln induziu aumentos significantes nas concentrações hepáticas de corpos cetônicos totais nos três tempos do estudo (12h, 24h e 48h), no grupo G4,

quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina. Ambos os grupos submetidos ao trauma operatório. Foram observadas diminuições significantes nas concentrações desses substratos no sangue, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h) (TABELA 16, FIGURAS 38 e 39, QUADRO 5).

As concentrações de corpos cetônicos no tempo T1 (12h), a nível muscular, também foram influenciadas pela L-ala-gln. Conforme a tabela 16 e figura 40, houve aumento significativo destes metabólitos no grupo G4 quando, comparado com o grupo G2 (QUADRO 5).

Os aumentos observados nas concentrações dos corpos cetônicos no tecido hepático, nos tempos T1 (12h) e T2 (24h) refletem o aumento na síntese destes substratos pelo fígado, sítio único da síntese destes metabólitos, induzido pela L-ala-gln. Logo, isto significa que esta droga induziu aumento na cetogênese.

No trauma puro, sem a intervenção de drogas, evidenciou-se diminuição nas concentrações de corpos cetônicos, caracterizando a falha da hipercetonemia do jejum, por causa da suposta hiperinsulinemia.

Baixas concentrações de insulina no sangue induzem a iniciação da lipólise com a mobilização das gorduras e ativação da glicoproteína lípase que atua nos ácidos graxos. Assim, os corpos cetônicos passam a ser produzidos no fígado para o jejum. Isto, no jejum e sem a interferência de outros fatores no sistema.

No caso deste grupo submetido ao trauma operatório e tratado com L-ala-gln (G4), provavelmente existe algum sinal para o fígado para que este órgão sintetize corpos cetônicos. Este sinal provavelmente é a hipoinsulinemia. Provocada pelo seu grande consumo, decorrente da necessidade deste hormônio para metabolizar a grande quantidade de glicose circulante. Trata-se de uma situação especialíssima. Mesmo diante de elevadas concentrações de glicose observa-se hipercetonemia. A metabolização de glicose periférica consome insulina. Baixas concentrações de insulina estimula a produção de corpos cetônicos. Supõe-se que a L-ala-gln facilite toda esta cadeia de eventos. Provavelmente induzindo a uma redução da resistência insulínica com conseqüente maior utilização deste hormônio.

A oferta exógena de L-ala-gln nas doses utilizadas neste estudo (0,75mg/kg de peso) levou a um aumento da queima da glicose nos tecidos periféricos, aumento do ciclo de Cori, aumento do ciclo glicose-alanina, aumento da oferta dos precursores de glicose, aumento da gliconeogênese, aumento da glicemia, e nas concentrações dos corpos cetônicos a nível hepático, portanto, maior cetogênese.

Com relação à sepse, é de se esperar um comportamento metabólico semelhante ao encontrado no grupo submetido ao trauma operatório. Porém, com alterações relacionadas a um ambiente bem mais “poluído”, com uma gama maior de mediadores inflamatórios.

A oferta endovenosa de L-ala-gln, na dose utilizada neste estudo, induziu elevação nas concentrações hepáticas e musculares de piruvato, nas 48 horas após indução da sepse e no sangue, nas 24 (T1) e 48 horas (T2) após o ato operatório, no grupo teste (G5), quando comparado com o grupo G3, tratado com solução salina (TABELA 19, FIGURAS 45 e 47, QUADRO 7). Estas alterações refletem maior captação hepática de piruvato proveniente dos tecidos periféricos proporcionada pela maior oferta de piruvato para o sangue associada a uma maior síntese deste metabólito nos tecidos periféricos, ou seja, maior glicólise fase I.

Observa-se que as alterações ocorrem mais nos tempos mais tardios quando, aparentemente, os animais do estudo encontram-se em estado séptico mais grave.

Na sepse, a L-ala-gln administrada ao grupo G5 induziu aumento significativo nas concentrações de lactato no fígado e no sangue, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h), quando comparado com o grupo G3, tratado com solução salina. No músculo este aumento foi significativo no tempo T3 (48h), no grupo tratado com L-ala-gln. Houve diminuição significativa nas concentrações sangüíneas de lactato no grupo G5, somente no tempo T1 (12h) (TABELA 20, FIGURAS 48, 49 e 50, QUADRO 7).

Estas alterações correspondem à maior produção de lactato nos tecidos periféricos a partir de maior glicólise anaeróbica. O lactato é disponibilizado para o sangue e é prontamente captado pelo fígado, onde é novamente convertido a glicose. Como se pode observar, as concentrações de lactato encontram-se aumentadas tanto no músculo, tecido produtor, como no fígado, órgão captador, indicando um aumento no ciclo de Cori induzido pela L-alanil-glutamina diante da sepse. As reduções nas concentrações de lactato no sangue no tempo T1 (12h), no grupo G5, em relação ao grupo G3 refletem uma captação mais intensa, pelo fígado, nesta fase do estudo, num momento em que a produção deste substrato pelos tecidos periféricos ainda não era tão acentuada ($1,540 \pm 0,0196 \mu\text{mol/ml}$) como pode ser observada na tabela 20 e figura 50.

A oferta endovenosa de L-ala-gln ao grupo submetido à sepse (G5) induziu aumentos significativos nas concentrações hepáticas e sangüíneas de glicose, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h) em relação ao grupo controle G3 (TABELA 21,

FIGURAS 51 e 52, QUADRO 7), ao qual foi ofertado solução salina. Este aumento corresponde a maior gliconeogênese induzida pela L-ala-gln, por aumento nas concentrações dos precursores, lactato e piruvato, devido a maior glicólise periférica.

No músculo observou-se queda significativa nas concentrações de glicose, no grupo G5, tratado com L-ala-gln, nos três tempos do estudo 12h, 24h e 48h em relação ao grupo G3, que recebeu solução salina (TABELA 21, FIGURA 53, QUADRO 7). Isto sugere que na sepse a L-ala-gln induziu maior utilização, ou seja, maior consumo de glicose a nível periférico (glicólise muscular), já que é grande a oferta deste metabólito circulante. A glicólise produz mais piruvato e lactato que é disponibilizado na corrente sanguínea.

As mais baixas concentrações glicêmicas observadas no grupo G5 em relação ao grupo G3, no tempo T1(12h) (TABELA 21, FIGURA 52, QUADRO 7) refletem maior captação de glicose pelo fígado para maior gliconeogênese hepática.

Fica evidenciado, portanto que a oferta de L-ala-gln, ao grupo G5, induzido à sepse, induziu aumento na glicólise, aumento na gliconeogênese, aumento no ciclo de Cori (glicólise anaeróbica) e aumento no ciclo alanina-glicose. As alterações metabólicas ocorridas no grupo submetido à sepse, seguiram padrão semelhante ao grupo submetido ao trauma operatório. Porém essas alterações no grupo séptico mostraram-se de magnitude bem maior.

A oferta endovenosa de L-ala-gln induziu aumento significativo nas concentrações de acetoacetato no fígado, sangue e músculo, nos três tempos do estudo T1 (12h), T2 (24h) e T3 (48h), no grupo G5 em relação ao grupo G3, ambos submetidos à sepse (TABELA 22). No sangue, observou-se, ainda, diminuição significativa nas concentrações de acetoacetato no grupo G5, nas 12 horas (T1) após o procedimento cirúrgico que induziu à sepse. Foi observado também aumento significativo nas concentrações deste substrato sanguíneo, no tempo T2 (24h), no grupo que recebeu L-ala-gln (TABELA 22).

Estas alterações refletem maior cetogênese induzida pela L-ala-gln, principalmente nos tempos mais tardios após a indução da sepse. A maior cetogênese proporciona maior produção e oferta dos metabólitos acetoacetato e 3-hidroxiacetato para a corrente sanguínea e para os tecidos periféricos.

De fato, a maior concentração de acetoacetato muscular no grupo G5 em relação ao G3 no tempo T3 (48h) corresponde a maior captação deste substrato

pelo músculo, diante da maior oferta deste metabólito pelo fígado e maior disponibilização no sangue induzida pela L-ala-gln.

As concentrações de 3-hidroxiacetato apresentaram-se aumentadas no fígado, no tempo T2 (24h) e no sangue, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h), no grupo G5, tratado com L-ala-gln, quando comparado com o grupo G3, tratado com solução salina (TABELA 23, QUADRO 7). Isto corresponde ao aumento da cetogênese nestes períodos, induzido pela L-ala-gln.

A L-ala-gln induziu diminuição nas concentrações de 3-hidroxiacetato no grupo (G5), no fígado e no sangue 12 horas (T1) depois de induzido a sepse e no músculo às 24 horas (T2), quando comparado com o grupo G3, recipiente de solução salina (TABELA 23). Isto corresponde a uma menor cetogênese neste período. Provavelmente por inibição pela suposta hiperinsulinemia presente nesta fase inicial da sepse. Menor cetogênese proporciona menor oferta de 3-hidroxiacetato para o sangue e, por conseguinte para os tecidos periféricos. Nas 24 horas pós-sepse (T2), supõe-se que as menores concentrações deste metabólito muscular correspondam a uma menor captação de 3-hidroxiacetato pelo tecido hepático. Pois, neste período observa-se grande disponibilidade deste substrato no sangue (TABELA 23).

A oferta exógena de L-ala-gln induziu aumentos significantes nas concentrações dos corpos cetônicos totais a níveis hepático, sangüíneo e muscular, nas 48 horas pós-sepse (T3), no grupo teste (G5) em relação ao grupo controle G3, recipiente de solução salina refletindo maior cetogênese que promove hiperketonemia, disponibilizando este metabólito para maior captação periférica, neste período. Houve aumento significativo nas concentrações de corpos cetônicos circulantes no tempo T2 (24h pós sepse), no grupo G5 em relação ao grupo G3. Observou-se também, diminuição significativa, nas concentrações desses substratos, no músculo, no tempo T2 (24h), no grupo G5 quando comparado com o grupo G3 refletindo menor captação muscular de corpos cetônicos pelo grupo G5, neste período induzido pela L-ala-gln diante da sepse (TABELA 24, FIGURAS 54, 55 e 56, QUADRO 7).

Esta hiperketonemia, a princípio inesperada, diante de hiperglicemia (TABELA 21, FIGURA 52), deve-se, provavelmente, à suposta queda nos níveis de insulina, por consumo, diante de grande queima de glicose. A hipoinsulinemia estimularia à cetogênese. As alterações nas concentrações dos corpos cetônicos foram

evidenciadas nos tempos mais tardios do estudo, que correspondem às fases de maior gravidade do estado séptico, ao qual os animais foram submetidos.

Observou-se que as concentrações de piruvato hepático apresentaram diminuição significativa no grupo G6, tratado com óleo poliinsaturado ω -6, no tempo T1 (12h), em relação ao grupo controle G2, que foi tratado com solução salina, quando ambos os grupos foram submetidos ao trauma operatório. Isto sugere que houve um maior consumo de piruvato hepático, neste período, induzido pelo ω -6. No tempo T3 (48h), as concentrações hepáticas de piruvato apresentaram-se significativamente elevadas no grupo G6, em relação ao controle G2. Isso sugere que o ω -6 induziu maior glicólise nas 48 horas pós-trauma, no grupo G6 (TABELA 27, FIGURA 61, QUADRO 9).

O ω -6 induziu aumento significativo nas concentrações musculares de piruvato, no tempo T3 (48h), no grupo G6, em relação ao controle G2 (TABELA 27, FIGURA 63), sugerindo acentuação da glicólise muscular neste período de fase I, produzindo piruvato. Este piruvato é disponibilizado ao sangue, de onde é captado pelo fígado para reconversão e síntese de glicose. O aumento significativo nas concentrações de glicose hepáticas, no grupo G6 (tratado com ω -6) em relação ao grupo G2 (tratado com solução salina), no tempo T3 (48h) (TABELA 29, FIGURA 67) evidencia a influência do ω -6 no aumento do ciclo glicose-alanina. Pois se observa concentrações elevadas de piruvato no músculo e no fígado associadas a maior gliconeogênese hepática no tempo T3 deste estudo, no grupo G6.

As concentrações glicêmicas apresentaram-se significativamente diminuídas, influenciadas pelo ω -6, no grupo G6, no tempo T2 (24h) quando comparado com o grupo G2 (TABELA 29, FIGURA 68). Isto reflete captação deste substrato, nesta fase, pelos tecidos periféricos, para consumo.

O grupo tratado com ω -6 (G6) apresentou aumento significativo nas concentrações hepáticas de lactato no tempo T3 (48h), quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 28, FIGURA 64). Ambos os grupos submetidos ao trauma operatório. Isto corresponde a uma maior captação deste substrato, nesta fase, pelo fígado, no grupo G6.

A oferta de ω -6 induziu diminuição significativa nas concentrações sangüíneas de lactato, no grupo G6, no tempo T2 (24h), em relação ao grupo G2, que foi tratado com solução salina. Isto sugere que essa diminuição corresponde a maior captação deste metabólito pelo fígado, neste período. Pois se observou que houve aumento

nas concentrações deste metabólito a nível hepático ($0,245 \pm 0,023$ versus $0,417 \pm 0,023$), não significativa, porém sugerindo uma tendência de alta, que corresponde a maior captação (TABELA 28, FIGURA 65, QUADRO 9).

Houve aumento significativo nas concentrações de glicose hepática, induzido pelo ω -6, no grupo G6, em relação ao grupo G2 (TABELA 29, FIGURA 67, QUADRO 9). Isto corresponde a uma maior gliconeogênese hepática, neste período, no grupo tratado com o óleo poliinsaturado ω -6.

Observou-se que as concentrações de piruvato hepático apresentaram-se significativamente elevadas no tempo T1 (12h), no grupo tratado com ω -3 (G8), em relação ao grupo controle, G2, que foi tratado com solução salina, ambos submetidos ao trauma operatório (TABELA 27, FIGURA 61, QUADRO 10). Sugerindo que o ω -3 induziu aumento da captação hepática deste substrato, nas 12 horas depois da indução do trauma, induzindo maior síntese de glicose (gliconeogênese).

Deve-se considerar que 12 horas ainda é relativamente cedo para que se tenha acentuação na gliconeogênese. Pois o que geralmente ocorre, nesta fase inicial, é glicogenólise. Ou seja, quebra de glicogênio para síntese e oferta de glicose para os tecidos consumidores. No entanto, já que nas 24 horas as elevadas concentrações de glicose hepática permaneceram (TABELA 29, FIGURA 67, QUADRO 10), sugere-se que realmente ocorreu captação de piruvato para gliconeogênese hepática induzida por ω -3, no grupo G8, induzido ao trauma.

O ω -3 induziu a diminuição significativa nas concentrações sanguíneas de piruvato, no tempo T2 (24h), no grupo G8, tratado com ω -3, em relação ao grupo G2, que recebeu solução salina (TABELA 27, FIGURA 62, QUADRO 10). O sangue atua como tecido tampão. Pode apresentar elevações ou diminuições nas concentrações dos substratos, dependendo das necessidades dos tecidos periféricos ou do órgão central, o fígado.

A oferta de ω -3 induziu aumento significativo nas concentrações hepáticas de lactato, no grupo G8, no tempo T2 (24h), em relação ao grupo controle G2 (TABELA 28, FIGURA 64). Correspondendo a uma maior captação deste metabólito pelo tecido hepático para produção de glicose, ou seja gliconeogênese hepática induzida pelo ω -3, diante do trauma.

O ω -3 induziu aumento significativo nas concentrações de lactato muscular, no grupo G8, no tempo T2 (24h), em relação ao grupo G2 (TABELA 28, FIGURA

66). Isto sugere que neste período houve aumento na glicólise anaeróbica, no grupo teste, tratado com ω -3. Estas alterações correspondem a um aumento no ciclo de Cori. O lactato muscular produzido a partir da glicólise anaeróbica é disponibilizado para o sangue. Do sangue, ele é captado pelo órgão central, o fígado, onde é reconvertido a glicose através da gliconeogênese hepática.

O aumento no ciclo de Cori diante do trauma, induzido pelo ω -3, se confirma quando se observa que as concentrações de glicose hepática encontram-se significativamente elevadas no grupo G8, no tempo T2 (24h), em relação ao grupo G2 (TABELA 29, FIGURA 67, QUADRO 10).

As concentrações de glicose apresentaram-se significativamente elevadas, no tempo T1 (12h), tanto no fígado como no músculo, no grupo G8, tratado com ω -3, quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 29, FIGURAS 67 e 69, QUADRO 10). Isto corresponde a maior síntese de glicose hepática (gliconeogênese) e maior captação muscular de glicose, neste período, induzidas pelo ω -3, no trauma.

Diante da exposição ao trauma operatório o ω -3 induziu aumento da gliconeogênese a partir do piruvato e do lactato, que são precursores de glicose, no tempo T1(12h) e T2 (24h) no grupo G8. O ω -6 também induziu aumento na gliconeogênese, porém, num tempo mais tardio, 48 horas após o trauma. Pois no tempo 48 horas observou-se maiores concentrações de glicose hepática, bem como de piruvato e lactato no grupo G6, tratado com ω -6. A gliconeogênese aumentou nas 12 e 24 horas induzida pelo ω -3 e nas 48 horas induzida pelo ω -6, a partir dos metabólitos precursores piruvato e lactato hepáticos.

Este aumento na gliconeogênese hepática ocasionou maior disponibilização de glicose para o sangue, com sua imediata captação pelo tecido muscular, como foi observado nas 12 horas, pelo aumento significativo nas concentrações de glicose muscular no grupo G8, tratado com ω -3.

O aumento nas concentrações de lactato muscular no grupo G8, no tempo T2, e do piruvato muscular no grupo G6, no tempo T3 refletem a maior glicólise periférica para a produção de energia, induzida pelo ω -3 nas fases iniciais do trauma e pelo ω -6, em fases mais tardias do trauma. Ocorrendo portanto, transformação de glicose em lactato e piruvato, no músculo.

A oferta do óleo ω -6 induziu aumento significativo nas concentrações hepáticas de acetoacetato no tempo T3 (48h), no grupo teste G6, em relação ao

grupo controle G2, que recebeu solução salina, tendo sido ambos os grupos submetidos ao trauma operatório (TABELA 30).

A oferta exógena do óleo poliinsaturado ω -3 induziu aumentos significantes nas concentrações hepáticas de acetoacetato, nos tempos T1 (12h) e T2 (24h), bem como de corpos cetônicos totais no tempo T1 (12h), no grupo G8, submetido ao trauma operatório e tratado com ω -3, em relação ao grupo controle G2, que recebeu solução salina. Observou-se diminuição significativa nas concentrações sanguíneas de 3-hidroxibutirato, no tempo T3 (48h), no grupo G8 em relação ao grupo G2 (TABELAS 30, 31 e 32, FIGURA 70, QUADRO 9).

As alterações nas concentrações de corpos cetônicos são compatíveis com maior atividade cetogênica nas 12 horas pós-trauma induzido pelo óleo poliinsaturado ω -3, no grupo tratado com este ácido graxo.

Os efeitos dos óleos poliinsaturados ω -6 e ω -3 sobre a sepse também foram avaliados neste estudo. O ω -6 induziu diminuição significativa nas concentrações sanguíneas de lactato no tempo T1, no grupo G7, quando comparado com o controle G3 (TABELAS 36 e 37, FIGURA 83, QUADRO 13). Isto reflete uma provável maior captação de lactato pelo fígado e de glicose pelos tecidos periféricos, induzida pelo óleo ω -6.

Observou-se que, diante da sepse, o ω -3 induziu aumento significativo nas concentrações de piruvato hepático nos animais do grupo G9, tratados com ω -3, em relação ao grupo G3, tratado com solução salina. Isto corresponde a uma maior captação do piruvato a partir do sangue que também apresenta concentrações elevadas no tempo T3, no grupo G9, quando comparado com o grupo G3. Observou-se aumento significativo nas concentrações de piruvato muscular no tempo T3, no grupo G9, quando comparado com o grupo G3, o que corresponde a glicólise fase I nos tecidos periféricos neste período, gerando piruvato. Houve aumentos significantes nas concentrações de piruvato no sangue nos tempos T1 e T2, no grupo G9, submetidos à sepse e tratado com óleo poliinsaturado ω -3, quando comparado com o grupo G3, tratado com solução salina (TABELA 35, FIGURAS 77, 78 e 79, QUADRO 14). Isto reflete maior disponibilização desses substratos para o sangue, a partir da glicólise periférica, que sintetiza lactato e piruvato. O lactato e o piruvato são captados pelo fígado, o órgão central do metabolismo dos carboidratos. No fígado, estes substratos são reconvertidos à glicose (LEHNINGER et al, 2000, CAMPBELL, 2000).

A oferta de ω -3 induziu aumentos significantes nas concentrações hepáticas e musculares de lactato, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h), no grupo G9, quando comparado com o grupo controle G3 (TABELA 36, FIGURAS 80 e 82, QUADRO 14). O que reflete uma maior glicólise anaeróbica nestes tempos e aumento do ciclo de Cori induzido pelo ω -3. Pois, as concentrações de piruvato estão aumentadas no músculo, tecido produtor e no fígado, tecido captador e as concentrações de glicose estão aumentadas no fígado órgão sintetizador de glicose.

As concentrações sanguíneas de lactato apresentaram-se significativamente aumentadas no tempo T2, no grupo G9, em relação ao controle G3 (TABELA 36, FIGURA 81). Refletindo uma maior oferta deste substrato para o sangue a partir dos tecidos periféricos, que metabolizaram glicose (glicólise anaeróbica) e sintetizaram lactato.

As concentrações de glicose hepática apresentaram-se elevados nos tempos T2 e T3, no grupo G9, quando comparado com o grupo G3 (TABELA 37, FIGURA 83). Essas alterações evidenciam uma maior gliconeogênese hepática induzida pelo ω -3.

A oferta de ω -3 induziu aumentos significantes nas concentrações de acetoacetato, 3-hidroxiacetato e de corpos cetônicos totais a nível hepático, no tempo T3, no grupo G9, quando comparado com o grupo G3 (TABELAS 38, 39 e 40, FIGURA 86). Isto significa que o ω -3 induziu maior cetogênese, no grupo G9 nas 48 horas pós sepse.

A oferta de ω -6 induziu aumento significativo nas concentrações de corpos cetônicos totais, a nível hepático, no tempo T3, no grupo G7 quando comparado com o grupo controle G3 (TABELA 40, FIGURA 86, QUADRO 13).

Na sepse, as alterações nas concentrações dos corpos cetônicos, induzidas pelos ácidos graxos ω -3 e ω -6, ocorreram no órgão central, o fígado. E não nos tecidos periféricos. Isto é compatível com uma maior cetogênese induzida por ω -3 e ω -6. Como não houve aumento nas concentrações dos corpos cetônicos circulantes ou nos tecidos periféricos (músculo), é provável que estejam sendo consumidos no próprio fígado (consumo local), neste período – 48 horas pós-sepse. Isto reflete ainda um efeito jejum, pronunciado de forma mais intensa pelo grupo G3, tratado com óleo poliinsaturado ω -3. E, portanto, maior cetogênese.

O principal sinal para a formação de corpos cetônicos é a queda nas concentrações de insulina. Logo, é possível que o grupo ω -3 tenha gerado uma

queda ainda maior, do que o ω -6, na insulinemia, o que sinalizou o fígado para produzir corpos cetônicos em maior quantidade que o grupo controle. Supõe-se que o ω -3 induziu cetogênese, provavelmente por sinalização via insulina.

A oferta exógena de L-alanil-glutamina no grupo trauma aumentou a gliconeogênese e a cetogênese 12, 24 e 48h pós-trauma, aumentou o ciclo de Cori, aumentou do ciclo glicose-alanina. E no grupo submetido à sepse aumentou a glicólise, aumentou a gliconeogênese, aumentou o ciclo de Cori e aumentou o ciclo alanina-glicose.

Estes resultados corroboram com os achados de Guimarães et al. (2004) que, estudando os efeitos da oferta endovenosa de L-ala-gln no sangue e fígado de ratos submetidos à hepatectomia parcial observou que este dipeptídeo induziu elevação da glicemia e da concentração hepática de glicose, no período pós-operatório, decorrente de um aumento do turnover da glicose, por ativação do ciclo de Cori.

Outro autor, deste grupo de pesquisadores, estudou os efeitos da glutamina ofertada por via enteral (gavagem) a ratos submetidos à queimadura e encontrou aumento na glicólise, preponderantemente anaeróbica, no músculo, induzida pela L-ala-gln (BARBOSA et al., 2003).

Campos et al. (2002) observou elevação nas concentrações de lactato no sangue e no tecido intestinal reperfundido em ratos tratados com L-ala-gln.

Torres et al. (2003) estudando os efeitos metabólicos da L-ala-gln em ratos submetidos à isquemia e reperfusão da pata trazeira esquerda concluiu que este dipeptídeo estimula a maior utilização da glicose, via glicólise. Estes achados sugerem aumento da atividade glicolítica induzida pela oferta de glutamina, provavelmente via ativação do ciclo malato-aspartato, dada a maior oferta de glutamato proveniente da administração exógena de glutamina.

Alves et al. (2003) em estudo clínico avaliou a resposta metabólica em pacientes pré-tratados com L-ala-gln submetidos à revascularização distal dos membros inferiores isquêmicos e observou maior utilização de piruvato para a produção de energia no ciclo de Krebs do que sua conversão para lactato, com prevalência da glicólise aeróbica e sugere ativação da lançadeira malato aspartato. A possível ativação da lançadeira malato aspartato, induzida pela L-ala-gln em lesão de isquemia e reperfusão, também foi sugerida em outro estudo deste grupo de pesquisadores do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal do Ceará (BEZERRA, et al., 2002).

Parry-Billings et al., 1989, já demonstravam marcantes alterações no metabolismo da glutamina no músculo esquelético em ratos sépticos. Este estudo indicava para o aumento da demanda de glutamina pelo sistema imunológico, fígado e intestinos. Encontraram evidências de que durante a sepse há um aumento na taxa de liberação de glutamina pelo próprio músculo esquelético, conforme o aumento nas necessidades.

A oferta de L-ala-gln aumentou a cetogênese e as concentrações dos corpos cetônicos sanguíneo e muscular, nas 48 horas pós-sepse.

O pré-tratamento de ratos submetidos à isquemia e reperfusão do membro pélvico, com L-ala-gln mostrou que este dipeptídeo induziu aumento da lactacemia e das concentrações de lactato renal, indicando atividade glicolítica aumentada na medula renal. Hiperetonemia também foi observada sugerindo cetogênese elevada, sinalizada por possível queda nas concentrações plasmáticas de insulina, resultante da maior oxidação de glicose e utilização desse hormônio em tecidos periféricos (ALVES et al., 2005).

Os achados deste grupo de autores apontam para uma acentuação na utilização da glicose, preponderantemente pela via glicolítica, induzida pela ação da L-ala-gln, diante de situações de estresse (trauma, lesões isquêmicas e sepse). Porém, o mecanismo desta atuação ainda não está devidamente elucidado. Seria através de diminuição na resistência insulínica induzida por este dipeptídeo? A maior utilização de insulina, neste contexto, teria uma ação de caráter antiinflamatório?

No presente estudo, o óleo poliinsaturado ômega-3 induziu às mesmas alterações, relativas ao metabolismo da glicose, causadas pela ação da L-ala-gln. Seria esta também uma ação antiinflamatória induzida por este ácido graxo?

Mais estudos envolvendo a atuação destas substâncias (L-ala-gln e óleo poliinsaturado ômega-3) se fazem necessários para comprovar esta ação, a partir de dosagens de metabólitos, citocinas e outros mediadores inflamatórios.

A investigação clínica sobre o uso de antioxidantes na sepse ainda é muito rudimentar. Em estudo preliminar de pacientes com SARA secundária à sepse Bernard (1991) descreveu que um paciente tratado apresentava diminuição dos níveis plasmáticos de glutathione e que a administração de N-acetilcisteína (NAC), um antioxidante, resultou na elevação dos níveis desta substância e na melhora do escore do edema, complacência pulmonar, consumo e oferta de oxigênio.

Um ensaio clínico randomizado estudou os efeitos clínicos de antioxidantes em variáveis hemodinâmicas de pacientes com choque séptico. O grupo tratado com antioxidantes (NAC seguida de ácido ascórbico e alfa-tocoferol) apresentou elevação significativa na frequência e no índice cardíaco após 60 e 120 minutos da infusão dos antioxidantes e uma diminuição no índice de resistência vascular sistêmica aos 120 minutos quando comparado ao grupo placebo (GALLEY et al., 1997). Esses achados têm estimulado a busca de novos conhecimentos referentes a atuação de substâncias antioxidantes diante das diversas agressões impostas aos indivíduos vivos. Este trabalho buscou mais esclarecimentos neste campo.

Os resultados apresentados na TABELA 9 e FIGURA 25 em que as concentrações de glutathiona (GSH) hepática apresentam-se significativamente aumentadas nos tempos T1 (12h) e T2 (24h), no grupo G3, submetidos à sepse, quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório, sugerem que a sepse induziu aumento nas concentrações hepáticas de glutathiona nos referidos tempos. É provável que este aumento signifique um mecanismo de defesa contra a agressão do estado séptico. Sabe-se, pois, que concentrações aumentadas de glutathiona proporcionam maior proteção contra o estresse oxidativo (OBERLEY e OBERLEY, 1997; NAVARRO et al., 1999).

No músculo observou-se que houve aumento significativo nas concentrações de GSH, nos tempos T1 (12h) e T3 (48h), no grupo G3 em relação ao grupo G2. No tempo T2 (24h) observou-se diminuição significativa nas concentrações hepáticas de GSH, no grupo G3 em relação ao grupo G2 (TABELA 9, FIGURA 26, QUADRO 4).

Sugere-se que a sepse induziu aumento nas concentrações hepáticas de GSH nos tempos T1 (12h) e T2 (24h), e musculares nos tempos T1 (12h) e T3 (48h) no sentido de combater o estresse oxidativo (QUADRO 4).

As concentrações hepáticas de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúricos (TBARS) apresentaram-se significativamente menores nos tempos T1 (12h) e T3 (48h), no grupo G3, submetido à sepse quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma operatório (TABALA 10, FIGURA 27, QUADRO 4).

No músculo houve diminuição significativa nas concentrações de TBARS, nos tempos T1 (12h) e T2 (24h), no grupo G3 em relação ao grupo G2. No tempo T3 (48h) houve aumento significativo nas concentrações deste metabólito a nível muscular (TABALA 10, FIGURA 28, QUADRO 4).

A avaliação da peroxidação lipídica feita pela reação com ácido tiobarbitúrico (TBA) quantifica o dialdeído malônico (“MDA”) formado na peroxidação lipídica. As concentrações de TBARS refletem a peroxidação lipídica, que por sua vez, correspondem às lesões de membranas (KWON e WATTS, 1964).

Os resultados observados neste trabalho, em relação às concentrações de TBARS indicam que no grupo G3, submetido à sepse houve menor peroxidação lipídica no fígado, nos tempos T1 (12h) e T3 (48h) e no músculo nos tempos T1 (12h) e T2 (24h). E que houve maior peroxidação lipídica no músculo no, tempo T3 (48h) neste mesmo grupo do estudo, quando comparado com o grupo G2, submetido ao trauma (QUADRO 4).

Não se observou alterações significativas nas concentrações de glutatona hepática entre os grupos G4 e G2, em nenhum dos tempos deste estudo. O que indica que a oferta de L-ala-gln, no trauma, não modificou as concentrações de glutatona hepática em nenhum dos tempos estudados. A oferta de L-ala-gln reduziu significativamente as concentrações de glutatona muscular nos três tempos do estudo (12h, 24h e 48h), no grupo G4, quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 17, FIGURAS 41 e 42, QUADRO 6). Deduz-se que houve maior consumo de glutatona a nível muscular induzido pela L-ala-gln. A oferta de L-ala-gln no trauma incentivou à maior utilização de glutatona a nível muscular e induziu à diminuição de suas concentrações musculares, sugerindo um maior consumo deste aminoácido para a proteção durante o trauma.

As concentrações de TBARS refletem a peroxidação lipídica. A oferta de L-ala-gln, precursor da glutamina que por sua vez deriva a glutatona deve atuar no sentido de oferecer alguma proteção contra o estresse oxidativo. Pois, a glutatona, dentre outras funções, atua nas reações de transferência de thiol, no metabolismo dos compostos endógenos, no transporte de aminoácidos e na detoxificação celular (ABDALLA, 1993; De BONO, 1994; BONORDEM e PARIZA, 1994; DENEKE e FANBURG, 1989; ORTOLONI et al., 2000).

Observou-se que nos tempos T1 (12h) e T3 (48h) houve diminuição significativa nas concentrações de TBARS hepático no grupo G4, tratado com L-ala-gln, em relação ao grupo G2, refletindo menor peroxidação lipídica nesses períodos, no grupo teste G4, influenciada pela L-ala-gln. No tempo T2 (24h) houve aumento significativo nessas concentrações, refletindo maior peroxidação lipídica. Supõe-se que a L-ala-gln não proporcionou proteção suficiente contra a peroxidação lipídica, a

nível hepático, no grupo G4, neste período do estudo. A L-ala-gln induziu diminuição significativa, a nível muscular, nas concentrações de TBARS, no tempo T2 (24h), refletindo menor peroxidação lipídica no grupo G2, influenciada pela oferta de L-ala-gln. A elevação significativa nas concentrações de TBARS muscular, no tempo T3 (48h), no grupo teste (G4), quando comparado com o grupo G2, tratado com solução salina, aponta para uma insuficiência da oferta de L-ala-gln na proteção contra o estresse oxidativo no grupo G4 neste período do estudo (TABELA 18, FIGURA 43 e 44, QUADRO 6).

Observou-se que as concentrações de glutathiona hepática e muscular sofreram significantes diminuições, influenciadas pela oferta de L-ala-gln, nos três tempos do estudo, no grupo G5, quando comparado com o grupo G3, que recebeu solução salina (TABELA 25, FIGURAS 57 e 58, QUADRO 8). Isto sugere maior consumo de glutathiona. Supõe-se que a oferta de glutamina, se transformando em glutamato, induziu a maior “queima” da glutathiona existente, tanto no músculo como no fígado. Porém, não interferiu na síntese de glutathiona, pois, não houve aumento desse metabólito a nível hepático. Ao contrário, observou-se redução central de glutathiona.

No grupo G5, tratado com L-ala-gln, observou-se aumento significativo nas concentrações hepáticas de TBARS, nos tempos T2 (24h) e T3 (48h), quando comparado com G3, grupo que recebeu solução salina (TABELA 26, FIGURA 59, QUADRO 8). Este aumento nas concentrações de TBARS sugere maior peroxidação lipídica a nível hepático nos tempos T2 e T3, no grupo G5.

A nível muscular observou-se diminuição significativa nas concentrações de TBARS no tempo T3 (48h), no grupo G5, em relação ao grupo G3 (TABELA 26, FIGURA 60, QUADRO 8). Houve menor peroxidação lipídica no músculo, no tempo T3(48h) no grupo G5, tratado com L-ala-gln. Isto sugere que a L-ala-gln, proporcionou certa proteção muscular contra a peroxidação lipídica nas 48 horas (T3) após o procedimento operatório de indução da sepse.

O ácido graxo ω -6 não induziu alterações significantes nas concentrações musculares e hepáticas de glutathiona em nenhum dos tempos do estudo no grupo G6, quando comparado com o grupo G2, que foi tratado com solução salina. Observou-se diminuição significativa nas concentrações musculares de TBARS nas 24 horas depois do trauma no grupo G6, tratado com ω -6, quando comparado com o grupo G2, que recebeu solução salina (TABELA 33, FIGURA 74, QUADRO 11).

O ácido graxo poliinsaturado ω -3 não induziu alterações significantes nas concentrações hepáticas e musculares de glutathione em nenhum dos tempos do estudo quando comparados os grupos G8, tratado com ω -3, com o grupo G2, tratado com solução salina (TABELA 33, FIGURA 73, QUADRO 12).

O ω -3 induziu diminuição significativa nas concentrações de TBARS hepática nas 24 horas após indução do trauma e aumento significativo nas concentrações de TBARS muscular nas 48 horas após indução do trauma, no grupo G8, tratado com ω -3 em relação ao grupo G2 tratado com solução salina (TABELA 34, FIGURAS 75 e 76, QUADRO 12).

Normalmente, o óleo poliinsaturado ω -6 aumenta a peroxidação lipídica e o ω -3 a diminui. Pois o ω -6 é considerado um agente pró-inflamatório e o ω -3 é considerado um agente antiinflamatório. O ω -6 está associado à maior produção de prostaglandinas inflamatórias. Aumenta, portanto, a inflamação e, por conseguinte o estresse oxidativo. O ω -3 diminui o estresse oxidativo (FAGUNDES 2002, SIMOPOULOS, 2002, CARVALHO, 2003).

Neste estudo, o que se observou foi que a oferta de ácido graxo poliinsaturado ω -3 diminuiu a peroxidação lipídica no fígado nas 24 horas após o trauma e aumentou a peroxidação lipídica muscular 48 horas após o trauma. O ω -6 diminuiu a peroxidação lipídica muscular nas 24 horas após o trauma operatório.

Sabe-se que o ω -3 é um importante antiinflamatório. Que a insulina é um hormônio antiinflamatório (FAGUNDES 2002, SIMOPOULOS, 2002, CARVALHO, 2003). A pergunta que se faz é: Será que esta ação antiinflamatória do ω -3 envolve a insulina? Ou não? O ω -6 tem ação antiinflamatória? É provável que o ω -3 induza uso de insulina pelo seu efeito antiinflamatório.

A oferta de ω -6 induziu diminuições significantes nas concentrações de glutathione hepática, no tempo T1 (12h) e muscular, no tempo T3 (48h), no grupo G7, submetido à sepse e tratado com óleo ω -6, quando comparado com o grupo G3, tratado com solução salina. (TABELA 42, FIGURAS 89 e 90, QUADRO 15).

A oferta de ω -6 induziu aumento significativo nas concentrações de TBARS muscular, no tempo T1 (12h), no grupo G7, quando comparado ao grupo controle G3 (TABELA 42, FIGURA 92, QUADRO 15). Refletindo uma maior peroxidação lipídica muscular, neste período, induzida por ω -6.

Diante da sepse a oferta de ω -3 induziu diminuição significativa nas concentrações de glutathione hepática e muscular, no tempo T3, no grupo G9, em

relação ao grupo G3, que recebeu solução salina. Observou-se que houve aumento significativo nas concentrações musculares de TBARS nas 12 horas depois da indução da sepse no grupo G9, tratado com ω -3 em relação a grupo G3 tratado com solução salina (TABELA 41, FIGURA 89, QUADRO 16). Supõe-se que o ω -3 não exerceu nenhuma ação antiperoxidação lipídica efetiva. A considerar-se pela mensuração nas concentrações de TBARS. O ω -3 não protegeu, na sepse, contra a peroxidação lipídica, nestes tecidos estudados.

6 CONCLUSÃO

O modelo de trauma induziu alterações compatíveis com o aumento do *turnover* de glicose associado à hipercetonemia adaptativa ao jejum. O modelo de sepse promoveu alterações semelhantes no metabolismo da glicose e falha na hipercetonemia adaptativa ao jejum.

A administração endovenosa de L-alanil-glutamina no trauma e na sepse causou aumento da glicólise em tecidos periféricos e elevação da gliconeogênese hepática, além de estimular a cetogênese. Alterações semelhantes foram obtidas com infusão de emulsão lipídica enriquecida com ômega-3. O ômega-6 não promoveu alterações metabólicas ou oxidativas efetivas diante do trauma ou da sepse.

Não houve efeitos protetores efetivos e consistentes, dos nutracêuticos estudados, contra o estresse oxidativo ou a peroxidação lipídica na vigência de trauma ou sepse.

7 REFERÊNCIAS

ABDALLA, D.S.P. Antioxidantes: Conceitos básicos e perspectivas terapêuticas. **ARS CVRANDI**, v. 6, p. 141-164, 1993.

ALEXANDER, J. W. Immunonutrition: The role of omega-3 fatty acids. **Nutrition**, v. 14, p. 627-33, 1998.

ALFACE, J. L. S. Metabolismo dos aminoácidos. In: HALPERN, M. J. (Coord.) **Bioquímica**, Lisboa: Lidel, 1997.

ALVES, M. A; GUIMARÃES, S. B; DIAS, D. A; VASCONCELOS, P. R. C; COELHO, V. P. M; VASCONCELOS, P. R. L. Effects of L-alanyl-glutamine upon blood and kidney biochemical parameters in the rat hind limb modelo f ischemia/reperfusion. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, p. 445-449, 2005.

ALVES, W. F; GUIMARÃES, S. B; VASCONCELOS, P. R. C; VASCONCELOS, P. R. L. Repercussões DA L-alanil-glutamina sobre as concentrações de lactato e lactato desidrogenase (LDH) em pacientes com isquemia crítica dos membros inferiores submetidos a revascularização distal. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 209-214, 2003.

ALVES, W. F. **Efeitos da L-alanil-glutamina, sobre as concentrações de metabólitos e enzimas em pacientes com isquemia dos membros inferiores que se submeteram a revascularização distal**. Fortaleza, 2004, 136fl., Tese (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, 2004.

AMABIS, J. M.; MARTHO, G. R. **Biologia das células**. São Paulo: Moderna, 2002.

ARDAWI, M. S. M.; NEWSHOLME, E. A. Glutamine, the immune system, and the intestine. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 115, p. 654-55, 1990.

BAGBY, G. J; PLESSALA, K. J; WILSON, L. A; THOMPSON, J. J; NELSON, S. Divergent efficacy of antibody to tumor necrosis factor- α in intravascular and peritonitis models of sepsis. **J. Infect. Dis.** v. 163, p. 83, 1991.

BALK, R. A; TRYKA, F; BONE, RC. The effect of ibuprofen on endotoxin induced injury in sheep. **J. Crit. Care**. v.1, p. 230, 1986.

BARBOSA, R. C. C; GUIMARÃES, S. B; VASCONCELOS, P. R. C; CHAVES, C. R; VASCONCELOS; P. R. L. Efeitos metabólicos da glutamina em ratos submetidos à queimadura por água fervente (escaldadura). **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, p. 527-533, 2003.

BASTIAN, N. T; HIBBS Jr., J. B. Assembly and regulation of NADPH oxidase and nitric oxide synthase. **Curr. Opin. Immunol.** v. 6, p. 131-134, 1994.

BAXTER, Y. C; PINOTTI, A; PINOTTI, H. W. Estado atual e perspectivas da alimentação enteral: nutrientes imunomoduladores. In: Pinotti, H. W. **Nutrição enteral em cirurgia**. São Paulo: Fundação BIK. p. 162-78, 1997.

BAYNES, J.; DOMINICZAK, M. H. **Bioquímica Médica**. São Paulo: Manole, 2000.

BEISEL, W. R.; WANNEMACHER, R. W. Gluconeogenesis, ureagenesis and ketogenesis during sepsis. **J. Parent. Ent. Nutr.**, v. 4, p.277-285, 1980.

BERGMEYER, H. U. **Methods of Enzymatic Analysis**, Ed. Bergmeyer H.-U. Verlag Chemie, Weinheim/Academic Press, New York, London, 1963.

BERNARD, G.R. N-acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. **Am. J. Med.**, v. 91 Suppl 3c, p. 54S, 1991.

BEZERRA, J. E. F; GUIMARÃES, S. B; CHAVES, C. R; QUEIROZ, D. A. F; VASCONCEOS, P. R. C; VASCONCELOS, P. R. L. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v. 17, n. 4, p. 122-125, 2002.

BILL, G. **Phillips Sports Supplement Review 3rd Issue**, Copyright, Golden, 1997.

BLACK, P. R.; BROOKS, D. C.; BESSEY, P. Q.; WOLFE, R. R.; WILMORE, D. W. Mechanisms of insulin resistance following injury. **Ann. Surg.** v. 196, p. 420-435, 1982.

BOERTH, R. C.; COVELL, J. W.; SEAGREN, S. C.; POOL, P. E. High-energy phosphate concentrations in dog myocardium during stress. **Am. J. Physiol.**, v. 216, p. 1103-, 1969.

BONE, R.C. Sepsis and its complications: the clinical problem. **Crit. Care Med.**, v. 22, n. S8, 1994.

_____. The pathogenesis of sepsis. **Ann. Intern. Med.**, p. 115:457, 1991.

BONE, R. C.; FISCHER, C. J. Jr.; CLEMMER, T. P.; SLOTMAN, G. J.; METZ, C. A.; BALK, R. A. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. **Crit. Care Med.**, v. 17, p. 389-393, 1989.

BONORDEM, W. R.; PARIZA, M. W. Antioxidant nutrients and protection from free radicals. In: KOTSONIS, FN; MACKEY, M; HJELLE, **J. Nutritional toxicology**. New York: Raven Press Ltd., p. 19-48, 1994.

BRENNER, R. R. Biosynthesis and interconversion of essential fatty acids. In: A. L. Willis. **Handbook of eicosanoids: prostaglandins and related lipids**, v. 1, Chemical and biochemical aspects, part A, Florida (USA): CRC Press, p. 99-117, 1987.

CAHILL, G. F.; HERRERA, M. G.; MORGAN, A. P.; SOELDNER, J. S.; STEINKE, J.; LEVY, P. L.; REICHARD, G. A.; KIPNIS, D. M. Hormone-fuel interrelationships during fasting. **J. Clin. Invest.** v. 45, n. 11, p. 1751-1769, 1966.

- CAHILL, G.F. Starvation in mam, **N. Engl. J. Med.**, v. 82, pp. 668-675, 1970.
- CALDER, P. C. Glutamine and the immune system. **Clin. Nutr.** ; v. 3, p.2, 1994.
- CAMPBELL, M. K. **Bioquímica**. 3a. ed. São Paulo: Artmed Editora, 2000.
- CAMPOS, A.B.; SILVA, L.F.; MARINHO, L.E.; CHAVES, C.R.; MARTINS, C.R; QUEIROZ, D.A.F; LEITÃO-FILHO, P.R.; VASCONCELOS, P.R.L. Efeitos da L-Alanil-Glutamina sobre a concentração in vivo de metabólitos da via glicolítica durante a isquemia-reperfusão de intestino delgado em ratos Wistar. **ABCD - Arq Bras Cir Dig** São Paulo. v. 15, n.2, p. 63-66, 2002.
- CÂNDIDO, L. M. B; CAMPOS, A. M. Alimentos funcionais. **Bol Soc Bras Ci Tecnol Aliment**. v. 29, n. 2, p. 193-203, 1995.
- CARNEIRO, M. C; SIQUEIRA-BATISTA, R. O mosaico patogênico da pancreatite aguda grave. **Rev. Col. Bras. Cir.** v. 31, n. 6, p. 391-397, 2004.
- CARVALHO, P.O.; CAMPOS, P.R.B.; NOFFS, M.D.A.; OLIVEIRA, J.G.; SHIMIZU, M.T.; SILVA, D.M. Aplicação de lípases microbianas na obtenção de concentrados de ácidos graxos poliinsaturados. **Quim. Nova**, v. 26, n.1, p. 75-80, 2003.
- CERRA F. B. Metabolic implications of human sepsis. In: **Infection and the surgical patient**. Ed. Polk Jr., H. C., pp. 181-195. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and NewYork, 1982.
- CHAMPE, P. C.; HARVEY, R. A. **Bioquímica ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERS, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiol. Reviews.**, v. 59, n. 3, p. 527-605, 1979.
- CLARK, S.F. The biochemistry of antioxidants revisited. **Nutr. Clin. Pract.** v. 17, p. 5-17, 2002.
- CLEMENS, M.G.; CHAUDRY, I.H.; DAIGNEAL, N.; BAUE, A.E. Insulin resistance and depressed gluconeogenic capability during early hyperglycemic sepsis, **Journal of trauma**, v. 24, pp. 701-708, 1984.
- COCHRANE, C. G. Mechanisms of oxidant injury of cells. **Mol. Aspects Med.** v. 12, p. 137-147, 1991.
- COLLI, C. Nutracêutico é uma nova concepção de alimento. **Inform Soc Bras Aliment Nutr**. v. 1, n. 3, 1998.
- CREMER, J.; MARTIN, M.; REDL, H. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. **Ann. Thorac. Surg.** v. 61, p. 1714-1720, 1996.

CURTHOYS, N. P.; WATFORD, M. Regulation of glutaminase activity and glutamine metabolism. **Annu. Rev. Nutr.**, v. 15, p. 133-159, 1995.

_____. The metabolic response to injury and its nutritional implication: Retrospect and prospect. **J. Parent. Enter. Nutr.**, v.3, p. 107-129, 1979.

CUTHBERTSON, D. P. Post-shock metabolic response. **Lancet**, v. I, p. 433-437, 1942.

De BONO, D. P. Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. **Q. J. Med**, v. 87, p. 445-453, 1994.

DENEKE, S; FANBURG, B. L. **Am. J. Physiol.** 1989, 257, L163.

DRUCKER, W. R. Carbohydrate metabolism: The traumatized versus normal states, in: G.S.M. Cowan and W.L. Scheetz (eds.), "**Intravenous hyperalimentation**". p. 55, Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.

ELWYN, D. H; KINNEY, J. M; ASKANAZI, J. Energy expenditure in surgical patients. **Surgic. Clin. North Am.** v. 61, p. 545-556, 1981.

FAGUNDES, L. A. **Ômega-3 & Ômega-6: o equilíbrio dos ácidos gordurosos essenciais na prevenção de doenças**. Porto Alegre: Fundação de Radioterapia do Rio Grande do Sul, 2002. 111 p.

FANTONE, J. C; WARD, P. A. Role of oxygen-derived free radicals and metabolites in leucocyte-dependent inflammatory reactions. **Am. J. Pathol.**, v. 107, n. 3, p. 397, 1982.

FELIG, P. The glucose-alanine cycle. **Metabolism**. v. 22, p. 179-207, 1973.

FELTRE, R. **Química orgânica**. São Paulo: Moderna, 1998.

FORSE, R. A; KINNEY, J. M. Therapeutic considerations-general and metabolic management. In.: **Surgical Infection Critical Care Medicine**. Ed. MEAKINS, J. L, p. 233-255, 1985.

FRAYN, K. N. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. **Clin. Endoc.** v. 24, p. 577-599, 1986.

FRIDOVICHI, I. Superoxide dismutases. **Methods Enzymology**, v. 58, p. 61-97, 1986.

FURST, P.; ALBERS, S.; STEHLE, P. Dipeptides in clinical nutrition. **Proc. Nutr. Soc.** v. 49, p. 343, 1990.

GALANOS, C; FREUDENBERG, M. A; JAY, F. Immunogenic properties of lipid A. **Rev. Infect. Dis.** v. 6, p. 546, 1984.

GALLEY, H. F.; HOWDLE, P.D.; WALKER, B. E.; WEBSTER, N. R. The effects of intravenous antioxidants in patients with septic shock. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 23, p. 768, 1997.

GIDDINGS, A.E.: The control the plasma glucose in the surgical patient, **Br. J. Surg.**, v. 6, p. 787, 1974.

GOODE, H. F; COWLEY, H. C; WALKER, E. W. Decreased antioxidant status and increased lipid peroxidation in patients with septic shock and secondary organ dysfunction. **Crit. Care Med.**, v, 23, p. 646, 1995.

GREENMAN, R. L.; SCHEIN, R. M.; MARTIN, M. A. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of Gram-negative sepsis. The XOMA Sepsis Study Group. **JAMA**, v. 66, p. 1097, 1991.

GRISHAM, M. B.; Role of reactive oxygen metabolites in inflammatory bowel disease. **Curr. Opinion. Gastroenterol.**, v. 9, p. 971-980, 1993.

GUILLEM, J.G.; CLEMENS, M.G.; CHALDRY, I.H.; McDERMOTT, P.H.; BAUE, A.E. Hepatic glycogenic capability of sepsis is depressed before changes in oxidative capability. **Jornal of Trauma**, v. 22, pp. 723-729, 1982.

GUIMARÃES, A. F; GUIMARÃES, S. B; VASCONCELOS, P. R. C; VASCONCELOS, P. R. L. Efeitos metabólicos da oferta endovenosa de L-alanil-glutamina no sangue e fígado de ratos submetidos a hepatectomia parcial. **Rev. Bras. Nutr. Clin.** v. 19, n. 2, p. 54-58, 2004.

_____. Oxidants and human disease: some new concepts. **FASEB J.**, v.1, p.358, 1987.

HALLIWELL, B. Free radicals, antioxidants and human disease: Where are we now? **J. Lab. Clin. Med.**, v. 119, n. 6, p. 568-620, 1992.

HALLIWELL, B. Reative oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. **Am. J. Med.** (suppl 3C):14S, 1991.

_____. Role of free radicals and metal ions in human disease: an overview. **Meth. Enzymol.**, v. 186, p.1, 1990.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**. 2^a ed. Oxford: Clarenton Press, 1989.

HANNUM, C. H; WILCOX, C. J; AREND, W. P. Interleukin-1 receptor antagonist activity of a human interleukin inhibitor. **Nature**, v. 343, p. 336, 1990.

HARDY, G. Nutraceuticals and functional foods: introduction and meaning. **Nutrition**. v. 16, n. 7/8), p. 688-689, 2001.

HARRIS, E. Regulations of antioxidant enzymes. **FASEB J.** v. 6, p. 2675-2683, 1992.

HEATH, D. F; THRELFALL, C.J. The interaction of glycolysis, gluconeogenesis and the tricarboxylic acid cycle in rat liver in vivo, **Biochem J.**, v. 110, p. 337, 1968.

HIGASHIGUSHI, T; HASSELGREN; P. O.; WAGNER, K.; FISHER, J. E. Effect of glutamine on protein synthesis in isolated intestinal epithelial cells. **JPEN.** v. 7, p. 307, 1993.

HUGGET, A. C; VERSCHUREN, P. M. The safety assurance of functional foods. **Rev Nutr.** v. 54, n. 11, p.132-140, 1996.

JACKSON, N. C; CARROLL, P. V; RUSSELL JONES, D. L. Effect of glutamine supplementation, GH, and IGF-I on glutamine metabolism in critically ill patients. **Am. J. Physiol.**, v. 278, n. E226. 2000

JAMES, KJ; GIBSON, RA; CLELAND, LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. **Am J Clin Nutr.** v. 71, p. 343S-8S, 2000.

KINNEY, J.M; LONG C.L; DUKE, J.H. Carbohydrate and nitrogen metabolism after injury, in: R. Porter and J. Knight (eds.) "**Energy: Metabolism in trauma**", p. 123, J&A. Churchill, London, 1970.

KOVACEVIC, Z.; MCGIVAN, J. D. Mitochondrial metabolism of glutamine and glutamate and its physiological significance. **Physiol. Rev.**, v. 63, n. 2, p. 547-605, 1983.

KREBS, H. Glutamine. In: **Glutamine: metabolism, enzymology and regulation**, Ed. Mora J.; Palacios R., New York, p. 319-329, 1980.

KWAK, N. S; JUKES, D. J. Functional foods: the development of a regulatory concept (part 1). **Food Control**, n. 12, p. 99-107, 2001.

KWON, T e WATTS, B. Malonaldehyde in aqueous solution and its role as a measure of lipid oxidation in foods. **Jornal of Food Science**, v. 29, p. 294-302, 1964.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. A glicólise e o catabolismo das hexoses. In: **Princípios da Bioquímica**, São Paulo, Sarvier, 2ª. Ed, c. 14, p. 297-330, 2000.

LEVY, J. H. The human inflammatory response. **J. Cardio. Pharm.**, v. 27, (s.1), p. 31-37, 1996.

MARKS, M. I.; ZIEGLER, E. J.; DOUGLAS, H. Induction of immunity against lethal haemophilus influenzae type b infection by Escherichia coli core lipopolysaccharide. **J. Clin. Invest.**, v. 69, p. 742, 1982.

MARTINS E SILVA, J. A.; GEADA, H. M.; FREIRE, A. M. **Introdução à bioquímica médica**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1979.

MCARDLE, D.W., KATCH, I.F., KATCH, L.V. **Fisiologia do Exercício. Energia, Desempenho e Nutrição Humana**, 4ª ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998.

McCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals. **New Horizons.**, v. 1, p. 70, 1993.

McGORISK, G. M.; TREASURE, C. B. Endothelial dysfunction in coronary heart disease. **Curr. Opin. Cardiol.**, v. 11, p. 341-50, 1996.

MEAKINS J. L. **Surgical infection in critical care medicine**. Ed. Meakins J. L. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1985.

MEHLMAN, M. .A.; HANSON, R. W. Academic **Energy metabolism and the regulation of metabolic processes in mitochondria** Press, inc., New York, 1972.

MEISTER, A.; ANDERSON, M. E. Glutathione. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 2, p. 711, 1983.

MEISTER, A.; ANDERSON, M. E. **Ann. Rev. Biochem.**, v. 52, p.711, 1983.

MOORE, F. D. Surgical care and metabolic management of the postoperative patient. In: **Nutritional support of the seriously ill patient**. Ed. (s) Winters R.W.; Greene H. L, p. 13-32, 1983.

NAVARRO, J.; OBRADOR, E.; CARRETERO, J.; PETSCHEN, I.; AVIÑÓ, J.; PEREZ, P.; ESTRELA, J. M. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 26, p. 410, 1999.

NEUFELD, H. A.; PACE, J. G.; KAMINSKI, M. V.; CRAWFORD, D. J.; SOBOCINSKI, P. Unique effects of infectious or inflammatory stress on fat metabolism in rats. **J. Parent. Enter. Nutrit.**, v. 6, p. 511-521, 1982.

NEWSHOLME, E. A.; START, C. Fat metabolism in liver. In: **Regulation in metabolism**. England, JW. Arrowsmith Bristol, cap. 7, p. 300, 1981.

OBERLEY, TD; OBERLEY, LW. **Histol. Histopathol.** v. 997 n. 12, p. 525, 1997.

OKHAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. **Anal. Biochem.**, v. 95, p. 351, 1979.

ORTOLONI, O.; CONTI, A.; GUDIO, A.R. The effect of glutathione and N- acetyl-cysteine on lipoperoxidase damage in patients with early septic shock. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.** v. 161, p. 1907, 2000.

OTTOSSON, J; BRANDBERG, A; ERIKSON, B. Experimental septic shock-effect of corticosteroids. **Circ. Shock**, v. 9, p. 571, 1982.

OWEN, O.E; FELIG, P; MORGAN, A.P; WAHREN, J.; CAHILL, J.F. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation, **J. Clin. Invest.**, 48:574, 1969.

PARKER, M. M.; PARRILLO, J. E. Septic shock: hemodynamics and pathogenesis. **JAMA**. v. 250, p. 3324-3327, 1983.

PARK, Y. K; KOO, M. H; CARVALHO, P. O. Recentes progressos dos alimentos funcionais. **Bol Soc Bras Ci Tecnol Aliment**. v. 31, n. 2, p. 200-206, 1997.

PARRY-BILLINGS, M.; LEIGHTON, B.; DIMITRIADIS, G.; VASCONCELOS, P.R.L; NEWSHOLME, E. A. Skeletal muscle glutamine metabolism during sepsis in the rat. **Intern. J. Bioch.**, v. 21, p. 419-423, 1989.

PEREIRA, B. Radicais livres de oxigênio e sua importância para a funcionalidade imunológica. **MOTRIZ**, v.2, n.2, pp. 71-79, 1996

PHAN, S. H.; GANNON, D. E.; VARANI, J.; RYAN, U. S.; WARD, P.A. Xantine oxidase activation in rat pulmonary artery endothelial cells and its modulation by activated neutrophils. **Am. J. Pathol.**, v.133, p. 1201, 1989.

PORTE, D.; ROBERTSON, R. P. Control of insulin secretion by catecholamines, stress and the sympathetic nervous system. **Feder. Proc.**, v. 32, p. 1792-1796, 1973.

PORTER, R.; KNIGHT, J. (eds.) "**Energy metabolism in trauma.**" J&A. Churchill, London, 1970.

RATTON, J. L. A.; BUENO, J. G. P. Peritonites. Sepse intra-abdominal. In: **Sepse (Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva)**. SILVA, E.; FRIEDMAN, G. Ed. Atheneu. Cap. 13, Ano 4, v. 7, p. 329-274, 1999.

RENNIE, M. J.; MACLENNAN, P. A.; HUNDAL, H. S.; WERYK, B.; SMITH, K.; TAYLOR, P. M.; EGAN, C.; WATT, P. W. Skeletal muscle glutamine transport, intramuscular glutamine concentration and muscle protein turnover. **Metabolism**, v. 38, n. 8 suppl. 1, p. 47-51, 1989.

RITTHAUSEN, H. apud FÜRST, P.; STEHLE, P. **Nutrição parenteral: Dipeptiven (alanil-glutamina a 20% IV)**. [s.l.]: Fresenius-Kabi, [s.d.]. Monografia científica.

ROBERFROID, M. B. What is beneficial for health? The concept of functional food. **Food Chem Toxicol**, n. 37, p. 1039-1041, 1999.

RODEMANN, H. P; WAXMAN, L.; GOLDBERG, A. L. The stimulation of protein degradation in muscle by Ca⁺⁺ is mediated by prostaglandin E2 and does not require the calcium-activated protease. **J. Biolog. Chem**. v. 257, p. 8716-8723, 1982.

RODWELL, V. W. Biosíntese de aminoácidos nutricionalmente não essenciais. In: MURRAY, R. K. et al. **Harper: Bioquímica**. 8. ed. São Paulo: Ateneu, 1998.

ROSKOSKI, J. R. R. **Bioquímica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.

ROWBOTTOM, G. D., KEAST, D., MORTON, R.A. **The emerging Role of Glutamine as an Indicator of Exercise Stress and Overtraining.** Sport Med. Feb: v. 21, n. 2, p 80-97, 1996.

SAUDEK, C.D.; FELIG, P. The metabolic events of starvation, **Am. J. Med.**, 60:117, 1976.

SALTIN, B.; GOLLNICK, P. Skeletal muscle adaptability: Significance for metabolism and performance. In: **Handbook of Physiology**. Section 10. Skeletal muscle, Ed. Peachey, LD; Adrian, RH; Geiger SR; BETESDA, MA. American Physiological Society, p. 555-631, 1983.

SCHULTZE, E.; BOSSHARD, E. apud FÜRST, P.; STEHLE, P. **Nutrição parenteral: Dipeptiven (alanil-glutamina a 20% IV).** [s.l.]: Fresenius-Kabi, [s.d.]. Monografia científica (1833).

SCHULZE-OSTHOF, K.; BEYAERT, R.; VANDEVOORDE. V.; HAEGEMAN, G.; FIERS, W. Depletion of the mitochondrial electron transport abrogates the cytotoxic and gene-inductive effects of TNF. **EMBO J.**, v. 12, p. 3095. 1993.

SCHULZE-OSTHOF, K.; BAKKER, A.; C.; VANHAESEBROECK, B.; et al. Cytotoxic activity of tumor necrosis factor is mediated by early damage of mitochondrial functions. **J. Biol. Chem.** v. 267, p. 5317, 1992.

SCISLOWSKI, PWD; NIBLOCK, A; LINDSY, Y. et al. Glutamine stimulates glycogen synthesis in skeletal muscle (abstract). **Clin Nutr.** v. 8, p. 80, 1989.

SHIRES, G. T; PEITZMANN, A. B; ALBERT, S. A; ILLNER, H. S; MICHAEL, F; PERRY, M. O. Response of extravascular lung water to intraoperative fluids. **Ann. Surg.**, March, 1983.

SIES, H. Oxidative stress: From basic research to clinical application. **Am. J. Med.**, v. 91S(3C), 31S, 1991.

SIMOPOULOS, A. P. Workshop on the essentiality of a recommended dietary intakes of omega-6 and omega-3 fatty acids. **Journal of American College of Nutrition.** v. 18, p. 487. 1999.

SIMOPOULOS, A. P. Ômega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. **J. Am. Coll. Nutr.**, v.21, n. 6, p. 495-505, 2002.

SLATER, T. F. Free-radical mechanisms in tissue injury. **Biochem. J.** v. 222, n. 1,1984.

SMITH, R. J.; WILMORE, D. W. Glutamine nutrition and requirements. **J. Parenter. Enteral Nutr.** v. 14, 94S-9S, 1990.

SOLING, H.D.; WILLMS, B. (eds.): **"Regulation og gluconeogenesis."** Academic Press, Inc, New York, 1971.

SOUBA, W. W. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. **J. Nutr. Biochem.**, v. 4, p. 2-9, 1993.

SPECHER, H. Biochemistry of essential fatty acids. **Progress in Lipid Research**. V. 20, p. 217-225, 1981

STEIN, T. P. Why to measure the respiratory quotient of patients on total parenteral nutrition. **J. Am. Colle. Nutrit.** v. 4, p. 501-513, 1988.

STENSON, W. F.; CORT, D.; RODGERS, J.; BURAKOFF, R.; DESHRYVER-KECSKEMETI, K.; GRAMLICH, T. L.; BEEKEN, W. Dietary supplementation with fish oil in ulcerative colites. **Ann. Intern. Med.**, v. 116, p. 609-614, 1992.

TAYLOR, K. M. SIRS: The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. **Ann Thorac Surg**. v. 61, p.1607-1608, 1996.

THIERFELDER, H.; SHERWIN, C. P. apud FÜRST, P.; STEHLE, P. **Nutrição parenteral**. Dipeptiven (alanil-glutamina a 20% IV). [s.l.]: Fresenius-Kabi, [s.d.]. Monografia científica.

TORRES, J. M. O; SALAZAR, R. M; COSTA, J. V. G; CORRÊA, F. C. F; MALAFAIA, O. Fístulas enterocutâneas pós-operatórias: Análise de 39 pacientes. **Rev. Col. Brás. Cir.** v. 29, n. 6, p. 359-363, 2002.

TORRES, J. M. S; GUIMARÃES, S. B; VASCONCELOS, P. R. L; MARTINS, M. C. R; CHAVES, C. R; VASCONCELOS, P. R. C. Efeitos metabólicos da L-alanil-glutamina em ratos submetidos à isquemia da pata trazeira esquerda seguida de reperfusão. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 1, p. 39-44, 2003.

TRACEY, K. J; BELTLER, B; LOWRY, S. F. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. **Science**. v. 234, p. 470, 1986.

UAUY, R.; VALENZUELA, A. Marine oils: The health benefits of n-3 fatty acids. **Nutrition**. v. 16, p. 680-684, 2000.

UCHIYAMA, M.; MIHARA, M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. **Anal Bioch.**, v. 86, p. 271-278, 1978.

VANNUCCHI, H; IGLESIAS, A. C. R. G.; MORANDI, M. V. Determinações de radicais livres em ensaios biológicos. In: SILVA Jr., O. C.; ZUCOLOTO, S.; BERR Jr., **A. Modelos experimentais de pesquisa em cirurgia**. Robe Ed. São Paulo, cap. 12, p. 159-171, 1998.

VASCONCELOS, P. R. L.; KETTLEWELL, M. G. W.; GIBBONS, G. F.; WILLIAMSON, D. H. Increased rates of hepatic cholesterogenesis and fatty acid synthesis in septic rates in vivo: evidence for the possible involvement of insulin. **Clin. Sci.**, v. 76, p. 205-211, 1989.

VASCONCELOS, P. R. L.; KETTLEWELL, M. G. W.; WILLIAMSON, D. H. Time course of changes in hepatic metabolism in response to sepsis in the rat: Impairment of gluconeogenesis and ketogenesis in vitro. **Clin. Sci.** v. 72, p. 683-691, 1987.

VINCENT, J. L.; MORENO, R.; TAKALA, J. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. **Intensive Care Med.** v. 22, p. 707, 1996.

VOET, T. D.; VOET, J. G.; PRATT, C. H. **Fundamentos de bioquímica.** Porto Alegre: Artmed, 2000.

WANNEMACHER, R.W.; BEAL, E.A.; CANONICO, P.G.; DINTERMAN, R.E.; HADICK, C.L.; NELFELD, H.A. Glucose and alanine metabolism during bacterial infection in rats and Rhesus monkeys. **Metabolism**, v. 29, p. 201 – 212, 1980.

WALDER, A.P.; CONDOM, R. E. Peritonitis and intraabdominal abscesses. In: SCHUARTZ, S. I.; SHIRES, G. T. SPENCER, F. C. 6th ed. **Principles of Surgery.** McGraw-Hill Book Company. 1993.

WELBOURNE, T. C.; JOSHI, S. Interorgan glutamine metabolism during acidosis. **JPEN**, v.14, p. 77S, 1990.

WENZEL, R. P. Anti-endotoxin monoclonal antibodies – a second look. **N. Engl. J. Med.** v. 326, p.1151, 1992.

WENZEL, R. P.; PINSKY, M. R.; ULEVITCH, R. J.; YOUNG, L. Current understanding of sepsis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 22, p. 407, 1996.

WICHTERMAN, K. A; BAUE, A. E; CHAUDRY, I. H. Sepsis and septic shock - A review of laboratory models and a proposal. **Journal of Surgical Research**, v. 29, p. 189-201, 1980.

WILLIAMSON, D. H.; LOPES-VIEIRA, O.; WAKER, B. Concentrations of free gluconeogenic amino acid in livers of rats subjected to various metabolic stresses. **Bioch. J.** v.104, p. 497-502, 1967.

WILLIAMSON, D.H.; McKEOWNS.R.; ILIC, V. Metabolic interations of glucose, acetoacetate and insulin in mammary gland slices of lactatin rats. **Biochemical Jornal**, v. 150, pp. 145-152, 1975

WILMORE, D. W. Hormonal responses and their effect on metabolism. **Surg. Clin. N. Am.** v.56, p. 999-1018, 1976.

WILMORE, D. W.; MASON, A. D. Jr.; PRUITT, B. A. Jr.; COLONEL, M. D. Insulin response to glucose in hypermetabolic burn patients. **Ann. Surg.** v. 183, p. 314-320, 1983.

ZIEGLER, E. J.; FISHER, C. J.; SPRUNG, C. L. Treatment of Gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody

against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group (see comments). **N. Engl. J. Med.** v. 324, p. 324-429, 1991.

8 APÊNDICE

DADOS BRUTOS (1)

EFEITO TRAUMA
G-1 Controle x G-2 Sham SS

Sangue - Piruvato

G-1Spir0h	G2TSpir12h	G2TSpir24 h	G2TSpir48 h
0,078	0,259	0,327	0,153
0,105	0,368	0,205	0,189
0,078	0,090	0,337	0,174
0,075	0,184	0,313	0,149
0,041	0,157	0,345	0,061
0,149	0,120	0,318	0,095

Sangue - Lactato

G-1SLac0h	G2TSlac12h	G2TSlac24 h	G2TSlac48 h
0,840	1,431	2,398	2,203
0,760	1,471	2,228	2,365
0,632	1,875	3,116	1,467
0,699	1,735	2,717	1,626
0,586	2,193	4,785	0,807
1,300	2,111	3,820	1,005

Sangue - Glicose

G-1gliM0h	G2TSgli12h	G2TSgli24 h	G2TSlac48 h
0,928	1,911	3,892	2,421
1,083	1,943	3,735	3,166
2,958	4,652	4,111	1,752
2,940	4,393	4,194	2,222
0,628	3,285	5,636	0,263
1,522	3,204	4,663	0,126

Sangue - Acetoacetato

G-1Sact0h	G2TSact12h	G2TSact24 h	G2TSact48 h
0,030	0,098	0,047	0,029
0,005	0,064	0,024	0,055
0,023	0,088	0,063	0,174
0,013	0,078	0,040	0,054
0,029	0,106	0,097	0,299
0,060	0,027	0,192	0,224

Sangue - 3-Hidroxitirato

G-1S3hb0h	G2TS3hb12h	G2TS3hb24 h	G2TS3hb48 h
0,059	0,098	0,062	0,107
0,101	0,064	0,059	0,134
0,056	0,088	0,063	0,270
0,021	0,078	0,118	0,230
0,061	0,106	0,163	0,245
0,237	0,027	0,139	0,218

DADOS BRUTOS (2)

EFEITO TRAUMA G-1 Controle x G-2 Sham SS

Sangue - Corpos cetônicos

G-1Scet0h	G2TScet12h	G2TScet24 h	G2TScet48 h
0,089	0,115	0,109	0,136
0,105	0,073	0,083	0,189
0,079	0,186	0,126	0,444
0,034	0,182	0,158	0,284
0,090	0,119	0,260	0,544
0,297	0,131	0,331	0,442

Fígado - Piruvato

G-1Fpir0h	G2TFpir12h	G2TFpir24 h	G2TFpir48 h
0,090	0,056	0,124	0,164
0,046	0,030	0,110	0,146
0,033	0,059	0,103	0,139
0,051	0,066	0,085	0,131
0,041	0,056	0,044	0,148
0,033	0,021	0,174	0,147

Fígado - Lactato

G-1FLac0h	G2TFLac12h	G2TFLac24 h	G2TFLac48 h
0,073	0,540	1,508	0,852
0,216	0,103	1,804	0,860
0,303	0,329	0,721	0,545
0,213	0,523	0,686	0,551
0,222	0,249	0,774	0,633
0,247	0,248	0,880	0,711

Fígado - Glicose

G-1gliM0h	G2TFgli12h	G2TFgli24 h	G2TFgli48 h
0,175	0,108	0,569	1,721
0,583	0,203	1,002	1,689
0,274	0,788	1,524	1,922
0,276	0,728	1,372	1,094
0,054	0,240	1,681	1,294
0,144	0,192	1,799	1,485

Fígado - Acetoacetato

G-1Fact0h	G2TFact12h	G2TFact24 h	G2TFact48 h
0,015	0,138	0,047	0,115
0,141	0,036	0,091	0,143
0,044	0,089	0,045	0,153
0,032	0,093	0,051	0,106
0,021	0,029	0,016	0,173
0,029	0,049	0,026	0,077

DADOS BRUTOS (3)

EFEITO TRAUMA
G-1 Controle x G-2 Sham SS

Fígado - 3-Hidroxibutirato

G-1F3hb0h	G2TF3hb12h	G2TF3hb24 h	G2TF3hb48 h
0,020	0,090	0,027	0,086
0,054	0,016	0,043	0,077
0,080	0,029	0,034	0,077
0,080	0,005	0,051	0,079
0,042	0,003	0,074	0,210
0,046	0,029	0,069	0,256

Fígado -Corpos cetônicos

G-1Fcet0h	G2TFcet12h	G2TFcet24 h	G2TFcet48 h
0,035	0,228	0,074	0,201
0,195	0,052	0,134	0,220
0,124	0,118	0,079	0,230
0,112	0,098	0,102	0,185
0,063	0,032	0,090	0,383
0,075	0,078	0,095	0,335

Músculo - Piruvato

G-1Mpir0h	G2TMpir12h	G2TMpir24 h	G2TMpir48 h
0,021	0,009	0,010	0,040
0,027	0,015	0,008	0,020
0,069	0,003	0,044	0,049
0,012	0,020	0,018	0,077
0,031	0,026	0,068	0,052
0,026	0,017	0,138	0,021

Músculo - Lactato

G-1MLac0h	G2TMLac12h	G2TMLac24 h	G2TMLac48 h
0,230	0,384	0,536	0,655
0,188	0,499	0,306	0,635
0,282	0,539	0,508	2,259
0,290	0,566	0,695	2,454
0,241	0,381	0,742	1,983
0,222	0,813	0,970	1,793

Músculo - Glicose

G-1gliM0h	G2TMgli12h	G2TMgli24 h	G2TMgli48 h
0,044	0,186	0,111	0,973
0,601	0,256	0,047	0,985
0,393	0,060	0,284	1,044
0,294	0,034	0,439	0,642
0,065	0,191	0,562	0,907
0,100	0,236	0,613	0,821

DADOS BRUTOS (4)

EFEITO TRAUMA
G-1 Controle x G-2 Sham SS

Músculo - Acetoacetato

G-1Mact0h	G2TMact12h	G2TMact24 h	G2TMact48 h
0,011	0,015	0,026	0,169
0,019	0,019	0,025	0,249
0,011	0,024	0,020	0,122
0,018	0,011	0,053	0,308
0,021	0,009	0,088	0,224
0,002	0,033	0,051	0,098

Músculo - 3-Hidroxiacetato

G-1M3hb0h	G2TM3hb12h	G2TM3hb24 h	G2TM3hb48 h
0,096	0,029	0,117	0,040
0,019	0,015	0,051	0,064
0,094	0,031	0,038	0,137
0,059	0,035	0,064	0,115
0,052	0,015	0,123	0,123
0,053	0,029	0,134	0,074

Músculo - Corpos cetônicos

G-1Mcet0h	G2TMcet12h	G2TMcet24 h	G2TMcet48 h
0,107	0,044	0,143	0,209
0,038	0,034	0,076	0,313
0,105	0,055	0,058	0,259
0,077	0,046	0,117	0,423
0,073	0,024	0,211	0,347
0,055	0,06	0,185	0,172

DADOS BRUTOS (5)

EFEITO SEPSE

G-2 x G-3 SS**Sangue - Piruvato**

G2TSpir12h	G2TSpir24 h	G2TSpir48 h	G3TSpir12h	G3TSpir24h	G3TSpir48h
0,259	0,327	0,153	0,03	0,15	0,038
0,368	0,205	0,189	0,042	0,041	0,043
0,09	0,337	0,174	0,079	0,059	0,054
0,184	0,313	0,149	0,048	0,073	0,13
0,157	0,345	0,061	0,069	0,072	0,035
0,12	0,318	0,095	0,155	0,046	0,047

Sangue - Lactato

G2TSlac12h	G2TSlac24 h	G2TSlac48 h	G3TSlac12h	G3TSlac24h	G3TSlac48h
1,431	2,398	2,203	2,79	1,72	0,681
1,471	2,228	2,365	2,651	1,531	0,807
1,875	3,116	1,467	1,862	0,789	1,112
1,735	2,717	1,626	3,526	0,985	2,52
2,193	4,785	0,807	3,45	0,698	0,587
2,111	3,82	1,005	3,932	0,671	0,612

Sangue - Glicose

G2TSgli12h	G2TSgli24 h	G2TSlac48 h	G3TSgli12h	G3TSgli24 h	G3TSlac48 h
1,911	3,892	2,421	4,201	2,784	1,014
1,943	3,735	3,166	3,869	2,816	1,108
4,652	4,111	1,752	1,685	2,199	1,265
4,393	4,194	2,222	3,684	2,78	3,087
3,285	5,636	0,263	3,769	1,368	1,089
3,204	4,663	0,126	4,13	1,293	0,989

Sangue - Acetoacetato

G2TSact12h	G2TSact24 h	G2TSact48 h	G3TSact12h	G3TSact24 h	G3TSact48 h
0,098	0,047	0,029	0,142	0,148	0,012
0,064	0,024	0,055	0,088	0,151	0,014
0,088	0,063	0,174	0,063	0,121	0,021
0,078	0,04	0,054	0,12	0,104	0,053
0,106	0,097	0,299	0,046	0,017	0,047
0,027	0,192	0,224	0,118	0,114	0,04

Sangue - 3-Hidroxitirato

G2TS3hb12h	G2TS3hb24 h	G2TS3hb48 h	G3TS3hb12h	G3TS3hb24 h	G3TS3hb48 h
0,098	0,062	0,107	0,088	0,071	0,046
0,064	0,059	0,134	0,107	0,067	0,076
0,088	0,063	0,27	0,064	0,124	0,046
0,078	0,118	0,23	0,223	0,119	0,127
0,106	0,163	0,245	0,11	0,045	0,129
0,027	0,139	0,218	0,154	0,061	0,117

Sangue - Corpos cetônicos

G2TScet12h	G2TScet24 h	G2TScet48 h	G3TScet12h	G3TScet24 h	G3TScet48 h
0,115	0,109	0,136	0,326	0,219	0,058
0,073	0,083	0,189	0,195	0,218	0,09
0,186	0,126	0,444	0,127	0,245	0,067
0,182	0,158	0,284	0,343	0,223	0,18
0,119	0,26	0,544	0,156	0,062	0,176
0,131	0,331	0,442	0,272	0,175	0,157

DADOS BRUTOS (6)
EFEITO SEPSE - G-2 x G-3 SS

Fígado - Piruvato

G2TFpir12h	G2TFpir24 h	G2TFpir48 h	G3TFpir12h	G3TFpir24 h	G3TFpir48 h
0,056	0,124	0,164	0,244	0,09	0,046
0,03	0,11	0,146	0,026	0,074	0,077
0,059	0,103	0,139	0,056	0,058	0,034
0,066	0,085	0,131	0,016	0,181	0,05
0,056	0,044	0,148	0,081	0,044	0,022
0,021	0,174	0,147	0,085	0,084	0,025

Fígado - Lactato

G2TFlac12h	G2TFlac24 h	G2TFlac48 h	G3TFlac12h	G3TFlac24 h	G3TFlac48 h
0,54	1,508	0,852	1,4	0,595	1,123
0,103	1,804	0,86	0,865	0,465	1,006
0,329	0,721	0,545	1,038	0,657	0,894
0,523	0,686	0,551	0,447	0,614	0,811
0,249	0,774	0,633	0,487	0,604	0,614
0,248	0,88	0,711	0,489	0,771	0,66

Fígado - Glicose

G2TFgli12h	G2TFgli24 h	G2TFgli48 h	G3TFgli12h	G3TFgli24 h	G3TFgli48 h
0,108	0,569	1,721	1,523	2,05	2,061
0,203	1,002	1,689	1,708	1,849	2,028
0,788	1,524	1,922	1,392	3,407	2,84
0,728	1,372	1,094	2,055	3,318	2,762
0,24	1,681	1,294	0,487	2,033	1,843
0,192	1,799	1,485	1,202	1,997	1,806

Fígado - Acetoacetato

G2TFact12h	G2TFact24 h	G2TFact48 h	G3TFact12h	G3TFact24 h	G3TFact48 h
0,138	0,047	0,115	0,105	0,097	0,061
0,036	0,091	0,143	0,082	0,07	0,062
0,089	0,045	0,153	0,145	0,139	0,049
0,093	0,051	0,106	0,127	0,096	0,041
0,029	0,016	0,173	0,029	0,119	0,007
0,049	0,026	0,077	0,114	0,095	0,045

Fígado - 3-Hidroxiacetato

G2TF3hb12h	G2TF3hb24 h	G2TF3hb48 h	G3TF3hb12h	G3TF3hb24 h	G3TF3hb48 h
0,09	0,027	0,086	0,064	0,185	0,019
0,016	0,043	0,077	0,071	0,103	0,033
0,029	0,034	0,077	0,099	0,119	0,043
0,005	0,051	0,079	0,071	0,097	0,032
0,003	0,074	0,21	0,11	0,074	0,025
0,029	0,069	0,256	0,117	0,134	0,029

Fígado - Corpos cetônicos

G2TFcet12h	G2TFcet24 h	G2TFcet48 h	G3TFcet12h	G3TFcet24 h	G3TFcet48 h
0,228	0,074	0,201	0,169	0,281	0,08
0,052	0,134	0,22	0,153	0,173	0,095
0,118	0,079	0,23	0,244	0,258	0,092
0,098	0,102	0,185	0,198	0,193	0,073
0,032	0,09	0,383	0,139	0,193	0,032
0,078	0,095	0,335	0,231	0,229	0,074

DADOS BRUTOS (7)

EFEITO ALA-GLN NO TRAUMA
G-2 x G-4 ALAGLN

Sangue - Piruvato

G2TSpir12h	G2TSpir24 h	G2TSpir48 h	G4TSpir12h	G4TSpir24 h	G4TSpir48 h
0,259	0,327	0,153	0,703	0,060	0,093
0,368	0,205	0,189	0,316	0,026	0,130
0,090	0,337	0,174	0,606	0,164	0,248
0,184	0,313	0,149	0,461	0,110	0,202
0,157	0,345	0,061	0,194	0,159	0,094
0,120	0,318	0,095	0,511	0,188	0,154

Sangue - Lactato

G2TSlac12h	G2TSlac24 h	G2TSlac48 h	G4TSlac12h	G4TSlac24 h	G4TSlac48 h
1,431	2,398	2,203	5,575	0,849	1,648
1,471	2,228	2,365	2,536	0,775	2,126
1,875	3,116	1,467	6,810	1,010	2,309
1,735	2,717	1,626	4,948	0,874	2,175
2,193	4,785	0,807	2,395	1,084	0,981
2,111	3,820	1,005	5,743	1,049	1,807

Sangue - Glicose

G2TSgli12h	G2TSgli24 h	G2TSgli48 h	G4TSgli12h	G4TSgli24 h	G4TSgli48 h
1,911	3,892	2,421	5,074	1,264	2,610
1,943	3,735	3,166	7,832	1,194	2,952
4,652	4,111	1,752	13,764	1,710	3,158
4,393	4,194	2,222	11,162	1,604	3,390
3,285	5,636	0,263	3,077	0,749	2,136
3,204	4,663	0,126	8,581	0,940	3,971
3,230	4,370	1,660	8,250	1,240	3,040
0,475	0,284	0,499	1,590	0,151	0,259
1,160	0,695	1,220	3,900	0,371	0,635

Sangue - Acetoacetato

G2TSact12h	G2TSact24 h	G2TSact48 h	G4TSact12h	G4TSact24 h	G4TSact48 h
0,098	0,047	0,029	0,632	0,032	0,031
0,064	0,024	0,055	0,388	0,031	0,084
0,088	0,063	0,174	0,060	0,035	0,004
0,078	0,040	0,054	0,316	0,051	0,030
0,106	0,097	0,299	0,060	0,041	0,047
0,027	0,192	0,224	0,122	0,072	0,084

DADOS BRUTOS (8)

EFEITO ALA-GLN NO TRAUMA
G-2 x G-4 ALAGLN

Sangue - 3-Hidroxiacetato

G2TS3hb12h	G2TS3hb24h	G2TS3hb48h	G4TS3hb12h	G4TS3hb24h	G4TS3hb48h
0,098	0,062	0,107	0,283	0,059	0,102
0,064	0,059	0,134	0,117	0,061	0,139
0,088	0,063	0,270	0,363	0,048	0,157
0,078	0,118	0,230	1,151	0,056	0,067
0,106	0,163	0,245	0,016	0,030	0,068
0,027	0,139	0,218	0,117	0,049	0,116

Sangue - Corpos cetônicos

G2TScet12h	G2TScet24h	G2TScet48h	G4TScet12h	G4TScet24h	G4TScet48h
0,115	0,109	0,136	0,915	0,091	0,133
0,073	0,083	0,189	0,505	0,092	0,223
0,186	0,126	0,444	0,423	0,083	0,161
0,182	0,158	0,284	1,027	0,107	0,097
0,119	0,260	0,544	0,076	0,071	0,115
0,131	0,331	0,442	0,239	0,121	0,200

Fígado - Piruvato

G2TFpir12h	G2TFpir24h	G2TFpir48h	G4TFpir12h	G4TFpir24h	G4TFpir48h
0,056	0,124	0,164	0,111	0,068	0,095
0,03	0,11	0,146	0,181	0,033	0,11
0,059	0,103	0,139	0,092	0,268	0,039
0,066	0,085	0,131	0,34	0,231	0,038
0,056	0,044	0,148	0,355	0,077	0,151
0,021	0,174	0,147	0,182	0,199	0,075

Fígado - Lactato

G2TFlac12h	G2TFlac24h	G2TFlac48h	G3TFlac12h	G4TFlac24h	G4TFlac48h
0,54	1,508	0,852	2,464	1,685	2,217
0,103	1,804	0,86	4,328	2,474	1,412
0,329	0,721	0,545	4,174	2,821	2,299
0,523	0,686	0,551	1,544	2,249	2,569
0,249	0,774	0,633	1,642	3,34	3,544
0,248	0,88	0,711	7,588	3,272	4,049

Fígado - Glicose

G2TFgli12h	G2TFgli24h	G2TFgli48h	G4TFgli12h	G4TFgli24h	G4TFgli48h
0,108	0,569	1,721	8,251	6,559	10,781
0,203	1,002	1,689	4,569	10,421	6,666
0,788	1,524	1,922	13,264	13,883	7,673
0,728	1,372	1,094	15,107	10,827	9,69
0,24	1,681	1,294	5,822	4,1	12,959
0,192	1,799	1,485	5,451	9,262	14,521

DADOS BRUTOS (9)

EFEITO ALA-GLN NO TRAUMA
G-2 x G-4 ALAGLN

Fígado - Acetoacetato

G2TFact12h	G2TFact24h	G2TFact48h	G4TFact12h	G4TFact24h	G4TFact48h
0,138	0,047	0,115	0,122	0,151	0,213
0,036	0,091	0,143	0,121	0,249	0,125
0,089	0,045	0,153	0,302	0,42	0,157
0,093	0,051	0,106	0,149	0,303	0,186
0,029	0,016	0,173	0,092	0,366	0,171
0,049	0,026	0,077	0,095	0,041	0,195

Fígado -3-Hidroxiacetato

G2TF3hb12h	G2TF3hb24h	G2TF3hb48h	G4TF3hb12h	G4TF3hb24h	G4TF3hb48h
0,09	0,027	0,086	0,217	0,086	0,238
0,016	0,043	0,077	0,305	0,118	0,107
0,029	0,034	0,077	0,171	0,267	0,166
0,005	0,051	0,079	0,225	0,227	0,172
0,003	0,074	0,21	0,122	0,188	0,201
0,029	0,069	0,256	0,079	0,223	0,17

Fígado -Corpos cetônicos

G2TFcet12h	G2TFcet24 h	G2TFcet48 h	G4TFcet12h	G4TFcet24 h	G4TFcet48 h
0,228	0,074	0,201	0,339	0,237	0,451
0,052	0,134	0,22	0,426	0,367	0,232
0,118	0,079	0,23	0,473	0,687	0,323
0,098	0,102	0,185	0,374	0,53	0,358
0,032	0,09	0,383	0,214	0,554	0,372
0,078	0,095	0,335	0,174	0,264	0,365

Músculo - Piruvato

G2TMPir12h	G2TMPir24h	G2TMPir48h	G4TMPir12h	G4TMPir24h	G4TMPir48h
0,009	0,010	0,040	0,161	0,026	0,050
0,015	0,008	0,020	0,245	0,040	0,098
0,003	0,044	0,049	0,261	0,024	0,083
0,020	0,018	0,077	0,408	0,080	0,016
0,026	0,068	0,052	0,433	0,060	0,095
0,017	0,138	0,021	0,844	0,017	0,035

Músculo - Lactato

G2TMLac12h	G2TMLac24h	G2TMLac48h	G4TMLac12h	G4TMLac24h	G4TMLac48h
0,384	0,536	0,655	4,970	2,900	4,860
0,499	0,306	0,635	10,217	2,731	4,115
0,539	0,508	2,259	4,819	3,091	8,073
0,566	0,695	2,454	10,098	2,985	6,291
0,381	0,742	1,983	6,888	2,991	6,170
0,813	0,970	1,793	7,287	2,793	5,849

DADOS BRUTOS (10)

EFEITO ALA-GLN NO TRAUMA
G-2 x G-4 ALAGLN

Músculo - Glicose

G2TMgli12h	G2TMgli24h	G2TMgli48h	G4TMgli12h	G4TMgli24h	G4TMgli48h
0,186	0,111	0,973	1,398	0,599	1,202
0,256	0,047	0,985	2,198	0,607	1,614
0,060	0,284	1,044	1,849	0,687	0,846
0,034	0,439	0,642	4,030	0,764	1,468
0,191	0,562	0,907	3,958	0,791	1,363
0,236	0,613	0,821	4,509	0,762	1,255

Músculo - Acetoacetato

G2TMact12h	G2TMact24h	G2TMact48h	G4TMact12h	G4TMact24h	G4TMact48h
0,015	0,026	0,169	0,200	0,030	0,073
0,019	0,025	0,249	0,027	0,041	0,003
0,024	0,020	0,122	0,078	0,032	0,061
0,011	0,053	0,308	0,195	0,016	0,070
0,009	0,088	0,224	0,009	0,045	0,075
0,033	0,051	0,098	0,448	0,054	0,085

Músculo - 3-Hidroxibutirato

G2TM3hb12h	G2TM3hb24h	G2TM3hb48h	G4TM3hb12h	G4TM3hb24h	G4TM3hb48h
0,029	0,117	0,040	0,033	0,062	0,102
0,015	0,051	0,064	0,089	0,053	0,139
0,031	0,038	0,137	0,189	0,019	0,157
0,035	0,064	0,115	0,489	0,035	0,067
0,015	0,123	0,123	0,276	0,060	0,068
0,029	0,134	0,074	0,985	0,083	0,116

Músculo - Corpos cetônicos

G2TMcet12h	G2TMcet24h	G2TMcet48h	G4TMcet12h	G4TMcet24h	G4TMcet48h
0,044	0,143	0,209	0,233	0,092	0,443
0,034	0,076	0,313	0,116	0,094	0,346
0,055	0,058	0,259	0,261	0,051	0,222
0,046	0,117	0,423	0,684	0,051	0,239
0,024	0,211	0,347	0,285	0,105	0,208
0,060	0,185	0,172	1,433	0,137	0,143

DADOS BRUTOS (11)

EFEITO ALA-GLN SEPSE

G-3AlaGln x G-5 SS**Sangue - Piruvato**

G3CSpir12h	G3CSpir24h	G3CSpir48h	G5TSpir12h	G5TSpir24h	G5TSpir48h
0,03	0,15	0,038	0,09	0,407	0,351
0,042	0,041	0,043	0,091	0,402	0,695
0,079	0,059	0,054	0,092	0,36	0,425
0,048	0,073	0,13	0,096	0,364	0,448
0,069	0,072	0,035	0,093	0,478	0,54
0,155	0,046	0,047	0,095	0,527	0,496

Sangue - Lactato

G3CSlac12h	G3CSlac24h	G3CSlac48h	G5TSlac12h	G5TSlac24 h	G5TSlac48h
2,79	1,72	0,681	0,92	11,637	8,589
2,651	1,531	0,807	0,986	6,232	6,22
1,862	0,789	1,112	0,726	10,41	2,75
3,526	0,985	2,52	0,752	15,176	6,858
3,45	0,698	0,587	1,055	11,075	9,311
3,932	0,671	0,612	1,045	18,764	8,752

Sangue - Glicose

G3CSgli12h	G3CSgli24h	G3CSlac48h	G5TSgli12h	G5TSgli24h	G5TSlac48h
4,201	2,784	1,014	0,913	14,223	2,11
3,869	2,816	1,108	1,047	11,701	3,744
1,685	2,199	1,265	1,116	8,938	4,701
3,684	2,78	3,087	1,306	12,416	5,94
3,769	1,368	1,089	1,426	10,237	6,619
4,13	1,293	0,989	1,457	14,75	9,524

Sangue - Acetoacetato

G3CSact12h	G3CSact24h	G3CSact48h	G5TSact12h	G5TSact24h	G5TSact48h
0,142	0,148	0,012	0,021	0,333	0,387
0,088	0,151	0,014	0,022	0,289	0,329
0,063	0,121	0,021	0,047	0,273	0,17
0,12	0,104	0,053	0,015	0,179	0,377
0,046	0,017	0,047	0,023	0,463	0,899
0,118	0,114	0,04	0,022	0,591	0,21

Sangue - 3-Hidroxiacetato

G3CS3hb12h	G3CS3hb24h	G3CS3hb48h	G5TS3hb12h	G5TS3hb24h	G5TS3hb48h
0,088	0,071	0,046	0,021	0,139	1,125
0,107	0,067	0,076	0,032	0,193	0,644
0,064	0,124	0,046	0,002	0,368	0,671
0,223	0,119	0,127	0,006	0,469	0,911
0,11	0,045	0,129	0,019	0,836	0,225
0,154	0,061	0,117	0,014	0,955	0,271

DADOS BRUTOS (12)

EFEITO ALA-GLN SEPSE
G-3 AlaGln x G-5 SS

Sangue -Corpos cetônicos

G3CScet12h	G3CScet24 h	G3CScet48 h	G5TScet12h	G5TScet24 h	G5TScet48 h
0,326	0,219	0,058	0,164	0,472	1,512
0,195	0,218	0,09	0,137	0,482	0,973
0,127	0,245	0,067	0,096	0,641	0,841
0,343	0,223	0,18	0,078	0,648	1,288
0,156	0,062	0,176	0,059	1,299	1,124
0,272	0,175	0,157	0,048	1,546	0,481

Fígado - Piruvato

G3CFpir12h	G3CFpir24h	G3CFpir48h	G5TFpir12h	G5TFpir24h	G5TFpir48h
0,244	0,09	0,046	0,068	0,098	0,355
0,026	0,074	0,077	0,078	0,097	0,391
0,056	0,058	0,034	0,076	0,087	0,21
0,016	0,181	0,05	0,08	0,061	0,158
0,081	0,044	0,022	0,097	0,047	0,235
0,085	0,084	0,025	0,106	0,051	0,238

Fígado - Lactato

G3CFlac12h	G3CFlac24h	G3CFlac48h	G5TFlac12h	G5TFlac24h	G5TFlac48h
1,4	0,595	1,123	0,542	4,618	4,171
0,865	0,465	1,006	0,533	1,914	3,678
1,038	0,657	0,894	1,111	1,269	3,516
0,447	0,614	0,811	1,206	1,368	3,11
0,487	0,604	0,614	1,148	1,42	2,585
0,489	0,771	0,66	1,61	1,474	3,488

Fígado - Glicose

G3CFgli12h	G3CFgli24h	G3CFgli48h	G5TFgli12h	G5TFgli24h	G5TFgli48h
1,523	2,05	2,061	0,733	4,772	16,691
1,708	1,849	2,028	1,001	4,793	16,248
1,392	3,407	2,84	2,13	4,839	8,626
2,055	3,318	2,762	2,348	4,383	10,582
0,487	2,033	1,843	3,096	2,975	10,651
1,202	1,997	1,806	3,224	3,243	10,796

Fígado - Acetoacetato

G3CFact12h	G3CFact24h	G3CFact48h	G5TFact12h	G5TFact24h	G5TFact48h
0,105	0,097	0,061	0,062	0,204	0,834
0,082	0,07	0,062	0,06	0,048	0,963
0,145	0,139	0,049	0,059	0,078	0,176
0,127	0,096	0,041	0,07	0,082	0,253
0,029	0,119	0,007	0,064	0,051	0,066
0,114	0,095	0,045	0,07	0,057	0,054

DADOS BRUTOS (13)

EFEITO ALA-GLN SEPSE G-3 AlaGln x G-5 SS

Fígado - 3-Hidroxibutirato

G3CF3hb12h	G3CF3hb24h	G3CF3hb48h	G5TF3hb12h	G5TF3hb24h	G5TF3hb48h
0,064	0,185	0,019	0,032	0,121	2,361
0,071	0,103	0,033	0,056	0,056	1,507
0,099	0,119	0,043	0,049	0,019	0,604
0,071	0,097	0,032	0,031	0,021	0,688
0,11	0,074	0,025	0,069	0,046	0,148
0,117	0,134	0,029	0,057	0,049	0,164

Fígado - Corpos cetônicos

G3CFcet12h	G3CFcet24h	G3CFcet48h	G5TFcet12h	G5TFcet24h	G5TFcet48h
0,169	0,281	0,08	0,094	0,325	1,793
0,153	0,173	0,095	0,116	0,104	1,902
0,244	0,258	0,092	0,108	0,097	0,78
0,198	0,193	0,073	0,101	0,103	0,941
0,139	0,193	0,032	0,133	0,097	0,209
0,231	0,229	0,074	0,127	0,106	0,218

EFEITO ALA-GLN SEPSE G-3 AlaGln x G-5 SS

Músculo - Piruvato

G3CMpir12h	G3CMpir24 h	G3CMpir48 h	G5TMpir12h	G5TMpir24 h	G5TMpir48 h
0,046	0,08	0,043	0,024	0,063	0,04
0,06	0,15	0,03	0,039	0,066	0,015
0,096	0,041	0	0,043	0,075	0,079
0,085	0,059	0,015	0,045	0,078	0,205
0,063	0,073	0,016	0,052	0	0,475
0,038	0,072	0,019	0,068	0,036	0,393

EFEITO ALA-GLN SEPSE G-3 AlaGln x G-5 SS

Músculo - Lactato

G3CMIac12h	G3CMIac24h	G3CMIac48h	G5TMlac12h	G5TMlac24h	G5TMlac48h
3,403	0,456	0,752	0,956	2,103	3,413
3,189	1,038	0,861	0,935	2,127	8,087
0,235	0,228	1,083	2,021	3,143	6,179
1,096	0,662	1,252	1,947	3,308	1,681
1,981	0,371	0,701	1,687	0,002	9,464
1,23	0,449	0,731	1,695	0,938	7,625

EFEITO ALA-GLN SEPSE G-3 AlaGln x G-5 SS

Músculo - Glicose

G3CMgli12h	G3CMgli24h	G3CMgli48h	G5TMgli12h	G5TMgli24h	G5TMgli48h
0,769	0,304	0,36	0,297	0,049	0,008
0,85	1,759	0,447	0,414	0,081	0,05
1,543	0,636	0,287	0,607	0,004	0,222
1,521	0,706	0,514	0,625	0,012	0,213
0,52	1,34	0,531	0,393	0,001	0,017
2,417	0,89	0,464	0,407	0,789	0,028

DADOS BRUTOS (14)

EFEITO ALA-GLN SEPSE
G-3 AlaGln x G-5 SS

Músculo - Acetoacetato

G3CMact12h	G3CMact24h	G3CMact48h	G5TMact12h	G5TMact24h	G5TMact48h
0,098	0,108	0,049	0,034	0,027	0,074
0,047	0,057	0,055	0,002	0,023	0,148
0,151	0,044	0,053	0,052	0,031	0,177
0,061	0,050	0,053	0,038	0,015	0,199
0,1	0,010	0,029	0,091	0,035	0,045
0,086	0,107	0,025	0,074	0,026	0,166

Músculo - 3-Hidroxiacetato

G3CM3hb12h	G3CM3hb24h	G3CM3hb48h	G5TM3hb12h	G5TM3hb24h	G5TM3hb48h
0,078	0,059	0,045	0,171	0,023	0,059
0,078	0,057	0,056	0,159	0,035	0,038
0,091	0,106	0,042	0,093	0,023	0,21
0,022	0,079	0,044	0,079	0,032	0,215
0,087	0,049	0,02	0,034	0,002	0,023
0,158	0,091	0,02	0,026	0,044	0,029

Músculo - Corpos cetônicos

G3CMcet12h	G3CMcet24h	G3CMcet48h	G5TMcet12h	G5TMcet24h	G5TMcet48h
0,176	0,1668	0,094	0,205	0,05	0,133
0,138	0,1138	0,111	0,161	0,058	0,186
0,173	0,1498	0,095	0,145	0,054	0,387
0,148	0,1288	0,097	0,117	0,047	0,414
0,258	0,0588	0,049	0,125	0,066	0,068
0,174	0,1978	0,045	0,1	0,07	0,195

DADOS BRUTOS (15)

Efeito W3/W6 no TRAUMA

G-2 Trauma +SS x G-8 W3 x G-6 W-6

Sangue - Piruvato

G2TSpir12h	G2TSpir24h	G2TSpir48h	G8TSpir12h	G8TSpir24h	G8TSpir48h	G6TSpir12h	G6TSpir24h	G6TSpir48h
0,259	0,327	0,153	0,074	0,035	0,095	0,074	0,081	0,211
0,368	0,205	0,189	0,077	0,066	0,062	0,177	0,063	0,225
0,09	0,337	0,174	0,082	0,124	0,097	0,114	0,069	0,219
0,184	0,313	0,149	0,151	0,06	0,044	0,257	0,038	0,238
0,157	0,345	0,061	0,129	0,016	0,047	0,207	0,198	0,473
0,12	0,318	0,095	0,063	0,078	0,064	0,276	0,328	0,53

Sangue - Piruvato

G2TSlac12h	G2TSlac24h	G2TSlac48h	G8TSlac12h	G8TSlac24h	G8TSlac48h	G6TSlac12h	G6TSlac24h	G6TSlac48h
1,431	2,398	2,203	0,294	1,634	1,896	2,151	0,66	2,297
1,471	2,228	2,365	0,358	1,696	1,447	2,353	0,401	1,904
1,875	3,116	1,467	1,018	0,748	1,394	1,001	0,606	2,732
1,735	2,717	1,626	1,261	0,652	1,194	1,983	0,324	2,907
2,193	4,785	0,807	2,825	1,466	1,083	1,011	1,521	2,85
2,111	3,82	1,005	2,92	1,518	0,822	1,588	1,859	3,67

Sangue - Piruvato

G2TSgli12h	G2TSgli24h	G2TSgli48h	G8TSgli12h	G8TSgli24h	G8TSgli48h	G6TSgli12h	G6TSgli24h	G6TSgli48h
1,911	3,892	2,421	2,274	3,259	1,988	2,868	1,238	1,81
1,943	3,735	3,166	2,683	2,803	2,078	2,807	0,692	1,539
4,652	4,111	1,752	2,094	1,51	2,211	1,322	1,245	1,356
4,393	4,194	2,222	2,312	1,439	2,245	2,816	0,62	1,299
3,285	5,636	0,263	1,729	2,047	1,15	1,433	2,181	3,813
3,204	4,663	0,126	1,973	1,891		2,647	2,584	4,454

Sangue - Acetoacetato

G2TSac1h	G2TSac24h	G2TSac48h	G8TSac12h	G8TSac24h	G8TSac48h	G6TSac12h	G6TSac24h	G6TSac48h
0,098	0,047	0,029	0,024	0,08	0,012	0,014	0,028	0,096
0,064	0,024	0,055	0,039	0,139	0,022	0,001	0,019	0,043
0,088	0,063	0,174	0,07	0,036	0,059	0,029	0,112	0,087
0,078	0,04	0,054	0,056	0,046	0,047	0,052	0,045	0,164
0,106	0,097	0,299	0,056	0,096	0,034	0,176	0,07	0,093
0,027	0,192	0,224	0,063	0,03	0,055	0,254	0,071	0,43

Sangue - 3-Hidroxiacetato

G2TShb12h	G2TShb24h	G2TShb48h	G8TShb12h	G8TShb24h	G8TShb48h	G6TShb12h	G6TShb24h	G6TShb48h
0,098	0,062	0,107	0,099	0,124	0,014	0,029	0,021	0,198
0,064	0,059	0,134	0,181	0,054	0,029	0,041	0,012	0,223
0,088	0,063	0,27	0,042	0,02	0,121	0,065	0,014	0,14
0,078	0,118	0,23	0,105	0,021	0,131	0,137	0,007	0,152
0,106	0,163	0,245	0,068	0,033	0,068	0,048	0,025	0,037
0,027	0,139	0,218	0,061	0,036	0,079	0,059	0,056	0,112

Sangue - Corpos cetônicos								
G2TSc12h	G2TSc24h	G2TSc48h	G8TSc12h	G8TSc24h	G8TSc48h	G6TSc12h	G6TSc24h	G6TSc48h
0,115	0,109	0,136	0,123	0,204	0,026	0,043	0,049	0,294
0,073	0,083	0,189	0,22	0,193	0,048	0,042	0,031	0,266
0,186	0,126	0,444	0,112	0,056	0,18	0,094	0,126	0,227
0,182	0,158	0,284	0,161	0,067	0,184	0,189	0,052	0,316
0,119	0,26	0,544	0,122	0,129	0,102	0,224	0,095	0,13
0,131	0,331	0,442	0,124	0,066	0,134	0,313	0,127	0,542

Fígado - Piruvato								
G2Fpir12h	G2Fpir24h	G2Fpir48h	G8Fpir12h	G8Fpir24h	G8Fpir48h	G6Fpir12h	G6Fpir24h	G6Fpir48h
0,056	0,124	0,164	0,410	0,420	0,069	0,041	0,075	0,576
0,030	0,110	0,146	0,339	0,214	0,087	0,066	0,175	0,544
0,059	0,103	0,139	0,688	0,243	0,123	0,233	0,033	0,572
0,066	0,085	0,131	0,269	0,228	0,080	0,219	0,044	0,436
0,056	0,044	0,148	0,296	0,007	0,172	0,545	0,041	0,480
0,021	0,174	0,147	0,275	0,107	0,184	0,719	0,077	0,398

DADOS BRUTOS (16)

Efeito W3/W6 no TRAUMA G-2Trauma +SS x G-8W3 x G-6W-6

Fígado - Lactato

G2Flac12h	G2Flac24h	G2Flac48h	G8Flac12h	G8Flac24h	G8Flac48h	G6Flac12h	G6Flac24h	G6Flac48h
0,110	0,286	0,211	0,426	0,657	0,533	0,299	0,445	0,767
0,049	0,317	0,224	0,453	0,694	0,571	0,303	0,449	0,760
0,163	0,178	0,127	0,404	0,800	0,538	0,179	0,346	0,595
0,247	0,189	0,136	0,401	0,909	0,586	0,525	0,345	0,573
0,114	0,221	0,140	0,576	0,900	0,561	0,904	0,458	0,504
0,116	0,276	0,160	0,609	0,895	0,530	0,893	0,460	0,520

Fígado - Glicose

G2Fgli12h	G2Fgli24h	G2Fgli48h	G8Fgli12h	G8Fgli24h	G8Fgli48h	G6Fgli12h	G6Fgli24h	G6Fgli48h
0,108	0,569	1,721	13,186	10,389	3,236	1,859	8,894	19,961
0,203	1,002	1,689	10,661	14,494	3,153	2,694	8,122	19,535
0,788	1,524	1,922	14,525	13,967	3,836	3,267	4,770	8,295
0,728	1,372	1,094	17,152	12,611	3,965	3,348	4,224	11,686
0,240	1,681	1,294	12,054	13,724	2,492	2,916	4,634	18,217
0,192	1,799	1,485	12,110	11,978	3,127	1,191	4,829	15,652

Fígado - Acetoacetato

G2Fact12h	G2Fact24h	G2Fact48h	G8Fact12h	G8Fact24h	G8Fact48h	G6Fact12h	G6Fact24h	G6Fact48h
0,138	0,047	0,115	0,225	0,374	0,129	0,051	0,198	0,671
0,036	0,091	0,143	0,696	0,368	0,128	0,14	0,092	0,829
0,089	0,045	0,153	0,895	0,341	0,041	0,008	0,028	0,195
0,093	0,051	0,106	0,645	0,315	0,098	0,129	0,046	0,147
0,029	0,016	0,173	0,527	0,266	0,301	0,044	0,017	0,196
0,049	0,026	0,077	0,583	0,172	0,264	0,023	0,094	0,493

Fígado - 3-Hidroxiacetato

G2F3hb12h	G2F3hb24h	G2F3hb48h	G8F3hb12h	G8F3hb24h	G8F3hb48h	G6F3hb12h	G6F3hb24h	G6F3hb48h
0,090	0,027	0,086	0,943	0,358	0,020	0,035	0,124	0,817
0,016	0,043	0,077	0,500	0,287	0,030	0,046	0,101	0,779
0,029	0,034	0,077	0,400	0,261	0,028	0,072	0,051	0,434
0,005	0,051	0,079	0,457	0,315	0,031	0,046	0,042	0,757
0,003	0,074	0,210	0,507	0,089	0,136	0,138	0,056	0,875
0,029	0,069	0,256	0,949	0,471	0,067	0,055	0,006	0,986

Fígado - Corpos cetônicos

G2Fcet12h	G2Fcet24h	G2Fcet48h	G8Fcet12h	G8Fcet24h	G8Fcet48h	G6Fcet12h	G6Fcet24h	G6Fcet48h
0,228	0,074	0,201	1,168	0,732	0,149	0,086	0,322	1,488
0,052	0,134	0,220	1,196	0,655	0,158	0,186	0,193	1,608
0,118	0,079	0,230	1,303	0,602	0,069	0,080	0,079	0,629
0,098	0,102	0,185	1,102	0,630	0,129	0,175	0,088	0,904
0,032	0,090	0,383	1,034	0,355	0,437	0,182	0,073	1,071
0,078	0,095	0,335	1,532	0,643	0,331	0,078	0,158	1,479

DADOS BRUTOS (17)

Efeito W3/W6 no TRAUMA

G-2Trauma +SS x G-8W3 x G-6W-6

Músculo - Piruvato

G2TMpi12h	G2TMpi24h	G2TMpi48h	G8TMpi12h	G8TMpi24h	G8TMpi48h	G6TMpi12h	G6TMpi24h	G6TMpi48h
0,009	0,010	0,040	0,335	0,049	0,246	0,234	0,216	0,405
0,015	0,008	0,020	0,246	0,046	0,130	0,033	0,179	0,633
0,003	0,044	0,049	0,062	0,042	0,141	0,303	0,119	0,067
0,020	0,018	0,077	0,001	0,167	0,057	0,178	0,087	0,143
0,026	0,068	0,052	0,048	0,108	0,092	0,121	0,064	0,361
0,017	0,138	0,021	0,077	0,254	0,167	0,146	0,041	0,224

Músculo - Lactato

G2TMla12h	G2TMla24h	G2TMla48h	G8TMla12h	G8TMla24h	G8TMla48h	G6TMla12h	G6TMla24h	G6TMla48h
0,384	0,536	0,655	4,951	4,802	3,032	4,706	1,927	4,714
0,499	0,306	0,635	4,669	4,441	2,829	1,674	1,991	4,768
0,539	0,508	2,259	3,772	3,670	2,231	3,716	1,830	3,711
0,566	0,695	2,454	1,311	3,612	1,409	1,589	1,779	3,782
0,381	0,742	1,983	1,241	2,163	3,996	0,992	1,799	3,718
0,813	0,970	1,793	1,685	3,467	4,281	0,917	1,188	3,571

Músculo - Glicose

G2TMgli12h	G2TMgl24h	G2TMgl48h	G8TMgl12h	G8TMgl24h	G8TMgl48h	G6TMgl12h	G6TMgl24h	G6TMgl48h
0,186	0,111	0,973	6,626	0,773	0,457	0,571	0,386	1,647
0,256	0,047	0,985	4,541	0,565	0,663	0,618	0,378	1,297
0,060	0,284	1,044	1,901	0,639	0,591	0,809	0,040	0,268
0,034	0,439	0,642	1,848	0,572	0,410	0,447	0,273	0,974
0,191	0,562	0,907	1,282	0,368	0,717	0,246	0,266	0,257
0,236	0,613	0,821	1,572	0,804	0,947	0,357	0,141	0,632

Músculo - Acetoacetato

G2TMac12h	G2TMac24h	G2TMac48h	G8TMac12h	G8TMac24h	G8TMac48h	G6TMac12h	G6TMac24h	G6TMac48h
0,015	0,026	0,169	0,082	0,056	0,013	0,065	0,033	0,347
0,019	0,025	0,249	0,522	0,102	0,124	0,013	0,038	0,629
0,024	0,020	0,122	0,052	0,059	0,003	0,175	0,020	0,167
0,011	0,053	0,308	0,005	0,060	0,042	0,030	0,001	0,080
0,009	0,088	0,224	0,005	0,076	0,012	0,030	0,024	0,057
0,033	0,051	0,098	0,004	0,078	0,020	0,017	0,003	0,064

Músculo - 3-Hidroxiacetato

G2TMhb12h	G2TMhb24h	G2TMhb48h	G8TMhb12h	G8TMhb24h	G8TMhb48h	G6TMhb12h	G6TMhb24h	G6TMhb48h
0,029	0,117	0,04	0,802	0,058	0,065	0,027	0,064	0,432
0,015	0,051	0,064	0,517	0,07	0,05	0,014	0,012	0,525
0,031	0,038	0,137	0,015	0,066	0,09	0,031	0,002	0,038
0,035	0,064	0,115	0,01	0,067	0,057	0,027	0,009	0,048
0,015	0,123	0,123	0,02	0,015	0,076	0,025	0,007	0,163
0,029	0,134	0,074	0,034	0,039	0,045	0,029	0,007	0,244

DADOS BRUTOS (18)

Efeito W3/W6 no TRAUMA

G-2 Trauma +SS x G-8 W3 x G-6 W-6

Músculo - Corpos cetônicos

G2TMcet12h	G2TMcet24h	G2TMcet48h	G8TMcet12h	G8TMcet24h	G8TMcet48h	G8TMcet12h	G8TMcet24h	G8TMcet48h
0,044	0,143	0,209	0,632	0,114	0,078	0,092	0,039	0,779
0,034	0,076	0,313	1,039	0,172	0,174	0,027	0,05	1,154
0,055	0,058	0,259	0,067	0,125	0,093	0,206	0,022	0,205
0,046	0,117	0,423	0,015	0,127	0,099	0,057	0,01	0,128
0,024	0,211	0,347	0,025	0,091	0,088	0,055	0,031	0,22
0,06	0,185	0,172	0,038	0,117	0,065	0,046	0,01	0,308

Sangue - Piruvato

G3TSpir12h	G3TSpir24h	G3TSpir48h	G9TSpir12h	G9TSpir24h	G9TSpir48h	G7TSpir12h	G7TSpir24h	G7TSpir48h
0,03	0,15	0,038	0,298	0,485	0,137	0,104	0,043	0,054
0,042	0,041	0,043	0,508	0,5	0,114	0,049	0,077	0,085
0,079	0,059	0,054	0,31	0,165	0,101	0,071	0,058	0,213
0,048	0,073	0,13	0,284	0,258	0,093	0,041	0,042	0,162
0,069	0,072	0,035	0,213	0,272	0,097	0,021	0,046	0,225
0,155	0,046	0,047	0,356	0,186	0,04	0,027	0,306	0,077

Sangue - Lactato

G3TSlac12h	G3TSlac24h	G3TSlac48h	G9TSlac12h	G9TSlac24h	G9TSlac48h	G7TSlac12h	G7TSlac24h	G7TSlac48h
2,79	1,72	0,681	6,935	4,01	2,239	0,796	0,943	1,483
2,651	1,531	0,807	8,146	4,369	2,529	1,071	0,937	1,498
1,862	0,789	1,112	3,292	1,709	1,754	0,55	0,932	2,32
3,526	0,985	2,52	3,086	2,792	2,039	0,554	1,011	1,925
3,45	0,698	0,587	2,138	4,385	2,604	0,619	0,519	2,622
3,932	0,671	0,612	4,746	3,596	2,242	0,711	1,955	2,77

Sangue - Glicose

G3TSgli12h	G3TSgli24h	G3TSgli48h	G9TSgli12h	G9TSgli24h	G9TSgli48h	G7TSgli12h	G7TSgli24h	G7TSgli48h
4,201	2,784	1,014	7,713	4,917	1,593	0,829	0,709	1,272
3,869	2,816	1,108	8,916	5,157	2,525	0,763	0,699	1,644
1,685	2,199	1,265	3,967	3,026	2,314	0,582	0,318	2,306
3,684	2,78	3,087	3,573	5,266	2,721	0,587	0,728	1,975
3,769	1,368	1,089	2,001	2,513	2,688	0,947	0,244	1,498
4,13	1,293	0,989	1,963	2,049	2,379	1,066	1,084	1,595

Sangue - Acetoacetato

G3TSact12h	G3TSact24h	G3TSact48h	G9TSact12h	G9TSact24h	G9TSact48h	G7TSact12h	G7TSact24h	G7TSact48h
0,142	0,148	0,012	0,616	0,101	0,011	0,018	0,035	0,01
0,088	0,151	0,014	0,387	0,167	0,072	0,049	0,05	0,023
0,063	0,121	0,021	0,04	0,27	0,046	0,02	0,047	0,106
0,12	0,104	0,053	0,038	0,305	0,067	0,035	0,049	0,094
0,046	0,017	0,047	0,477	0,265	0,036	0,021	0,022	0,093
0,118	0,114	0,04	0,479	0,2	0,048	0,027	0,085	0,201

DADOS BRUTOS (19)

Efeito W3/W6 na SEPSE

G-3 Sepse +SS x G-9 W3 x G-7 W-6

Sangue - 3-Hidroxiacetato

G3TS3hb12h	G3TS3hb24h	G3TS3hb48h	G9TS3hb12h	G9TS3hb24h	G9TS3hb48h	G7TS3hb12h	G7TS3hb24h	G7TS3hb4h
0,088	0,071	0,046	0,225	0,264	0,082	0,061	0,033	0,589
0,107	0,067	0,076	0,121	0,104	0,089	0,05	0,016	0,023
0,064	0,124	0,046	0,052	0,04	0,043	0,038	0,019	0,019
0,223	0,119	0,127	0,078	0,06	0,05	0,051	0,032	0,016
0,11	0,045	0,129	0,073	0,089	0,047	0,076	0,017	0,306
0,154	0,061	0,117	0,093	0,121	0,041	0,028	0,026	0,418

Sangue - Corpos cetônicos

G3TScet12h	G3TScet24h	G3TScet48h	G9TScet12h	G9TScet24h	G9TScet48h	G7TScet12h	G7TScet24h	G7TScet4h
0,326	0,219	0,058	0,841	0,368	0,093	0,079	0,068	0,599
0,195	0,218	0,09	0,508	0,271	0,161	0,099	0,066	0,046
0,127	0,245	0,067	0,098	0,31	0,089	0,058	0,066	0,125
0,343	0,223	0,18	0,116	0,365	0,117	0,086	0,081	0,11
0,156	0,062	0,176	0,55	0,354	0,083	0,097	0,039	0,399
0,272	0,175	0,157	0,572	0,321	0,089	0,055	0,111	0,619

Fígado - Piruvato

G3TFpir12h	G3TFpir24h	G3TFpir48h	G9TFpir12h	G9TFpir24h	G9TFpir48h	G7TFpir12h	G7TFpir24h	G7TFpir48h
0,244	0,09	0,046	0,15	0,258	0,139	0,079	0,089	0,055
0,026	0,074	0,077	0,15	0,255	0,131	0,12	0,12	0,136
0,056	0,058	0,034	0,136	0,473	0,699	0,088	0,072	0,176
0,016	0,181	0,05	0,194	0,395	0,259	0,106	0,065	0,27
0,081	0,044	0,022	0,252	0,505	0,232	0,032	0,041	0,201
0,085	0,084	0,025	0,264	0,444	0,329	0,034	0,062	0,193

Fígado - Lactato

G4TFlac12h	G4TFlac24 h	G4TFlac48 h	G6TFlac12h	G6TFlac24 h	G6TFlac48 h	G8TFlac12h	G8TFlac24 h	G8TFlac48 h
1,4	0,595	1,123	0,908	3,845	7,48	0,764	1,365	0,972
0,865	0,465	1,006	1,016	3,363	8,66	0,549	1,351	3,592
1,038	0,657	0,894	0,739	3,923	12,968	0,293	0,629	3,655
0,447	0,614	0,811	0,769	3,806	11,081	0,123	0,734	5,46
0,487	0,604	0,614	0,918	4,863	12,286	0,114	0,653	1,89
0,489	0,771	0,66	1,046	7,538	11,639	0,181	0,568	1,901

Fígado - Glicose

G3TFgli12h	G3TFgli24h	G3TFgli48h	G9TFgli12h	G9TFgli24h	G9TFgli48h	G7TFgli12h	G7TFgli24h	G7TFgli48h
1,523	2,05	2,061	0,323	10,522	7,045	0,324	1,167	4,937
1,708	1,849	2,028	0,477	9,853	8,899	0,226	1,917	9,787
1,392	3,407	2,84	1,019	13,78	10,216	0,231	0,315	9,946
2,055	3,318	2,762	1,148	11,729	13,011	0,293	0,327	8,916
0,487	2,033	1,843	1,963	6,875	18,168	0,582	0,499	2,3
1,202	1,997	1,806	1,91	13,132	20,674	0,673	0,574	2,678

DADOS BRUTOS (20)

Efeito W3/W6 na SEPSE

G-3 Sepse +SS x G-9 W3 x G-7 W-6

Fígado - Acetoacetato

G3TFact12h	G3TFact24h	G3TFact48h	G9TFact12h	G9TFact24h	G9TFact48h	G7TFact12h	G7TFact24h	G7TFact48h
0,105	0,097	0,061	0,161	0,15	0,15	0,055	0,096	0,06
0,082	0,07	0,062	0,052	0,163	0,198	0,061	0,103	0,262
0,145	0,139	0,049	0,231	0,369	0,778	0,073	0,077	0,251
0,127	0,096	0,041	0,238	0,342	0,776	0,081	0,076	0,263
0,029	0,119	0,007	0,176	0,205	0,526	0,055	0,134	0,037
0,114	0,095	0,045	0,234	0,457	0,497	0,081	0,105	0,03

Fígado - 3-Hidroxiacetato

G3TF3hb12h	G3TF3hb24h	G3TF3hb48h	G9TF3hb12h	G9TF3hb24h	G9TF3hb48h	G7TF3hb12h	G7TF3hb24h	G7TF3hb48h
0,064	0,185	0,019	0,044	0,024	0,165	0,077	0,052	0,044
0,071	0,103	0,033	0,082	0,129	0,221	0,098	0,048	0,069
0,099	0,119	0,043	0,328	0,159	0,948	0,08	0,027	0,073
0,071	0,097	0,032	0,068	0,215	0,896	0,103	0,038	0,137
0,11	0,074	0,025	0,138	0,235	0,684	0,16	0,061	0,274
0,117	0,134	0,029	0,122	0,408	0,53	0,017	0,084	0,978

Fígado - Corpos cetônicos

G3TFcet12h	G3TFcet24h	G3TFcet48h	G9TFcet12h	G9TFcet24h	G9TFcet48h	G7TFcet12h	G7TFcet24h	G7TFcet48h
0,169	0,281	0,08	0,205	0,174	0,315	0,132	0,148	0,104
0,153	0,173	0,095	0,134	0,292	0,419	0,159	0,151	0,331
0,244	0,258	0,092	0,559	0,528	1,726	0,153	0,104	0,324
0,198	0,193	0,073	0,306	0,557	1,672	0,184	0,114	0,4
0,139	0,193	0,032	0,313	0,44	1,21	0,071	0,195	0,311
0,231	0,229	0,074	0,356	0,865	1,027	0,098	0,189	1,008

Músculo - Piruvato

G3TMPir12h	G3TMPir24h	G3TMPir48h	G9TMPir12h	G9TMPir24h	G9TMPir48h	G7TMPir12h	G7TMPir24h	G7TMPir48h
0,046	0,08	0,043	0,718	0,233	0,112	0,03	0,034	0,025
0,06	0,15	0,03	0,874	0,694	0,261	0,048	0,04	0,037
0,096	0,041	0	0,177	0,566	0,235	0,042	0,027	0,032
0,085	0,059	0,015	0,213	0,267	0,087	0,027	0,026	0,061
0,063	0,073	0,016	0,106	0,196	0,1	0,021	0,079	0,11
0,038	0,072	0,019	0,467	0,842	0,109	0,045	0,139	0,152

Músculo - Lactato

G3TMLac12h	G3TMLac24h	G3TMLac48h	G9TMLac12h	G9TMLac24h	G9TMLac48h	G7TMLac12h	G7TMLac24h	G7TMLac48h
3,403	0,456	0,752	4,145	9,374	15,007	0,89	1,021	0,9
3,189	1,038	0,861	4,618	6,54	16,424	0,655	1,11	0,867
0,235	0,228	1,083	9,987	7,773	13,792	1,38	0,708	1,039
1,096	0,662	1,252	7,684	9,431	12,382	1,308	0,752	0,984
1,981	0,371	0,701	3,965	11,653	9,917	0,973	0,301	1,059
1,23	0,449	0,731	4,743	8,131	9,184	1,023	0,37	1,098

DADOS BRUTOS (21)

Efeito W3/W6 na SEPSE

G-3 Sepse +SS x G-9 W3 x G-7 W-6

Músculo - glicose

G3TMgli12h	G3TMgli24h	G3TMgli48h	G9TMgli12h	G9TMgli24h	G9TMgli48h	G7TMgli12h	G7TMgli24h	G7TMgli48h
0,769	0,304	0,36	1,734	0,92	2,741	0,147	0,203	0,368
0,85	1,759	0,447	2,178	5,714	0,451	0,113	0,261	0,409
1,543	0,636	0,287	0,868	3,578	5,352	0,938	0,231	0,177
1,521	0,706	0,514	0,996	2,165	3,718	0,882	0,032	0,138
0,52	1,34	0,531	0,815	0,334	0,762	0,194	0,355	0,045
2,417	0,89	0,464	1,954	4,28	0,822	0,327	0,398	0,056

Músculo - Acetoacetato

G3TMact12h	G3TMact24h	G3TMact48h	G9TMact12h	G9TMact24h	G9TMact48h	G7TMact12h	G7TMact24h	G7TMact48h
0,098	0,108	0,049	0,163	0,132	0,247	0,012	0,044	0,07
0,047	0,057	0,055	0,129	0,633	0,171	0,03	0,045	0,042
0,151	0,044	0,053	0,692	0,266	0,528	0,029	0,022	0,019
0,061	0,050	0,053	0,133	0,074	0,431	0,039	0,004	0,018
0,1	0,010	0,029	0,117	0,012	0,074	0,038	0,005	0,03
0,086	0,107	0,025	0,026	0,547	0,032	0,044	0,024	0,042

Músculo - 3-Hidroxiacetato

G3TM3hb12h	G3TM3hb24h	G3TM3hb48h	G9TM3hb12h	G9TM3hb24h	G9TM3hb48h	G7TM3hb12h	G7TM3hb24h	G7TM3hb48h
0,078	0,059	0,045	0,13	0,092	0,359	0,028	0,011	0,018
0,078	0,057	0,056	0,288	0,353	0,532	0,014	0,026	0,015
0,091	0,106	0,042	0,148	0,349	0,147	0,022	0,075	0,008
0,022	0,079	0,044	0,171	0,273	0,166	0,022	0,049	0,007
0,087	0,049	0,02	0,058	0,654	0,03	0,017	0,007	0,045
0,158	0,091	0,02	0,097	0,859	0,04	0,024	0,006	0,048

Músculo -Corpos cetônicos

G3TMcet12h	G3TMcet24h	G3TMcet48h	G9TMcet12h	G9TMcet24h	G9TMcet48h	G7TMcet12h	G7TMcet24h	G7TMcet48h
0,176	0,1668	0,094	0,293	0,224	0,606	0,04	0,055	0,088
0,138	0,1138	0,111	0,417	0,985	0,703	0,044	0,071	0,057
0,173	0,1498	0,095	0,84	0,615	0,675	0,051	0,097	0,027
0,148	0,1288	0,097	0,304	0,347	0,597	0,061	0,053	0,025
0,258	0,0588	0,049	0,175	0,666	0,104	0,055	0,012	0,075
0,174	0,1978	0,045	0,123	1,406	0,072	0,068	0,03	0,09

9 ANEXOS