

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

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO

**ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6, DIMETILSULFÓXIDO E TERNATINA
NA REGENERAÇÃO HEPÁTICA E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS**

FORTALEZA
2006

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO

**ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6 , DIMETILSULFÓXIDO E TERNATINA
NA REGENERAÇÃO HEPÁTICA E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

**FORTALEZA
2006**

M485a Melo, José Ulisses de Souza

Ácidos graxos ômega-3 e ômega-6, dimetilsufóxido e terna –
tina na regeneração hepática e no estresse oxidativo em ratos /
José Ulisses de Souza Melo. – Fortaleza, 2006.

178f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos
Tese (Doutorado). Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Medicina.

1. Hepatectomia 2. Estresse Oxidativo 3. Ácidos Graxos 4.
Ratos 5. Peroxidação de Lipídeos 6. Regeneração Hepática I.
Vasconcelos, Paulo Roberto Leitão (orient.) II. Título

CDD 617.556

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO

**ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6 , DIMETILSULFÓXIDO E TERNATINA
NA REGENERAÇÃO HEPÁTICA E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS**

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

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

Aprovada em 27/11/2006

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Orlando Jorge Martins Torres
Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Armênio Aguiar dos Santos
Universidade Federal Ceará

Prof. Dr. Antônio Ribeiro da Silva Filho
Faculdade Christus - Ceará

Prof. Dr. Sérgio Botelho Guimarães
Universidade Federal do Ceará

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

Aos meus pais Waldenor e Cléa, *in memoriam*,
pela dádiva da vida, pelo esforço em educar seus
filhos e pelo imenso amor com que os orientaram,
compreenderam e os aceitaram.

À Valéria, esposa e companheira de todas as horas,
com presença sempre atuante em todos os momentos
de minha vida, e sem cuja ajuda e compreensão este
trabalho provavelmente não teria vindo à lume.

Aos meus filhos Radamés, Rainus e Raduán,
razão final e prazer central deste meu viver, pelo
entendimento de minha constante ausência imposta
pelos afazeres que a profissão cirúrgica necessariamente
provoca intensificada então pelo desejo de
realizar esta pesquisa.

Aos meus irmãos Thelma e Alexander, pela luta em
entender a vida, e dela participar de modo íntegro e
cooperativo, com todo o meu amor.

À Irlés e ao Iran, pela magnitude de esteio em
nossa família e pelo respaldo ético sempre
disponível e presente.

“A melhor coisa a se fazer quando se está triste – respondeu Merlin começando a arquejar – é aprender alguma coisa. Essa é a única regra que jamais falha. Você pode ficar velho e trêmulo de corpo, pode ficar acordado de noite escutando a desordem de suas veias, pode perder seu único amor, pode ver o mundo à sua volta devastado por lunáticos perigosos, ou saber que sua honra está sendo espezinhada nos esgotos das mentes mais abjetas... e então só há uma coisa a fazer: aprender. Aprender porque é que o mundo se agita e o que é que o agita. Essa é a única maravilha que a mente nunca pode exaurir, nunca pode alienar, pela qual nunca pode ser torturada, que nunca precisa temer ou recear, que nunca lamentará. Aprender é o que você precisa. Observe quantas coisas há para aprender: ciência pura, a única pureza que existe, por exemplo... e você poderá aprender astronomia no espaço de uma vida, história natural em três, literatura em seis,... e, então, depois que gastou um milhão de vidas aprendendo biologia e medicina e crítica teológica e geografia e história e economia, ora, você pode começar a fazer uma carroça da maneira apropriada, ou gastar cinqüenta anos aprendendo a vencer seu adversário em esgrima. E depois disso você pode começar de novo em matemática, até que chegue a hora de aprender a arar.”

Terence H. **White**
In: The Once and Future King.
C.P. Putnam's Sons - New York, 1958

AGRADECIMENTOS

“...e tudo que vive, não vive sozinho, nem para si mesmo.”

William **Blake**
(1757 – 1827)

Ao orientador deste trabalho, Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos, Coordenador do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC), pela competência com que desenvolve este Programa de Pós-Graduação, pela insistência em manter tudo e todos nas fronteiras da ciência e, principalmente, pela enorme paciência em lapidar neófitos.

Aos professores Dr. Antônio Ribeiro Filho e Dr. Armênio Aguiar dos Santos por terem acreditado que idéias e projetos merecem atenção mesmo quando provenientes de mentes não completamente preparadas.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, em especial ao Dr. Francisco Sérgio Pinheiro Regadas e ao Dr. Lusmar Veras Rodrigues, paradigmas de dedicação, profissionalismo e ética, cujos valiosos ensinamentos, enquanto imensa ajuda na jornada da pós-graduação, foram passados em clima de irmandade difícil de esquecer.

Aos colegas da Pós-Graduação, principalmente os doutores Sérgio Botelho Guimarães, Heládio Feitosa de Castro Filho, Francisco Flávio Leitão de Carvalho e Artur Guimarães Filho que, sempre dispostos a cooperar, tornaram as atividades didático-científicas não somente possíveis mas como uma prazerosa convivência de aprendizagem e amizade.

Ao Prof. Dr. Edilberto Rocha Silveira, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC, pelo isolamento e fornecimento da ternatina utilizada neste trabalho.

Aos professores Dr. José Joacylio Moreira Lima e Dr. Eugênio Lincoln Campos Maia, colegas do Departamento de Cirurgia da UFC que, compreendendo nossa ausência em algumas atividades curriculares, permitiram a necessária imersão nos afazeres desta pesquisa.

Aos estudantes de medicina Jefferson Menezes Viana Santos, Manoel Messias de Campos Júnior, Osamu de Sandes Kimura e Marcus Vinicius Amaral Barreto pela inestimável ajuda e dedicada participação no braço experimental da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Carvalho de Almeida, do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFC, pelo valoroso e indispensável auxílio na confecção, leitura e interpretação das lâminas relativas à porção histopatológica da experimentação, que estão guardadas para uso futuro próximo.

Ao Prof. Dr. João Aragão Ximenes Filho, da Faculdade Christus, pelas inestimáveis conversas determinístico-estocásticas que, ao mesmo tempo em que davam luz à imensa quantidade de números e tabelas coletadas, forçavam o enveredamento por caminhos fundamentais que necessitavam ser, e foram, com o entusiasmo de aprendiz, percorridos.

Às senhoras Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele, secretárias do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC, pela dedicação e atenção dispensada no decorrer de toda a pós-graduação, mas também pela solicitude com que se dispunham a ajudar.

Ao Sr. Evanir Gonçalves de Lima, técnico da Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina da UFC que, com presteza e dedicação, manteve a preparação e execução dos ensaios laboratoriais nos melhores níveis, e ao Sr. Bento Francisco de Oliveira, assistente técnico do Biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental da Faculdade de Medicina da UFC, pelos cuidados e manutenção dos animais utilizados na pesquisa.

Aos professores doutores que se dispuseram à participar da Banca Examinadora de defesa desta tese, e aos professores que analisaram-na no exame de qualificação, Dr. Rodrigo Dornfeld Escalante, Dr. João Aragão Ximenes Filho e Dr. Lusmar Veras Rodrigues.

A quem nos ajudou, e foram muitos, de várias formas, todas muito bemvindas e efetivas, a dar realidade a este projeto.

RESUMO

ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 E ÔMEGA-6, DIMETILSULFÓXIDO E TERNATINA NA REGENERAÇÃO HEPÁTICA E NO ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS.

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Cirurgia. Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina.

Novembro, 2006. Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

O fígado possui uma notável capacidade de regeneração após trauma tecidual, incluindo hepatectomia parcial. Espécies reativas de oxigênio e peroxidação lipídica têm sido incluídas nos mecanismos de proliferação e crescimento celulares. Dimetilsulfóxido (DMSO) e ternatina (TRT), conhecidos varredores de radicais livres, e os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) ω -3 e ω -6 foram estudados em um modelo experimental para avaliar suas influências na regeneração hepática e no estresse oxidativo. Cento e oito ratos Wistar machos foram aleatoriamente distribuídos em seis grupos de dezoito animais. Grupo 01 (G1) foi o grupo controle: os ratos foram somente submetidos à laparotomia (sem hepatectomia parcial) no tempo T0. Todos os outros grupos, além de hepatectomia parcial à Higgins-Anderson (HP) no tempo T0, se submeteram, diariamente por duas semanas, à infusão intraperitoneal (i.p.) de uma dada droga: G2 recebeu soro fisiológico 0,9% (salina) 0,1mL/kg, em G3 foi infundido PUFA ω -3 0,1g/kg, em G4 foi TRT 1,0mg/kg, G5 DMSO 3,3mg/kg e G6 PUFA ω -6 0,1g/kg. Em cada grupo, nos tempos 36h(T1), 168h(T2) e 336h(T3) pós-HP, um subgrupo de seis ratos foi escolhido ao acaso para hepatectomia complementar (em G1 foi realizada hepatectomia total), quando sangue e os lobos residuais posteriores do fígado foram obtidos para exames e estudos. Todas as intervenções cirúrgicas foram realizadas sob anestesia inalatória com éter dietílico. Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e glutathiona reduzida (GSH) foram mensurados no sangue e no fígado. Concentrações sanguíneas de glicose, bilirrubina total e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP, transaminase de alanina) foram também avaliadas como indicadores de dano hepático e de homeostase orgânica dependente do fígado. Os resultados obtidos foram primeiro submetidos ao teste de Kruskal-Wallis para verificar a normalidade aproximada das distribuições e então analisados: a evolução ponderal por análise de regressão e teste t de Student e os demais parâmetros por média \pm E.P.M. e o teste comparativo de Dunnett: $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. TRT, DMSO e PUFA ω -3 inibiram a regeneração hepática. PUFA ω -6, ao contrário, não apresentou efeito inibitório. Peroxidação lipídica aumentou tanto no fígado como no sangue com o aporte de ω -6.. DMSO, TRT e PUFA ω -3 induziram redução nas concentrações de GSH hepático 07 dias pós-HP. Os resultados do presente estudo dão suporte aos achados de que o estresse oxidativo desempenha um papel importante no processo de regeneração hepática pós-hepatectomia parcial em ratos.

DESCRITORES: Hepatectomia. Estresse oxidativo. Ácidos graxos. Ratos. Peroxidação de lipídeos. Regeneração hepática.

ABSTRACT

OMEGA-3 AND OMEGA-6 FATTY ACIDS, DIMETHYLSULFOXIDE AND TERNATIN ON HEPATIC REGENERATION AND OXIDATIVE STRESS IN RATS.

JOSÉ ULISSES DE SOUZA MELO. Thesis (Doctorate). Post-Graduation Program (*Stricto Sensu*) in Surgery. Federal University of Ceará. Faculty of Medicine. November, 2006. Professor: Dr. Paulo Roberto Leitão de Vasconcelos.

The liver exhibits a remarkable regenerative capacity after tissue damage, including partial hepatectomy. Reactive oxygen species and lipid peroxidation have been implicated as control mechanisms of cellular growth and proliferation. Dimethylsulfoxide (DMSO) and ternatin (TRT), known free radical scavengers, and the ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) were evaluated in an experimental model to assess their influence on rat liver regeneration and oxidative stress. One hundred and eight male Wistar rats were randomly assigned to six groups which contained 18 animals each. Group 01 (G1) was the control group: rats were just submitted to laparotomy (without partial hepatectomy) at the time T0. All the others groups, besides Higgins-Anderson partial hepatectomy (HP) at time T0, received daily for fourteen days, by intraperitoneal (i.p.) route, one of the following exogenous drug: G2 got NaCl 0.9% (saline) 0.1mL/kg,, G3 received ω -3 PUFA 0.1g/kg, G4 TRT 1.0mg/kg, G5 DMSO 3.3mg/kg, and G6 ω -6 PUFA 0.1g/kg. In each group, at the time 36h(T1), 168h(T2) and 336h(T3) post-HP, a subgroup of six rats was chosen in a randomized way to complementary hepatectomy (in G1 a total hepatectomy was performed), when blood and the liver residual posterior lobes were taken to studies and exams. All surgical procedures were performed under inhalatory ether anesthesia. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and reduced glutathione (GSH) were measured in plasma and in liver tissue. Blood concentrations of glucose, total bilirubin, and serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT, alanine transaminase) were also evaluated as indicators of hepatic damage and organic homeostasis liver-dependent. Data were first submitted to Kruskal-Wallis test to verify the approximate normality of the distributions and then they were analyzed: liver weight evolution via analysis of regression and t test of Student and all others parameters by mean \pm S.E.M. and comparative test of Dunnett: $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. TRT, DMSO and PUFA ω -3 inhibited the liver regeneration. PUFA ω -6, on the contrary, did not show inhibitory effect. Lipid peroxidation got higher in blood and in liver after the administration of ω -6. DMSO, TRT, and PUFA ω -3 induced a reduction on hepatic GSH concentration 7 days post-HP. The results of the present study reinforce the hypothesis that oxidative stress plays an important role on rat liver regeneration phenomenon after partial hepatectomy.

KEY WORDS: Hepatectomy. Oxidative stress. Fatty acids. Lipid peroxidation. Rats. Liver regeneration.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

| | |
|---------------|---|
| ADP | Disfosfato de adenosina |
| AG | Ácido graxo |
| AGE | Ácido graxo essencial |
| AGPI | Ácido graxo poliinsaturado |
| ATC | Ácido tricloroacético |
| ATP | Trifosfato de Adenosina |
| ATPase | ATP sintetase |
| BT | Bilirrubina Total |
| C.G.A. | Campo de Grande Aumento |
| D. | Direito |
| d | dia |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| d.d. | dose diária |
| DHA | Ácido docosahexaenóico |
| Dr. | Doutor |
| Dra. | Doutora |
| E. | Esquerdo |
| Ed. | Edição, Editor |
| EDTA | Ácido Etilenodiaminotetraacético |
| EPA | Ácido eicosapentaenóico |
| ERO | Espécie Reativa de Oxigênio |
| ESPONT | Espontâneo |
| <i>et al.</i> | E colaboradores |
| G1 | Grupo simulado, Grupo <i>Sham</i> |
| G2 | Grupo Parcialmente Hepatectomizado submetido à infusão de salina |
| G3 | Grupo Parcialmente Hepatectomizado submetido à infusão de ômega-3 |
| G4 | Grupo Parcialmente Hepatectomizado submetido à infusão de ternatina |
| G5 | Grupo Parcialmente Hepatectomizado submetido à infusão de dimetilsulfóxido |
| G6 | Grupo Parcialmente Hepatectomizado submetido à infusão de ômega-6 |
| GSH | Glutathiona – forma reduzida |
| GSSH | Glutathiona – forma oxidada |
| Gli | Glicose |
| h | hora |
| HC | Hepatectomia complementar |
| HP | Hepatectomia Parcial a 2/3, hepatectomia parcial a 70%, Hepatectomia à Higgins-Anderson, Hepatectomia <i>Standard</i> Hepatectomia Clássica, Hepatectomia a 67% |
| HT | Hepatectomia Total |
| i.p. | intraperitoneal |
| L | litro |
| LPO | Lipoperoxidação |
| LT | Leucotrienos |
| M | Molar |
| MDA | Aldeído Malônico, malondialdeído |

| | |
|-------------------|---|
| μ | micro (10 ⁻⁶) |
| μmol | micromol |
| mL | mililitro |
| min | minuto |
| N | normal |
| NAD ⁺ | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo – forma oxidada |
| NADH | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo – forma reduzida |
| NADP ⁺ | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfatada – forma oxidada |
| NADPH | Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfatada – forma reduzida |
| nm | nanômetro (10 ⁻⁹ do metro) |
| POL | Peroxidação Lipídica |
| pós-HP | Após a hepatectomia parcial à Higgins-Anderson |
| pósHP | Após a hepatectomia parcial à Higgins-Anderson |
| Prof. | Professor |
| PUFA | ácido graxo poliinsaturado |
| ® | Marca Registrada |
| R* | radical livre R |
| *R | radical livre R |
| RH | Regeneração hepática |
| RLO | Radical Livre de Oxigênio |
| ROO* | radical peroxila |
| ROOH | hidroxiperóxido |
| rpm | rotações por minuto (1 rpm \simeq 0,0167 Hz) |
| seg | segundo |
| SF | Soro fisiológico à 0,9%, salina |
| SOD | Superóxido dismutase |
| T0 | Tempo da Primeira Intervenção Cirúrgica de cada Grupo |
| T1 | Trinta e Seis Horas após a Primeira Intervenção Cirúrgica |
| T2 | Cento e Sessenta e Oito horas após a Primeira Intervenção Cirúrgica |
| T3 | Trezentos e Trinta e Seis horas após a Primeira Intervenção Cirúrgica |
| TBA | Ácido Tiobarbitúrico |
| TBARS | Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico |
| TGP | Transaminase glutâmico-pirúvica, Transaminase de Alanina |
| TGPemia | Dosagem sanguínea de transaminase glutâmico-pirúvica |
| TRT | Ternatina |
| UFC | Universidade Federal do Ceará |
| USA | Estados Unidos da América |
| v | volume |
| ω-3 | Ômega-3 |
| ω-6 | Ômega-6 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 01 – O Fígado do Rato..... | 4 |
| FIGURA 02 – Hepatectomia Parcial à Higgins-Anderson..... | 4 |
| FIGURA 03 – Desenho da Pesquisa no Grupo G1 (Controle)..... | 34 |
| FIGURA 04 – Desenho da Pesquisa em Cada Grupo, exceto..G1 | 35 |
| FIGURA 05 – Dosagem Diária Utilizada em Cada Grupo..... | 38 |
| FIGURA 06 – Rato submetido à Hepatectomia Parcial à Higgins-Anderson..... | 41 |
| FIGURA 07 – Injeção intraperitoneal da droga..... | 41 |
| FIGURA 08 – Relação dos Itens Avaliados..... | 42 |
| FIGURA 09 – Evolução Cronológica Ponderal do Fígado Pós-HP..... | 50 |
| FIGURA 10 – Evolução Ponderal de G1, G2 e G6 pós-HP..... | 52 |
| FIGURA 11 – Evolução Ponderal dos Grupos G1, G3, G4 e G5..... | 53 |
| FIGURA 12 – Evolução Ponderal dos Grupos G3, G4, G5 e G6..... | 54 |
| FIGURA 13 – GSH no Fígado pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 55 |
| FIGURA 14 – GSH no Fígado pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 56 |
| FIGURA 15 – GSH no Fígado pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 56 |
| FIGURA 16 – TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 57 |
| FIGURA 17 – TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 58 |
| FIGURA 18 – TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 58 |
| FIGURA 19 – GSH no Sangue pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 59 |
| FIGURA 20 – GSH no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 60 |
| FIGURA 21 – GSH no Sangue pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 60 |
| FIGURA 22 – TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 61 |
| FIGURA 23 – TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 62 |
| FIGURA 24 – TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 62 |
| FIGURA 25 – Glicemia pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 63 |
| FIGURA 26 – Glicemia pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 64 |
| FIGURA 27 – Glicemia pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 64 |
| FIGURA 28 – Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T1 (36h)..... | 65 |
| FIGURA 29 – Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 66 |
| FIGURA 30 – Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 66 |
| FIGURA 31 – TGP no Sangue pós-HP, no tempo T1(36h)..... | 67 |
| FIGURA 32 – TGP no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h)..... | 67 |

| | |
|--|----|
| FIGURA 33 – TGP no Sangue pós-HP, no tempo T3 (336h)..... | 68 |
| FIGURA 34 – Evolução do Fígado pós-HP em G2 e G6..... | 69 |
| FIGURA 35 – Evolução do Fígado pós-HP em G2 e G3..... | 69 |
| FIGURA 36 – Evolução Ponderal pós-HP dos grupos G2, G4 e G6..... | 70 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 01 – Evolução Cronológica do Fígado Residual pós-HP..... | 49 |
| TABELA 02 – Evolução Ponderal do Fígado Residual pós-HP..... | 51 |

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 OBJETIVO | 31 |
| 3 MÉTODO | 32 |
| 3.1 A AMOSTRA..... | 32 |
| 3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO..... | 32 |
| 3.3 DROGAS UTILIZADAS..... | 35 |
| 3.3.1 Solução Fisiológica a 0,9% (SF)..... | 35 |
| 3.3.2 Omegaven® (ω -3)..... | 36 |
| 3.3.3 Lipovenos® (ω -6)..... | 36 |
| 3.3.4 Dimetilsulfóxido (DMSO)..... | 36 |
| 3.3.5 Ternatina (TRT)..... | 37 |
| 3.3.6 Dosagens Utilizadas..... | 37 |
| 3.4 A INTERVENÇÃO CIRÚRGICA..... | 39 |
| 3.5 METABÓLITOS..... | 42 |
| 3.6 TÉCNICA LABORATORIAL..... | 42 |
| 3.7 AVALIAÇÃO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA..... | 46 |
| 3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 46 |
| 4 RESULTADOS | 48 |
| 4.1 NO FÍGADO..... | 49 |
| 4.1.1 Peso dos Lobos Residuais..... | 49 |
| 4.1.2 GHS no Fígado pós-HP..... | 54 |
| 4.1.3 TBARS no Fígado pós-HP..... | 57 |
| 4.2 NO SANGUE..... | 59 |
| 4.2.1 GSH no Sangue pós-HP..... | 59 |
| 4.2.2 TBARS no Sangue..... | 61 |

| | |
|--|------------|
| 4.2.3 Glicemia..... | 63 |
| 4.2.4 Bilirrubinemia Total..... | 65 |
| 4.2.5 TGP no Sangue..... | 66 |
| 4.3 GRÁFICOS PARTICULARES DA EVOLUÇÃO PONDERAL PÓS-HP... | 68 |
| 5 DISCUSSÃO..... | 71 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 85 |
| 7 REFERÊNCIAS..... | 86 |
| APÊNDICES..... | 110 |
| ANEXOS..... | 174 |

**“I have had dreams and
I have had nightmares.
I overcame the nightmares
because of my dreams.”**

**Jonas Salk
(1914-1995)**

**“Truth is rarely pure,
and never simple.”**

**Oscar Wilde
(1854-1900)**

**“We will now discuss in a little
more detail the struggle for existence.”**

**Charles Darwin
(1809-1882)**

**“Nenhum fracasso pode nos privar
do sucesso de ter existido por algum tempo
em um universo que, ao que parece,
é a nós indiferente.”**

**Norbert Wiener
(1894-1964)**

**“Caminante, no hay camino.
Se hace camino al andar...”**

**Antonio Machado
(1875-1939)**

1 INTRODUÇÃO

Qualquer introdução, em qualquer trabalho, envolvendo regeneração hepática, conduz naturalmente à antiga lenda grega de Prometeu quando, condenado por transmitir aos humanos o segredo do fogo que só aos deuses do Olimpo era permitido saber e usar, foi acorrentado e, diariamente, uma águia vinha de seu fígado se alimentar e, durante a noite, a glândula se regenerava (BULFINCH, 2001). Isto garantia à ave nutrição eterna e a Prometeu eterna tortura...

A notável capacidade de regeneração do fígado dos mamíferos, portanto, já é conhecida há muito tempo. Mas são poucos os relatos ou referências a este fenômeno até o século XIX, ressaltando-se e excetuando-se no entanto a compreensão, já nos meados daquele século, de que o retorno da função hepática normal que, às vezes, ocorria na chamada hepatite fulminante, era uma consequência do processo de “restauração” hepática (BUDD, 1846).

Na verdade, foi a popularização da microscopia óptica que, mostrando a estrutura e organização fina do fígado, acendeu o interesse sobre regeneração e, com as experiências resultando em recuperação de animais após intoxicação com clorofórmio ou pós-hepatectomias parciais, culminou com o conhecimento, no início do século XX, que qualquer distúrbio ou agressão, patológico ou experimental, que resultasse em destruição considerável de hepatócitos, seria capaz de desencadear o evento de proliferação hepatocelular (MILNE, 1909).

O crescimento regenerativo hepático vem, desde então, sendo estudado em detalhes ou após a administração das mais diversas substâncias tóxicas, hormonais, nutricionais, etc., ou sob uma enorme gama de planejadas intervenções cirúrgicas muitas vezes removendo, destruindo ou impedindo o funcionamento de grande percentual do parênquima hepático, o que resulta no surgimento da regeneração e que se mantém até que a massa hepática seja restaurada (MICHALOPOULOS, 1990; FAUSTO, 2000) e, em outras vezes, incentivando a regeneração com supostas potenciais substâncias auxiliaadoras em animais parcialmente hepatectomizados (BIONDO-SIMÕES *et al.*, 2000; PAHLAVAN *et al.*, 2006) ou

cirurgicamente intactos (MICHALOPOULOS; DeFRANCES, 1997). Mas a hepatectomia parcial se destaca, entre todos os estímulos conhecidos, como o de maior resposta regenerativa (COURT *et al.*, 2002).

Dentre a lista de animais experimentais já utilizados, o modelo *in vivo* mais estudado é o rato sob ressecção hepática parcial (RAMALHO *et al.*, 1998). Nestes roedores, após uma hepatectomia a 70% (HP, hepatectomia a 2/3, hepatectomia *standard*, hepatectomia clássica ou hepatectomia à Higgins-Anderson) há, aproximadamente no intervalo máximo de duas semanas, uma regeneração hepática, substitutiva em massa, completa (HIGGINS; ANDERSON, 1931; MINUK, 2003). Ressecções maiores são geralmente incompatíveis com a vida do animal (BIONDO-SIMÕES *et al.*, 2000).

Ressalte-se que a expressão "regeneração hepática", embora consagrada pelo uso, é biologicamente incorreta, já que a resposta induzida pela amputação parcial do parênquima hepático não é, a rigor, uma regeneração. Os lobos ressecados não são recuperados; não renascem. A massa hepática é restaurada via hiperplasia celular compensatória dos lobos remanescentes, os quais então apresentam conseqüente aumento volumétrico (RAMALHO *et al.*, 1998; FAUSTO; CAMPBELL, 2003).

No ser humano, até 90% do fígado pode ser ressecado com sobrevida eventual (MONACO *et al.*, 1964) e, após uma hepatectomia à 80%, o órgão necessita de aproximadamente seis meses para atingir sua massa original de parênquima funcionante e restauração da forma (McDERMOTT *et al.*, 1963; WRIGHT; ALISON, 1984). O hepatócito é uma célula de natureza epitelial que raramente se divide (RAMALHO *et al.*, 1993) e, exatamente por isto, é chamada de **estável**. Quando morre um hepatócito, no fígado normal, há substituição pela divisão de outro hepatócito, de modo que o número permanece constante (CHAIB, 1999). Durante a vida adulta de um rato, por exemplo, um hepatócito se divide uma ou duas vezes, e muitas vezes, nenhuma (RAMALHO *et al.*, 1993). A chance de se observar um hepatócito em divisão, em ratos com fígados normais, é de aproximadamente 1/20.000, mas sua capacidade de replicação, como bem demonstra o fenômeno da regeneração, não é perdida (RAMALHO *et al.*, 1998). Apesar de que todas as células do fígado participem do processo de regeneração, a enorme maioria dos estudos dirige principalmente a atenção para os hepatócitos, pois estes constituem 90% da massa hepática e 60% do número

total de células (ALISON, 1986). As células endoteliais e as células de Küpffer representam 35% da população hepática e 5-10% da massa total da glândula (WRIGHT; ALISON, 1984)

O fígado do rato é composto de quatro lobos e a HP consiste na ressecção dos lobos lateral esquerdo (E.) e mediano (lobos anteriores), os quais representam aproximadamente 67% da massa hepática total (FIGURA 01) (KOUNTOUAS; BOURA; LYGIDAKIS, 2001). Na hepatectomia parcial à Higgins-Anderson (FIGURA 02), os lobos não ressecados, lateral direito (D.) e caudato (lobos posteriores), correspondem respectivamente a 24% e 9% da glândula, em percentuais aproximados (HIGGINS; ANDERSON, 1931 ; RAMALHO *et al.*, 1998). Em ratos, a dinâmica da resposta regenerativa já se encontra bem estabelecida (HIGGINS; ANDERSON, 1931; SIMPSON; FINCKH, 1963; EDWARDS; KOCH, 1964; RABES *et al.*, 1976): a síntese de DNA se inicia entre 12 a 16 horas após a HP, com o pico ocorrendo entre 24 a 26 horas após a intervenção cirúrgica e uma onda de mitoses aparece 22 a 24 horas após a hepatectomia e alcança um máximo entre 32 a 34 horas. Há novos ciclos de síntese de DNA que podem ser detectados 5 a 10 dias após a HP, mas não são tão bem definidos nem tão intensos quanto aquele primeiro (SLATER, 1990; RAMALHO *et al.*, 1998). Nas células não parenquimatosas (células endoteliais, células de Ito e de Küpffer e ductais biliares) a síntese de DNA só se inicia aproximadamente 22 a 24 horas após o início da síntese de DNA pelos hepatócitos. As taxas máxima de mitose nas células de Küpffer, nas células endoteliais e nas ductais biliares ocorrem, respectivamente, 48, 96 e 48 horas após a HP (GRISHAM, 1962; FABRIKANT, 1968). A regeneração se completa em um período de 3 a 14 dias, quando o fígado atinge seu peso original, com variações de 5 a 10% (MICHALOPOULOS, 1990; STEER, 1995; HOCKINGS *et al.*, 2002).

Nos primeiros três dias pós-HP, 85% dos hepatócitos sintetizam DNA, com mais de 3/4 das sínteses ocorrendo nas proximidades do espaço porta - zonas 1 e 2 do ácino hepático – com algumas células, inclusive, podendo experimentar mais de um ciclo replicativo (GRISHAM, 1962; RABES *et al.*, 1976). A regeneração é predominantemente nas regiões periportais porque é exatamente nestes espaços, os chamados **compartimentos proliferativos**, que

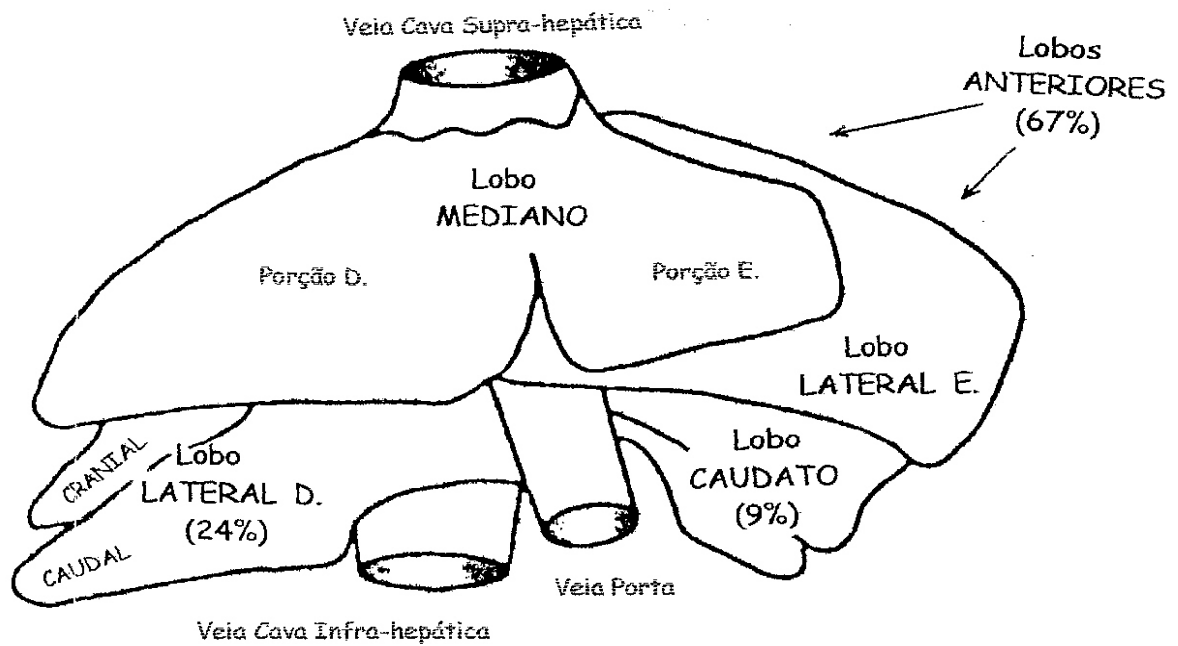


FIGURA 01. O Fígado do Rato

O fígado do rato é dividido em quatro lobos: o lobo mediano, também chamado de cístico, o lobo lateral direito que é constituído de duas porções praticamente separadas denominadas de cranial e caudal, um grande lobo esquerdo e um pequeno lobo caudato que se encaixa ao redor do esôfago. Não há vesícula biliar: os ductos biliares de cada lobo juntam-se para formar o ducto hepático comum. A entrada dos vasos da tríade portal está localizada na parte média dos lobos E. e mediano e existe uma separação entre a vasculatura que irriga estes dois lobos e a vascularização dos outros dois.

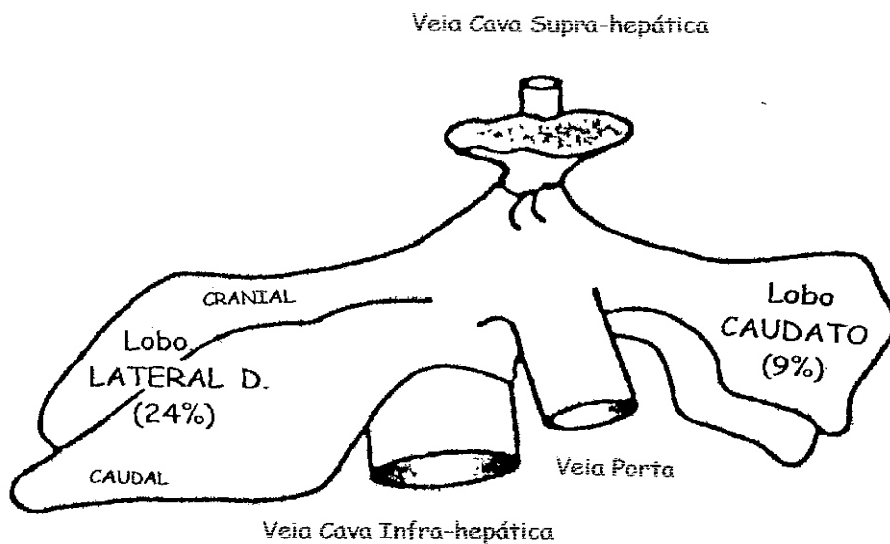


FIGURA 02. Hepatectomia Parcial à Higgins-Anderson

Ressecção dos lobos anteriores (mediano e lateral E.).

ocorre, quando ocorre, a síntese de DNA e que aparecem os “novos hepatócitos” (FABRIKANT, 1968; SUC, 1992). Após formados, os hepatócitos jovens se movem

das imediações do espaço porta em sentido à veia centrolobular, de forma que as células mais jovens sempre estão no terço mais interno e as mais velhas no terço externo do ácino hepático (RAMALHO *et al.*, 1998). Nesta trajetória, cada posição ocupada pelo hepatócito significa atividade metabólica diferente (por exemplo, gliconeogênese em células jovens e glicólise em células idosas), tal qual o ser humano: funções sociobiológicas diferentes com o passar dos anos...

Mas, mesmo com uma alta percentagem de hepatócitos participando da regeneração hepática pós-HP, os estudos têm mostrado que a maioria, senão todas, das funções necessárias à homeostase orgânica, incluindo síntese de albumina, de fatores de coagulação e de bile, manutenção da glicemia e da atividade do ciclo da uréia, permanecem preservadas (MICHALOPOULOS, 1990; ANDERSON *et al.*, 1990; KIRIMLIOGLU *et al.*, 2006). Responsável por mais de 5.000 funções da fisiologia orgânica (CIECIERSKI *et al.*, 2005), o fígado consegue o suprimento energético necessário à manutenção simultânea dos metabolismos normais e da regeneração via o afluxo de ácidos graxos livres ao hepatócito (PETENUSCI *et al.*, 1983; MICHALOPOULOS, 1990). Além dessa necessidade lipídica, a complexidade do processo regenerativo hepático sofre influências e/ou é determinado por muitos outros fatores e fenômenos entre os quais se inclui, como apontam vários trabalhos, a formação de **radicais livres** (CARNOVALE *et al.*, 2000; RONCO *et al.*, 2002; OK *et al.*, 2003; KURIR *et al.*, 2004).

Há aproximadamente um século, investigadores descobriram que a **rancidificação** - um processo associado ao armazenamento de gorduras e óleos, usualmente sem qualquer finalidade que causa grandes prejuízos à indústria e ao comércio - era produzido por uma nova classe de espécie química: os **radicais livres** (DORMANDY, 1969).

Essa importante descoberta marca o início da química dos radicais livres, um dos componentes centrais da indústria do século XXI mas, por muito tempo, a extrema reatividade destes radicais e, ao mesmo tempo, a irreversibilidade das reações nas quais os mesmos se encontravam envolvidos, deixavam assumir suas inexistências na matéria viva. Esta visão é agora não só sabidamente incorreta como os radicais livres têm sido ascendentemente implicados como parte importante nos mecanismos patológicos em doenças humanas (GERSCHMAN *et al.*, 1954; DiGIUSEPPI; FRIDOVICH, 1984; HALLIWELL *et al.*, 1992). Como conseqüência, desde já algum tempo, muitos estudos e pesquisas estão sendo direcionados para alterar o curso

destas doenças via controle e/ou modulação dos mecanismos que formam os radicais livres (Del MAESTRO, 1980). A palavra “livre” no termo “radical livre” é um reconhecimento à controvérsia que ocorreu no final do século XIX sobre a existência, ou não, de radicais na forma livre (SOUTHORN; POWIS, 1988). Com as descobertas posteriores de que os radicais podem, de fato, existir em forma livre, o termo se consagrou e os trabalhos pioneiros de Harman e colaboradores (HARMAN, 1956; McCORD; FRIDOVICH, 1969), conectando-os a danos biológicos e lançando sua teoria do envolvimento dos radicais livres nos processos de mutagênese, câncer e envelhecimento (HARMAN, 1956) solidificaram e dimensionaram o conceito: um **radical livre** é uma molécula, ou um fragmento molecular, ou um grupo atômico, com um ou mais elétrons não pareados no orbital externo (SLATER, 1984; HALLIWELL, 1984; SIES, 1991). Um radical livre pode ter carga positiva, ou negativa, ou ser eletricamente neutro. Elétrons em um átomo ou molécula ocupam elementos de volume espaciais definidos por energia e funções de probabilidade da mecânica quântica denominados **orbitais**, cada um dos quais pode conter até dois elétrons, sob certas restrições, segundo o Princípio de Exclusão de Pauli (os elétrons de um mesmo orbital possuem obrigatoriamente *spins* opostos).

Um radical livre **R** se caracteriza pela existência de, pelo menos, um elétron desemparelhado no orbital externo, o que é representado por **R*** ou ***R**. Evidentemente, como consequência, tanto o átomo de hidrogênio, o mais simples de todos os radicais livres (HALLIWELL; GUTTERDGE, 1989), como os íons metálicos de transição são radicais livres, bem como alguns compostos inorgânicos tais como o óxido nítrico (NO) e o dióxido de nitrogênio (NO₂) (SOUTHORN; POWIS, 1988).

Mas, dentre todos os radicais livres, os de oxigênio, devido a vários fatores incluindo a sua onipresença nos organismos aeróbicos e a sua eficaz e rápida habilidade de aceitar elétrons, são provavelmente, em muitos aspectos, os mais importantes (FIERS *et al.*, 1999; TANDON *et al.*, 2005). O oxigênio molecular é, ele próprio, um bi-radical, vez que possui um elétron não pareado em cada um de seus dois orbitais externos, elétrons estes de mesmo spin (TAUBE, 1965). Radicais livres de oxigênio (RLO) formados a partir do oxigênio molecular são responsáveis por muitos dos efeitos biológicos dos radicais livres (HALLIWELL, 1984), mesmo porque radicais livres de oxigênio são rotineiramente formados durante o metabolismo celular normal já que a ação catalítica de muitas enzimas celulares e os processos

de transporte de elétrons envolvem, necessariamente, captação e/ou doação de elétrons que, assim, potencialmente geram intermediários que são radicais livres (FREEMAN; CRAPO, 1982). Por exemplo, há formação de radicais livres na geração oxidativa de energia pela cadeia respiratória da mitocôndria, bem como na desintoxicação de xenobióticos pelos citocromos, ou ainda na morte dos microorganismos pelos fagócitos ou na cadeia de reações do ácido araquidônico (VANNUCCHI *et al.*, 1998). Os radicais livres podem ser gerados no citoplasma, nas mitocôndrias, no retículo endoplasmático, na membrana celular e no núcleo de todas as células aeróbicas (VANNUCCHI *et al.*, 1998) e numerosas enzimas geram radicais livres em seus ciclos catalíticos (FREEMAN; CRAPO, 1982). É um dos paradoxos da vida aeróbia neste planeta: a molécula que mantém a vida aeróbica, o oxigênio, é não só fundamentalmente essencial para o metabolismo energético e a respiração como, da mesma forma, está intrinsecamente implicada nos processos degenerativos e em muitas outras doenças (MARX, 1985). Ou seja, a par das imensas vantagens que o oxigênio oferece aos organismos aeróbios, é paradoxalmente tóxico: forma radicais livres que, ao mesmo tempo que são úteis a vários processos fisiológicos necessários à sobrevivência do organismo, podem causar uma enorme gama de lesões celulares, podendo culminar inclusive com a morte do indivíduo (SLATER, 1984; PÓVOA FILHO, 1995). Muitos estudos fortemente sugerem que os seres aeróbios conseguem sobreviver na presença de oxigênio somente porque possuem um elaborado e intrincado sistema de defesa: os **antioxidantes**. Sem tal malha defensiva, sistemas enzimáticos que desempenham posições chaves no fisiometabolismo orgânico falham e o organismo apresenta doença e, potencialmente, morre. Anaeróbios obrigatórios, que somente vivem na ausência de oxigênio, não possuem tal complexo defensivo que torna a vida aeróbica possível e, como conseqüência, não conseguem sobreviver no ar e sucumbem. A formação dos radicais livres, por um lado, e as defesas antioxidantes do outro, encontram-se geralmente em homeostase, mas a quebra deste equilíbrio dinâmico, a favor dos radicais livres, cria uma situação de dano potencial chamada de **estresse oxidativo** (SIES, 1991; BELLÓ-KLEIN, 2002). E existem numerosos outros processos, além do metabolismo normal, que geram radicais livres, levando o organismo a se expor ao estresse oxidativo (FREEMAN; CRAPO, 1982). Os radicais de oxigênio produzidos por fagócitos ativados, por exemplo, são microbicidas e podem eventualmente produzir dano tecidual (WEISS;

LoBUGLIO, 1982). Muitos agentes antineoplásicos antracíclicos tais como adriamicina, daunorrubicina, doxorubicina e outros antibióticos que dependem de grupos quinóides ou de ligações com metais para serem ativos, são hábeis a gerar radicais de oxigênio (KALYANARAMAN *et al.*, 1980; DOROSHOW; HOCHSTEIN, 1982). Aliás, muitos dos mecanismos antineoplásicos dos quimioterápicos, bem como vários dos efeitos colaterais citotóxicos indesejáveis destas drogas, têm sido atribuídos à sua habilidade de reduzir o oxigênio a radicais livres (FREEMAN; CRAPO, 1982). Irradiação de organismos com radiação eletromagnética, raios X e raios gama por exemplo, ou com radiação por partículas, dentre elas elétrons, prótons, nêutrons, partículas alfa e beta, geram radicais primários quando da transferência de suas energias a componentes celulares como a água (BIELSKI; GEBIEKI, 1977). Além destes, uma enorme variedade de agentes ambientais incluindo pesticidas, poluentes químicos, solventes, anestésicos, fumaça resultante da combustão de matéria orgânica (fumaça de cigarro, por exemplo) e os hidrocarbonetos aromáticos também são potencialmente capazes de gerar estresse oxidativo (CHIGNELL, 1979; MASON, 1982; MASON; CHIGNELL, 1982).

O oxigênio molecular, ao possuir dois elétrons de mesmo *spin* nos dois orbitais externos, é paramagnético e, a não ser que seja ativado, possui baixa probabilidade de participar em reações com moléculas orgânicas (TAUBE, 1965), pois tal disposição eletrônica freia a habilidade do oxigênio molecular em remover, ao mesmo tempo, dois elétrons de uma molécula que tenha uma configuração eletrônica normal, com pares de elétrons de *spins* opostos (SOUTHORN; POWIS, 1988). De fato, de conformidade com o Princípio de Exclusão de Pauli, a existência de *spins* paralelos impede reações do oxigênio com redutores divalentes, exceto se o redutor possuir dois elétrons desemparelhados com *spins* iguais e opostos ao do oxigênio molecular, o que evidentemente é de rara ocorrência. Em outras palavras, o oxigênio é usualmente não-reativo às moléculas orgânicas (que, geralmente, possuem elétrons pareados com *spins* opostos) e isto acarreta que o oxigênio necessita, geralmente, ser ativado para se tornar reativo. Neste sentido, para tornar a molécula ativada, o mecanismo de redução de oxigênio que mais ocorre nas reações bioquímicas é o que envolve a transferência de um único elétron – a chamada **redução monovalente** (GILBERT, 2000). Metais de transição encontrados

nos sítios de muitas enzimas oxidase e oxigenase têm exatamente a finalidade de facilitar a transferência de um único elétron ao oxigênio molecular (HILL, 1981).

São dois os mecanismos básicos de ativação do oxigênio: absorção de energia suficiente para reverter o *spin* de um de seus elétrons não pareados ou, então, redução monovalente como acima descrito. Como consequência das leis da mecânica quântica, o processo de inversão de *spin* é restrito (SOUTHORN; POWIS, 1988), tornando a redução monovalente o modo principal de ativação, mesmo porque esta restrição da capacidade oxidante do oxigênio molecular é removida quando a molécula adquire um elétron de cada vez, evitando assim a necessidade de inversão de *spin* (OGRYZLO, 1978; HILL, 1981). De passagem, cabe observar que redução monovalente do oxigênio molecular também pode ser iniciada quando o oxigênio é exposto à irradiação ionizante ou outras fontes com suficiente conteúdo energético (ELSTNER, 1982).

A forma bi-radical do oxigênio em seu estado basal - **oxigênio triplete** - é a apresentação inativada, com dois elétrons não pareados em seus dois orbitais externos. Se o oxigênio triplete absorve energia suficiente para reverter o *spin* de um de seus elétrons desemparelhados, ele é dito se encontrar no estado **singlete**, significando que os dois elétrons dos orbitais externos têm *spins* opostos. O oxigênio singlete pode, então, participar nas reações que envolvem a transferência simultânea de dois elétrons (redução divalente) e, uma vez que elétrons pareados são comuns em moléculas orgânicas, o oxigênio singlete é muito mais reativo às moléculas orgânicas que a forma triplete (FRANKEL, 1985).

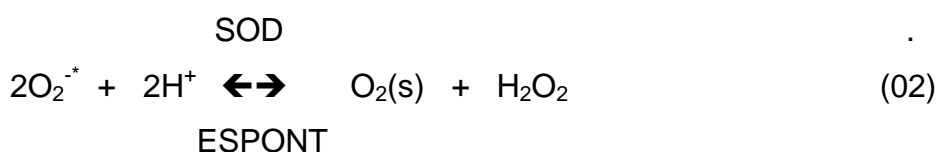
No outro mecanismo de ativação do oxigênio, que é a redução da molécula por um único elétron, temos a formação do ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH^*) e finalmente água (ANEXO E). O primeiro passo na redução do oxigênio, formando superóxido, é endotérmico com as reduções subseqüentes exotérmicas (ANEXO E):



mas mesmo assim, esta reação pode ocorrer espontaneamente porque 5% dos elétrons escapam de seus transportadores na cadeia respiratória da mitocôndria (NOHL, 1994). O radical superóxido é produzido por células fagocitárias como, por exemplo, neutrófilos, monócitos, macrófagos e eosinófilos, objetivando a inativação de microorganismos e existem evidências que fibroblastos e linfócitos também o

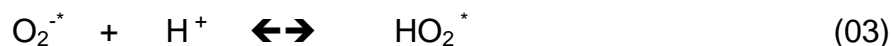
produzem *in vivo* (HALLIWELL, 1994). Também é gerado na mitocôndria, geração que é mais acentuada quando os transportadores da cadeia respiratória localizados na membrana mitocondrial interna se encontram reduzidos (TURRENS *et al.*, 1982), o que aumenta o percentual de 5% de elétrons de escape acima referidos. Aliás, como fato geral, os cofatores endógenos que influenciam a produção de radicais pela mitocôndria são precisamente aqueles que regulam a respiração, o que inclui a disponibilidade de substratos ligados a NAD, succinato, ADP e oxigênio (CHANCE; WILLIAMS, 1956).

Uma enorme variedade de componentes celulares solúveis e aptos a sofrerem reações de oxidação-redução em um meio aquoso neutro são quantitativamente importantes para a produção de radicais livres intracelulares (FREEMAN; CRAPO, 1982), incluindo tióis (BACCANARI, 1978), hidroquinonas (McCORD; FRIDOVICH, 1970), catecolaminas (MISRA; FRIDOVICH, 1972), flavinas (BALLOU *et al.*, 1969) e tetrahydropterinas (FORMAN; BOVERIS, 1982) e, em todos os casos, o ânion superóxido é o radical primário formado através da redução do oxigênio destas moléculas. O superóxido pode atuar tanto como oxidante como redutor: ele pode oxidar enxofre, ácido ascórbico ou NADPH, e pode reduzir citocromo C e íons metálicos. A **dismutação** (reação na qual um único reagente é convertido em dois diferentes produtos) do superóxido, levando à formação do peróxido de hidrogênio e oxigênio singlete, além de poder ocorrer espontaneamente, pode ser catalisada pela enzima **superóxido dismutase** (SOD). Esta enzima “varre” os radicais superóxidos via catalisação da conversão de dois destes radicais em peróxido de hidrogênio e oxigênio molecular:



A dismutação espontânea do superóxido, em pH=7,4, ocorre em uma taxa constante de aproximadamente 2×10^5 por mol por segundo, enquanto a reação catalisada por SOD é 10^4 vezes mais rápida, apresentando uma taxa constante de 2×10^9 /mol.seg (FRIDOVICH, 1975; SCANDALIAS, 1993). Eucariontes contêm duas formas desta enzima: uma versão contendo magnésio e uma forma citosólica dependente de cobre e zinco, com as duas variantes realizando dismutação de modo idêntico. Em sua forma protonada, o superóxido forma o radical peridoxila (OOH^{\cdot}) que é um potente oxidante (GEBICKI; BIELSKI, 1981), mais forte que o

ânion superóxido (FREEMAN; CRAPO, 1982), mas sua relevância biológica é provavelmente menor devido à sua baixa concentração em pH fisiológico: em pH alcalino ou neutro, a reação tende para o lado esquerdo, com o oxigênio quase todo na forma de superóxido.



Cabe salientar, no entanto, que nas proximidades da superfície celular polianiônica, tem-se uma concentração de íons com carga oposta, muitos dos quais é hidrogênio protônico em solvente, fornecendo um microambiente que tem sido estimado ser duas a três vezes unidades de pH mais baixo que os fluidos teciduais mais afastados, favorecendo a reação (03) para o lado direito, com formação mais acentuada da peridroxila (FREEMAN; CRAPO, 1982).

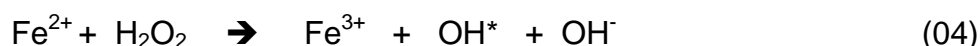
Assim, a redução monovalente do superóxido produz peróxido de hidrogênio que não é um radical livre vez que todos seus elétrons são pareados. Mas esta molécula, mesmo não sendo RLO, desempenha, na qualidade de produto intermediário na redução de oxigênio, importantes funções na química dos radicais livres. Para incluir tais intermediários, dos quais o peróxido de hidrogênio é o paradigma, denomina-se **espécie reativa de oxigênio** (ERO) a qualquer ente químico do conjunto constituído pelos radicais livres de oxigênio e os intermediários das reações que levam à formação de radicais livres (SCHUCHERT; BILLIAR, 2001). O ácido hipocloroso (HOCl), o oxigênio singlete e o ozônio (O₃) são exemplos de ERO que não são RLO, dado que podem rápida e facilmente tanto se envolver como levar a reações mediadas por radicais livres nos organismos vivos (LIMA *et al.*, 2002). Apesar de que alguns poucos ERO possam existir por algum período algo considerável, a enorme maioria, por ser quimicamente instável, possui meia-vida muito curta: de 10⁻¹¹ a 10⁻⁶ segundos (SCHUCHERT; BILLIAR, 2001). A reatividade dos RLO corre por conta da tendência de doar seu elétron não pareado para uma molécula das proximidades ou, então, remover ou subtrair um segundo elétron, que pode ser na forma de um átomo de H de uma molécula circunvizinha para parear seu elétron livre. Biologicamente, são quatro os mecanismos mais importantes na produção de ERO: reações enzimáticas de oxirredução, auto-oxidação, atividade da peroxidase e reação de Fenton (DeBONO, 1994).

Muitas enzimas, ao cumprirem seus ciclos de catálise, como já anteriormente ressaltado, são geradoras de radicais livres. Xantina oxidase,

provavelmente a enzima produtora de radicais mais estudada, gera ânion superóxido durante a redução de oxigênio a peróxido de hidrogênio, com a proporção relativa destes últimos liberada nos sítios ativos da enzima dependendo do pH, concentração do oxigênio e da concentração do substrato (FRIDOVICH, 1970). Aldeído oxidase, que é única mas estruturalmente similar à xantina oxidase, divide muitos dos mesmos substratos com esta e também gera superóxido (RAJAGOPALAN, 1980). Dihidroorotato desidrogenase (ALEMAN; HANDLER, 1967), flavoproteína desidrogenase (MASSEY *et al.*, 1969) e triptofano dioxigenase (HIRATA; HAYAISHI, 1971) também produzem superóxido em seus processos de catálise. Os estudos destas fontes enzimáticas de produção celular de radicais livres têm evidenciado que a modulação da atividade enzimática, a disponibilidade de cofatores, as concentrações dos substratos e a tensão do oxigênio são todos fatores que interagem entre si com a resultante afetando a taxa de produção intracelular de radicais livres e, como conseqüência, determinados estados metabólicos celulares tais como hiperóxia, isquemia e antibioticoterapia acabam por favorecer a produção de radicais livres em taxas maiores que as basais (FREEMAN; CRAPO, 1982), o que conduz ao estresse oxidativo.

O peróxido de hidrogênio, a par das muitas funções e propriedades que o tornam uma molécula notável, uma é de fundamental importância pelos efeitos fisiológicos que encerra: permeia as membranas de forma quase tão livre quanto a água (FREEMAN; CRAPO, 1982; VANNUCCHI *et al.*, 1998). De fato, acumuladas evidências tornam patente que o peróxido de hidrogênio cruza com liberdade as membranas mitocondriais (TURRENS *et al.*, 1982), membranas perixissomais (CHANCE *et al.*, 1979; JONES *et al.*, 1981) e membranas plasmáticas (WANG; NIXON, 1978; SCHROY; BAIGLOW, 1981). O que fornece duas imediatas conseqüências: o peróxido de hidrogênio não se apresenta de forma compartimentalizado na célula e, potencialmente, é capaz de exercer efeitos tóxicos distante dos locais onde foi gerado. Muitas enzimas – peroxidases - usam o peróxido de hidrogênio como substrato nas reações de oxidação envolvendo a síntese de complexas moléculas orgânicas. *In vivo*, o peróxido de hidrogênio é produzido pela ação de diversas enzimas oxidase, tais como a aminoácido oxidase e a xantina oxidase (CHANCE *et al.*, 1979; GRAGER, 1988). A xantina oxidase catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e desta a ácido úrico. O oxigênio é simultaneamente reduzido a peróxido de hidrogênio e superóxido. A xantina oxidase

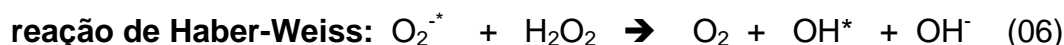
é encontrada, em pequena quantidade, em vários tecidos dos mamíferos e é possível comprovar o aumento da xantina oxidase quando o tecido é submetido a agressões como trauma ou hipóxia (GRAGER, 1988). Há, também, geração de peróxido de hidrogênio nas mitocôndrias (JENSEN, 1966) com praticamente toda a produção derivada da dismutação do ânion superóxido (BOVERIS; CADENAS, 1975; DIONISI *et al.*, 1975) Algumas bactérias e micoplasmas têm a capacidade de liberar peróxido de hidrogênio objetivando dano celular no hospedeiro, utilizando assim a capacidade do peróxido de H em atravessar membranas biológicas (ABDALLA, 1993) e a gerar potencialmente danosos radicais livres por meio, por exemplo, da reação de Fenton, como será explicado logo a seguir. Além disto, apesar de ser um agente oxidante fraco, H₂O₂ é capaz de oxidar grupos tiol e alguns aminoácidos, podendo, assim, inativar enzimas (ABDALLA, 1993). A proclamada reatividade do peróxido de hidrogênio, portanto, não é devido à sua reatividade *per se*, necessitando de um metal redutor para formar um radical hidroxila altamente reativo que é o mais forte agente oxidante conhecido e que reage com moléculas orgânicas em taxas só limitadas pela difusão. Fenton descreveu na última década do século XIX (FENTON, 1894) o potencial oxidante do peróxido de hidrogênio com sais de ferro e, aproximadamente quatro décadas depois, Haber e Weiss identificaram o radical hidroxila como o agente oxidante destas reações (HARBER & WEISS, 1934):



Em sistemas biológicos, a disponibilidade de íons ferroso limita a taxa da reação (04) - conhecida como **reação de Fenton** - mas a reciclagem do ferro da forma férrica para ferrosa por um agente redutor pode manter a reação de Fenton em atividade, conseqüenciando na geração de radicais hidroxila e, um adequado agente redutor é exatamente o superóxido:



resultando, das reações (04) e (05), a denominada



O superóxido, portanto, apesar de ser um fraco oxidante, possui muitas funções fisiológicas e alto potencial para produzir dano devido à sua habilidade de cruzar membranas celulares através dos canais de ânions transmembranais (KELLOGG; FRIDOVICH, 1977) e, via reação de Fenton, formar a hidroxila, o mais reativo dos radicais oxidantes (SCHUCHERT; BILLIAR, 2001). Além disto, o ânion hidroxila, que

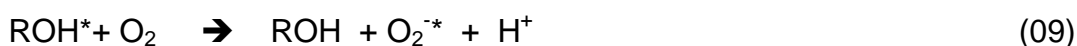
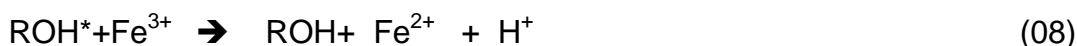
pode ser formado a partir do peróxido de hidrogênio através de Fenton, surge também como produto na reação de Haber-Weiss sob condições fisiológicas e nesta, o superóxido é o agente redutor. Outros agentes redutores tais como glutathione (GSH), nucleotídeos piridínicos reduzidos (NADH, NADPH) ou ascorbato podem substituir o superóxido, na qualidade de redutor, para formação da hidroxila, e o cobre e outros metais podem atuar no lugar do ferro nas reações (04) e (05) que resultam na catálise de Haber-Weiss - reação (06). E na reação de Fenton, além do superóxido, outro agente redutor biológico, tal como lactato ou ascorbato, pode doar elétrons, que geram íons ferroso necessários para reagir com peróxido de hidrogênio para formar o destrutivo radical hidroxila. E este radical, que pode também ser produzido pelas mitocôndrias (NOHL *et al.*, 1981), devido à sua alta e indiscriminada reatividade, é essencialmente de atuação local, vez que dificilmente se difundirá a sítios distantes do ponto celular de produção (FREEMAN; CRAPO, 1982).

Radicais livres menos reativos têm maior capacidade de atuar em ambientes mais distantes dos sítios onde foram produzidos. O superóxido, muito menos reativo aos componentes celulares que a hidroxila, poderia potencialmente se difundir além da vizinhança do sítio de geração não fosse a alta concentração de SOD nas células: estimado em 3×10^{-5} M em células do fígado (FRIDOVICH, 1975) por exemplo, o que mantém o superóxido em 10^{-11} a 10^{-12} M (TYLER 1975). A não ser que o superóxido fique protonado, reação (03), esta espécie eletricamente carregada geralmente terá muito pouco sucesso em se difundir através dos microambientes apolares da célula.

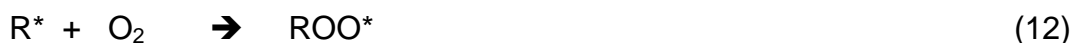
Quando próximo aos fosfolipídios da membrana, o radical hidroxila pode atacar o lado lipídico das cadeias, formando radicais intermediários (os chamados radicais peroxilas), peróxido de hidrogênio e hidroperóxidos lipídicos, os quais podem alterar as funções de membrana ou podem se decompor para formar aldeídos citotóxicos. Produtos finais da peroxidação lipídica também desemparelham as enzimas Ca^{2+} -ATPase, resultando em acúmulo de cálcio intracelular, ativando as enzimas cálcio-dependentes como proteases e fosfolipases, que então podem causar mais danos celulares. O oxigênio singlete também reage com lipídios das membranas celulares produzindo peróxidos e, por ser altamente eletrofílico, reage rapidamente com compostos contendo ligações duplas ricas em elétrons (por exemplo, ácidos graxos não saturados como o linoleico, o linolênico, o palmitoleico e o oleico) ou anéis

heterocíclicos não saturados (por exemplo, aminoácidos) (CADENAS, 1989; BENZIE, 1996).

A oxidação de substâncias orgânicas pode se processar por meio de duas reações distintas: ou pela adição de hidroxila à molécula orgânica ou pela retirada de um átomo de hidrogênio da mesma. Na reação de adição, o radical hidroxila se incorpora a um substrato orgânico formando um produto hidroxilado (reação 07) que posteriormente pode ser oxidado por íon ferroso, ou por oxigênio ou por outro agente, resultando em um produto oxidado estável (reações 08 e 09) e os produtos hidroxilados podem sofrer dismutação gerando alguns subprodutos (reação 10) (HAYWOOD, 1994).



Na reação de subtração, o radical hidroxila oxida o substrato orgânico formando água e um radical orgânico (reação 11) e este radical, possuindo um único elétron não pareado, pode reagir com o oxigênio tripleto (reação 12) levando à formação do radical peroxila que, ao roubar hidrogênio de uma outra molécula orgânica, resulta na formação de um segundo radical carbônico (reação 13). Esta reação em cadeia mostra porque os radicais livres de oxigênio causam um dano muito maior do que suas concentrações iniciais poderiam realizar. É a chamada fase de **propagação**, quando um único radical livre pode conduzir à produção de mais radicais livres, teoricamente *ad infinitum*, onde somente as concentrações de oxigênio e do substrato estabelecem os limites da reação (BONORDEM; PARIZA, 1994).

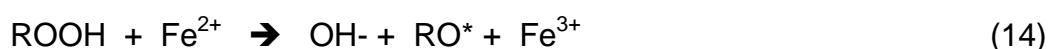


As reações do oxigênio ativado com substratos orgânicos são complexas mesmo *in vitro*, com soluções homogêneas e bioambientes controlados. Em sistemas biológicos dinâmicos, então, a situação é ainda mais intrincada por conta de multivariáveis temporais: a topologia da superfície de membranas, a distribuição

e jogo das cargas elétricas, as propriedades de ligação das macromoléculas, as multifacetadas das preferências de conexão que dependem da proximidade e da conformação espacial de cada grupo químico e a compartimentalização de enzimas, substratos e catalisadores podem tornar, mesmo em uma única célula, cada microlocal completamente diferente, tanto em natureza como em extensão, em relação às reações com oxigênio. Por conseguinte, a natureza do dano oxidativo que leva à morte celular raramente é óbvia. Mesmo assim, ante a emaranhada teia de fatores, os mecanismos nos quais os radicais de oxigênio danificam membranas lipídicas são já razoavelmente vislumbrados, com as lesões oxidativas freqüentemente associadas de modo quase exclusivo com as reações peroxidativas com as membranas lipídicas. Nas situações de estresse oxidativo, a peroxidação lipídica tem se mostrado como o fator dominador que leva à perda das funções celulares (STOREY, 1996). De um modo genérico, são três os principais alvos de ataque dos radicais livres nas células: proteínas, ADN e lipídios (VANNUCCHI *et al.*, 1998). Apesar da importância da agressão dos ERO aos ácidos nucléicos e às proteínas, reações estas de degradação pelas formas ativadas de oxigênio que são potencialmente letais, este trabalho focaliza essencialmente o dano sobre os lipídios e suas conexões. Neste contexto, historicamente as reações dos RLO com os lipídios poliinsaturados têm sido foco de atenção de muitos pesquisadores devido ao envolvimento com a rancificação e o desenvolvimento de sabores e odores indesejáveis nos alimentos e, nos últimos anos, dos biocientistas pelas grandes e importantes possibilidades elucidativas, algumas já com marcantes evidências, da ação dos radicais livres sobre etiologia de algumas doenças (VANNUCCHI *et al.*, 1998). São duas as possibilidades desta interação: a possível peroxidação dos ácidos graxos ocorrer nas membranas biológicas ou nas lipoproteínas circulantes, e ambos os processos são de importância na compreensão da participação dos radicais livres na patogenia de doenças degenerativas (RICE-EVANS, 1994). A peroxidação lipídica envolve geralmente três fases distintas: iniciação, propagação e finalização. A formação de um radical livre é chamada **iniciação**. A reação de iniciação entre um ácido graxo insaturado (por exemplo, o ácido linoleico) e o radical hidroxila envolve a subtração de um átomo de hidrogênio do grupo metilvinil do ácido graxo (que, no caso do ácido linoleico, ocorre no carbono 11). O remanescente radical carbônico forma uma estrutura com ressonância, dividindo o elétron não pareado (com os

carbonos 9 a 13, no caso linoleico). Na reação de propagação, esta estrutura com ressonância reage com o oxigênio triplete, formando o radical peroxila (com o ácido linoleico, a adição ocorre ou no carbono 9 ou no 13). O radical peroxila então rouba um átomo de hidrogênio de um outro ácido graxo formando um hidroperóxido lipídico e deixando formado, assim, um outro radical livre carbônico que, por sua vez, pode participar de um segundo roubo de hidrogênio...Ou seja: uma vez iniciada a reação de peroxidação pelo radical hidroxila, via a subtração de um único átomo de hidrogênio, o surgimento de um radical lipídico carbônico como produto capaz de reagir com o oxigênio em sua forma basal cria uma reação em cadeia. O papel do radical hidroxila se mostra análogo à faísca que inicia um fogo.

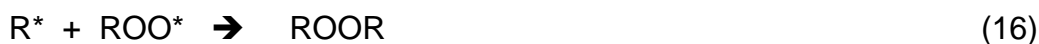
A base para a extrema reatividade do radical hidroxila em sítios lipídicos é que, mesmo em baixa concentração, o radical consegue iniciar uma reação em cadeia envolvendo o oxigênio triplete, a forma mais abundante de oxigênio na célula. O hidroperóxido lipídico (ROOH) é instável na presença de Fe, ou de um outro metal catalisador, e poderá participar, via reação de Fenton, na formação do reativo radical alcooxila:



Na presença de Fe, portanto, as reações em cadeia são não somente propagadas mas ampliadas. Cabe notar que os dois radicais são produzidos pelo somatório das reações 11 a 14. Dentre os produtos de degradação de ROOH estão os aldeídos, como o malondialdeído (MDA, dialdeído malônico, aldeído malônico) e os carboidratos, como o etano e o etileno, os quais são comumente mensurados como produtos finais das peroxidações lipídicas. Aqui, neste trabalho, o MDA é avaliado como medida da peroxidação lipídica (POL).

As reações de peroxidação em membranas lipídicas alcançam a fase de finalização quando o carbono, ou o radical peroxila, forma subprodutos que não são radicais, como mostrado nas reações 15 a 17, ou então, pela ação de um antioxidante, quando então o radical é varrido, mostrando, desse modo, quão essenciais são os antioxidantes para a integridade celular e que, se uma vez esgotados ou inexistentes, haverá uma situação de potencial citotoxicidade, isto é, estresse oxidativo. Isto poderá ocorrer, por exemplo, na depleção de antioxidantes por má-nutrição (ingestão insuficiente de α -tocoferol, ácido ascórbico e aminoácidos precursores de glutathione, para citar somente alguns), ou na produção excessiva de

radicais livres (sepse, doenças inflamatórias crônicas como colite ulcerativa e artrite reumatóide, intoxicações por drogas como o alcoolismo, etc.) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1989; GRISHAM, 1993; HALLIWELL, 1994). O estresse oxidativo ocorre quando a homeostase oxidativa está ameaçada ou, pior ainda, já se encontra de alguma forma rompida.



Tipicamente, moléculas de alto peso molecular, como fosfolipídios e ácidos graxos gerados como subprodutos, se apresentam em altas concentrações em amostras de membranas lipídicas peroxidadas (SOUTHORN, 1988).

Oxigênio singlete pode reagir com ácidos graxos não saturados produzindo, de forma rápida, uma complexa mistura de hidroperóxidos, com a química destas reações toda baseada nos estudos com nutrientes (BRADLEY; MIN, 1992) e, uma vez surgidos os hidroperóxidos lipídicos, estes poderão se decompor em uma grande variedade de produtos, alguns dos quais produzirão radicais livres de oxigênio quando da presença de metais catalisadores (reação 14).

Assim, as ligações não saturadas do colesterol e dos ácidos graxos das membranas podem reagir com os radicais livres e sofrerem peroxidação lipídica (POL), também chamada de lipoperoxidação (LPO) (LIMA *et al.*, 2002). Conceituada com caráter mais geral, POL é uma cascata de eventos bioquímicos resultante da ação dos ERO sobre os lipídios das membranas celulares, gerando radicais alcooxila e peroxila, levando à destruição de sua estrutura, falência dos mecanismos de troca metabólica e, em uma condição extrema, à morte celular (BENZIE, 1996).

O significativo aumento da concentração do oxigênio atmosférico que ocorreu há cerca de 2 a 3 bilhões de anos (BERKNER; MARSHALL, 1964) em nosso planeta, provavelmente como resultado da evolução dos organismos fotossintetizantes, forneceu margem para, ao mesmo tempo, os seres dependentes do metabolismo aeróbio também apresentassem grande desenvolvimento (FREEMAN; CRAPO, 1982; GILLER; SILGLER, 1995). Tal crescimento do oxigênio molecular, além do fato de contribuir de forma marcante para a composição da camada de ozônio, que até hoje serve como filtro para as radiações ultravioletas

comprovadamente danosas aos seres vivos, criou um ambiente com oferta praticamente ilimitada de matéria prima para o metabolismo aeróbio, com conseqüente aumento da energia produzida e favorecendo a evolução das espécies aeróbias da Terra (LIMA *et al.*, 2002). De contra-partida, no entanto, os aeróbios tiveram que se adaptar aos efeitos tóxicos do oxigênio (MENECHINI, 1987), com a sobrevivência destas formas de vida ficando à mercê de um sistema bioquímico de defesa, o qual fazia a proteção do organismo dos potenciais danos que um meio oxidante poderia realizar via radicais livres de oxigênio. Estas defesas bioquímicas incluem tanto varredores (ou limpadores) de RLO, com baixo peso molecular, como um complexo sistema enzimático e ambos são críticos para a sobrevivência celular em um meio aeróbio (GREGORY; FRIDOVICH, 1973; CHANCE *et al.*, 1979; FORMAN; FISHER, 1982; FRIDOVICH, 1982). Tais defesas objetivam baixar as concentrações dos radicais livres, diminuindo a possibilidade de lesões a componentes celulares. Estresse oxidativo geralmente descreve uma condição na qual as defesas celulares antioxidantes estão inadequadas ou insuficientes para desintoxicar completamente os radicais livres que estão sendo gerados, ou devido à uma grande produção de ERO ou à uma queda nas defesas antioxidantes ou, como ocorre muitas vezes, ambas. Qualquer átomo, molécula, íon ou fragmento molecular que reage com um radical livre pode, *a priori*, ser chamado de **varredor** ou **limpador** de radicais livres (FREEMAN; CRAPO, 1982). Cabe observar que os produtos das reações dos varredores com os radicais livres podem, ou não, ser menos tóxicos que os radicais livres substratos iniciais. Exatamente devido aos danosos efeitos dos RLO, todas as células mantêm defesas antioxidantes (STOREY, 1996), que podem ser agrupadas em três níveis: na prevenção da formação de RLO, na anulação dos RLO por varredores de radicais livres ou de enzimas antioxidantes e fazendo reparos nos componentes celulares lesados. Antioxidantes não enzimáticos incluem glutathiona (GSH), α -tocoferol (vitamina E), ácido ascórbico (vitamina C), β -caroteno e ácido úrico (CADENAS, 1989). Os varredores de radicais livres têm a capacidade potencial de interferir ou bloquear a ligação das espécies reativas de oxigênio com os **lipídios** das membranas celulares, evitando danos às células e seus constituintes, isto é, não deixando aumentar o estresse oxidativo.

Os lipídios, ou lipídeos ou ainda lípidos, (do grego *lipos* que significa gordura) são componentes onipresentes nos tecidos e líquidos corporais, onde exercem pelo menos duas funções de importância capital: em primeiro lugar constituem a principal fonte de energia do corpo e, na forma de triacilgliceróis, funcionam como fonte energética primária em muitos tecidos, e em segundo, se mostram como um dos principais componentes estruturais de todas as células e tecidos do corpo (THIRD; BREMNER, 1985). Do ponto de vista químico, lipídio é uma denominação comum a um grande conjunto de substâncias que possuem em comum o fato de não serem solúveis em água (ZAIA, 2002) e engloba os óleos - ésteres formados a partir de ácidos graxos (AG) e que se apresentam em temperatura ambiente, em forma líquida -, as gorduras - ésteres formados a partir de AG e que se apresentam normalmente em forma sólida - e ceras - onde as principais são ésteres formados a partir de AG e álcoois de cadeia longa -, além de esteróides - como o colesterol e hormônios sexuais -, terpenos - como o geraniol -, sabões, detergentes e sais biliares (ALLINGER *et al.*, 1978; HOLUM, 1994).

Genericamente falando, a estrutura fundamental dos lipídios é composta de AG ou de moléculas diretamente a eles relacionadas como álcoois, aldeídos e aminas (GRAZIOLA; SOLIS; CURI, 2002). Os AG são ácidos carboxílicos, geralmente com uma única carboxila, que podem ser representados pela fórmula RCO_2H , onde o grupamento R, na enorme maioria dos AG, é uma cadeia carbônica longa, não ramificada, com número par de átomos de carbono, podendo ser saturada (só ligações simples) ou conter uma ou mais insaturações (ligações duplas). Os AG presentes nos tecidos dos mamíferos são quase todos com cadeia linear (uma exceção é a glândula sebácea que sintetiza quantidades consideráveis de AG de cadeia ramificada, encontrados na secreção lipídica da pele). O grupo carboxila constitui a região polar e a cadeia R a região apolar da molécula. Um AG com mais de 12 (doze) átomos de carbono é dito ser de **cadeia longa** e se possuir mais de uma insaturação é classificado como **poliinsaturado**. As células humanas contêm, em geral, duas vezes ou mais AG insaturados que saturados (POMPÉIA, 2002), com a composição no entanto, variando consideravelmente com muitos fatores dentre os quais o tipo de tecido. Os AG insaturados são divididos em quatro classes: ω -7 representado pelo ácido palmitoleico (9-16:1), ω -9 tendo como ácido parental o ácido oléico (9-18:1), ω -6

com a representação do ácido linoleico (9,12-18:2) e ω -3 cujo representante é o ácido linolênico (9,12,15-18:3), onde cada classe é constituída por uma família de AG que podem ser sintetizados biologicamente a partir daqueles da mesma classe oferecidos na dieta. Por exemplo, o ácido araquidônico (20:4 ω -6) pode ser biosintetizado a partir do ácido linoleico (18:2 ω -6), parental da classe ω -6. No entanto, um AG de uma classe não pode ser biologicamente convertido em um AG de outra classe (GRAZIOLA; SOLIS; CURI, 2002). A existência de insaturações faz surgir isômeros geométricos, mas todos os ácidos graxos de ocorrência natural nos mamíferos possuem configuração *cis*, e também isômeros de posição, quando a única diferença molecular entre dois AG é a localização da ligação dupla (o ácido linolênico, que tem 18 carbonos e duas insaturações, é chamado de **α -linolênico** quando uma das ligações duplas é ω -3 e recebe a denominação de **γ -linolênico** se a insaturação é ω -6).

O organismo dos mamíferos tem uma grande capacidade de produzir vários AG insaturados tais como o palmitoleico ou o oléico, mas não pode sintetizar os ácidos graxos poliinsaturados (PUFA; AGPI) linoleico e linolênico que dest'arte são denominados de **essenciais**, e precisam ser obtidos a partir da dieta (BRENNER, 1987). A essencialidade dos AG se caracteriza por dois requisitos: ser imprescindível ao organismo e não ser por ele sintetizado. Muitos trabalhos atestam que a ausência de tais nutrientes na dieta está associada à síndromes que podem levar inclusive à morte. São portanto duas classes de ácidos graxos essenciais (AGE): **ω -6**, presentes no leite e na carne e nos óleos de soja, milho, algodão e girassol, e **ω -3** constante nos óleos de linhaça, peixe e arroz (e, importante, no leite materno). Na segunda década do século XX já se sabia da existência de gorduras essenciais, quando pesquisas mostraram a morte de animais submetidos a dietas pobres em lipídios, com tal efeito revertido pela adição de manteiga à ração (ARON, 1918). Quando a dieta pobre em lipídios é utilizada em ratos recém-desmamados, o crescimento cessa em algumas semanas, o peso estaciona em cinco meses e os animais morrem em outros três a quatro meses (POMPÉIA, 2002). O ácido linoleico (ácido *cis*-9-*cis*-12-octadecadienóico), representante parental da classe ω -6, tem sua essencialidade reconhecida desde a década de 20 do século passado quando trabalhos descreveram a síndrome da ausência de ácido linoleico em ratos (BURR; BURR, 1929; *Idem*, 1930): descamação anormal da pele, engrossamento e

tumefação da cauda que evolui para a necrose, edema nas patas traseiras, perda de pêlo, aparecimento de feridas, deformação renal, hematúria, parada de crescimento do animal, distúrbios de ovulação, infertilidade masculina, alto consumo de água, alta permeabilidade da pele, metabolismo aumentado e alto quociente respiratório dentre outros sintomas que culminavam com a morte do rato, e que podiam ser revertidos pela adição à dieta de banha de porco, óleo de milho e óleo de linhaça, ricos em ω -6 (MEAD *et al.*, 1986). Sintomas e sinais dérmicos semelhantes àqueles verificados em ratos foram observados em crianças recém-nascidos submetidas a dieta fundamentada em leite desnatado, e que eram revertidos com o uso de leite integral (HENSEN *et al.*, 1958). O acúmulo de evidências em trabalhos científicos e em observações clínicas da necessidade de AG ω -6 culminou com a aprovação, em 1982, pela FDA (*Food and Drug Administration, U.S.A.*) da suplementação das dietas com PUFA ω -6 emulsificados (POMPÉIA, 2002). Pesquisas com dietas depletadas de PUFA atestam que os efeitos da deficiência podem ser revertidos não só pelo ácido araquidônico (20:4 ω -6) e seus precursores diretos, os ácidos linoleico e linolênico, mas também por alguns PUFA de 17 carbonos, além do ácido columbínico, que pode ser convertido em leucotrienos (LT), mas não em prostaglandinas. Assim, a essencialidade dos PUFA ω -6 deve ser atribuída ao metabolismo via lipoxigenase (LEWKOWITSH, 1975; BERGSTRÖM, 1981; MEAD *et al.*, 1986; GURR; HARWOOD, 1991). Por outro lado, experimentos com dietas pobres em lipídios para ratos recém-desmamados mostram que a suplementação com AG da classe ω -3 reverteu somente a parada no crescimento, não mostrando efeito sobre a dermatite, alterações metabólicas e reprodutivas, sugerindo a não intercambialidade dos AGE no que se refere à classe (MEAD *et al.*, 1986; INNIS, 1991), que ratifica, assim, o já assinalado antes: o ácido linolênico (ácido cis-9-cis-12-cis-15-octadecatrienóico), representante parental da classe ω -3, não supre a carência da classe ω -6. Estudos clínicos mostraram que pacientes com a síndrome de deficiência de ω -3 têm alteração de comportamento, variações do humor, prejuízo no aprendizado e no sono (INNIS, 1991; HOLMAN, 1998; GIBSON; MAKRIDES, 2000). Mais ainda: verificou-se que os PUFA ω -3 são importantes no desenvolvimento do sistema nervoso central (embriogênese e infância) e na fisiologia do mesmo, pois tanto animais como crianças submetidas a dietas pobres em ω -3 apresentam alterações na capacidade de aprendizagem, menor acuidade

visual, alterações nos eletroretinogramas, diminuição na tolerância ao etanol e a anestésicos, e aumento na mortalidade à neurotoxina trietilina (GIBSON; MAKRIDES, 2000; INNIS, 2000). Há praticamente uma unanimidade entre os autores em salientar que a principal fase em que há necessidade de PUFA ω -3 na dieta é quando há desenvolvimento rápido do cérebro (INNIS, 1991), o que evidentemente depende da espécie: em humanos, ocorre do terceiro trimestre da gravidez até um ano e meio após o nascimento, enquanto que, em ratos, começa imediatamente após o nascimento e continua até dez dias de idade (POMPÉIA, 2002). Há correntes de cientistas defensores de que a presença dos PUFA ω -3 na dieta é tão importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central, que a espécie humana somente teria desenvolvido sua inteligência quando migrou para o litoral, onde teria passado a alimentar-se de frutos do mar, ricos em ω -3, principalmente do ácido docosaexaenóico (CRAWFORD *et al.*, 1999; POMPÉIA, 2002).

Os AGE existem porque os mamíferos carecem de enzimas dessaturases que conseguem inserir insaturações entre os carbonos 3-4 e 6-7 da sua porção terminal (POMPÉIA, 2002). Tais dessaturases estão presentes no reino vegetal e assim, os AGE devem ser necessariamente obtidos na dieta, diretamente do consumo de vegetais ou, de forma indireta, pela ingestão de animais que consumiram os vegetais.

Cabe ressaltar, portanto: (i) os AG ω -3 permanecem ω -3 ao longo de todas as possíveis modificações no organismo do mamífero, o mesmo ocorrendo com o AGE ω -6. Isto é: um ω -6 não pode ser bioconvertido em ω -3, nem vice-versa; (ii) há duas famílias de AGE, os ω -6 e os ω -3, cada uma associada a uma síndrome diferente quando da carência de AG da respectiva família; (iii) a deficiência de AG ω -6 não pode ser revertida pela adição de AG ω -3, nem vice-versa; (iv) dentro de cada família de AGE, é possível a conversão biológica entre os membros pela alongação da cadeia e/ou inserção de insaturação na sua porção carboxi-terminal (por este motivo, a síndrome de deficiência de AG ω -6 pode ser revertida tanto pela adição do ácido linoleico, como pelos ácidos γ -linolênico ou araquidônico, e de forma semelhante, deficiência de AG ω -3 pode ser revertida pela adição de ácido α -linolênico, eicosapentaenóico (EPA) ou docosahexaenóico (DHA); (v) não há um único ácido graxo particularmente essencial, mas sim duas classes de AGE, sendo necessário suprir, via dieta, pelo menos um membro de cada classe; (vi) as

dessaturases presentes nos mamíferos, capazes de gerar insaturações na porção carboxi-terminal, têm ação preferencial sobre os AG ω -3, depois ω -6 e, por último, ω -9 (POMPÉIA, 2002); (vii) na deficiência de PUFA ω -3 e ω -6, há como consequência um acúmulo de um AGPI ω -9, o ácido 5,8,11-eicosatrienoico (*mead acid*) que geralmente não é encontrado no organismo e é utilizado no diagnóstico de deficiência de AGE (RIECKEHOFFE; HOLMAN; BURR, 1949). Os aportes diários dos PUFA ω -3 e ω -6 a ratos submetidos à hepatectomia parcial à Higgins-Anderson foram, na presente pesquisa, investigados no que se refere à regeneração hepática e ao estresse oxidativo. As outras duas drogas também avaliadas foram a ternatina e o dimetilsulfóxido.

Um grande volume de pesquisas, oriundas principalmente da UFC, mostram que a **ternatina** (TRT), 4'-5-dihidroxi-3,3',7,8-tetrametoxiflavona (ANEXO D), um bioflavonóide isolado dos botões das flores secas da Macela da Terra (LIMA *et al.*, 1966), tem propriedades anti-peroxidativas (SOUZA *et al.*, 1997) e hepatoprotetoras (RAO *et al.*, 1994).

Egletes viscosa L. (*Asteraceae*), conhecida popularmente como Macela da Terra, é uma pequena planta empiricamente medicinal abundante e muito utilizada no nordeste do Brasil. Chás e infusões preparadas de suas sementes, e até de suas flores, são comumente empregadas em medicina popular para tratamento de gastrites, cólicas intestinais e distúrbios hepáticos (BRAGA, 1960). Os flavonóides, responsáveis em parte pelo aspecto colorido das folhas e flores, são compostos polifenólicos, naturais, de baixo peso molecular, largamente distribuídos no reino vegetal, e que possuem um amplo espectro de ações biológicas e farmacológicas (FERRIOLA *et al.*, 1989), com propriedades antioxidantes e capacidade de inibir a peroxidação lipídica (CHOLBI *et al.*, 1991; GALVEZ *et al.*, 1995; UBEDA *et al.*, 1995). As pesquisas também acusam que a TRT tem propriedades antianafiláticas (SOUZA, 1994), anti-inflamatórias (SOUZA *et al.*, 1992), protege o fígado da hepatotoxicidade causada pelo acetaminofen (SOUZA *et al.*, 1998) e os estudos são praticamente unânimes em fortemente sugerir que seus efeitos biofarmacológicos são consequências de sua propriedade "limpadora" de radicais livres e de suas ações antioxidantes e antiperoxidativas (SOUZA *et al.*, 1997; *idem*, 1999). É também conhecida como losna-do-mato (Minas Gerais), macela-do-campo (Paraíba) e *botancella* (Peru). É a única erva silvestre comumente encontrada às margens das

lagoas, açudes e cursos d'água (SOUZA, 1994). Seus capítulos florais (conjunto de flores e sementes) são também conhecidos como **cabecinhas** e aparecem 1 a 3 meses após a estação chuvosa (MATOS, 1990) e são estas cabecinhas, muitas vezes, que são utilizadas na medicina popular.

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um líquido orgânico, límpido, incolor, ligeiramente oleoso, sem odor em sua forma pura, descoberto em torno de 1867 quando da preparação da polpa de madeira utilizada pelos fabricantes de papel (BANNISTER *et al.*, 1987). É um composto derivado da lignina, substância responsável pela rigidez das células vegetais. Sem utilização específica até a Segunda Grande Guerra, seu uso como solvente industrial e comercial se intensificou marcadamente no pós-guerra e, em 1961 foi utilizado, como fármaco, pela primeira vez, por Stanley W. Jacob, coordenador do programa de transplantes de órgãos da *Oregon Health Sciences University* (Portland, USA), ao pesquisar a potencialidade deste solvente na preservação de órgãos (JACOB; HERSCHLER, 1983). Sua molécula, C₂H₆SO (ANEXO D), é anfipática com grande domínio polar e a presença de dois grupos metil, apolares, resulta em solubilidade tanto em meio aquoso como em meios orgânicos (SANTOS *et al.*, 2003), tendo a capacidade de penetrar, com extrema facilidade, em órgãos, tecidos e membranas, inclusive celulares e intracelulares (DENKO *et al.*, 1967; RAMMIER; ZAFFARONI, 1967; KOLB *et al.*, 1967; CONOVER, 1975; GHOSH *et al.*, 1976; SCHLAFER *et al.*, 1982; SZMANT, 2004), propriedade que se deve essencialmente a esta sua natureza polar, o pequeno tamanho de sua molécula (ANEXO D) e sua compactada estrutura polimolecular (SZMANT, 2004). Trabalhos atestam que DMSO rapidamente se distribui, após injeção intraperitoneal, em todos os órgãos e tecidos (KOLB *et al.*, 1967) e possui intensa ação antioxidante via seqüestro de radicais livres (ASHWOOD-SMITH, 1967; MATSUMOTO, 1967; PANGANAMALA *et al.*, 1976; Del MAESTRO *et al.*, 1980; SANTOS; TIPPING, 1994; BRUCK *et al.*, 2001; KOKSAL *et al.*, 2003). Cabe notar que DMSO não é isento de efeitos colaterais: mesmo administrado em pequenas doses, pode produzir efeitos tóxicos no fígado, e se utilizado em altas doses poderá induzir infiltração gordurosa hepática (MATHEW *et al.*, 1980).

Em animais saudáveis, sob condições fisiológicas, a manutenção dos níveis de glicose no sangue depende completamente do fígado, exceto evidentemente durante a absorção de carboidratos da dieta (OCKNER, 1985). A manutenção da glicemia em níveis homeostáticos ocorre por conta de um sistema

regulador hormonal sensível e preciso onde os principais integrantes são representados, de um lado, pela insulina (agente hipoglicemiante) e do outro, pelos hormônios adrenocorticais adrenalina e glucagon (agentes hiperglicemiantes). Tal sistema informa ao fígado a decisão a tomar em cada situação. Dois mecanismos distintos estão envolvidos nesta decisão: glicogenólise e gliconeogênese. No primeiro, glicose é liberada a partir do glicogênio hepático pela enzima fosforilase, ocorrência que é estimulada por uma série de eventos iniciados pela interação do glucagon ou da epinefrina com receptores celulares específicos da superfície celular. Insulina, ao contrário, estimula a incorporação de glicose em glicogênio hepático. O glicogênio hepático estocado, normalmente, é suficiente para manter a glicemia, na ausência de carboidrato exógeno, por somente em torno de 24h; a partir daí, a manutenção da glicemia (em estado de jejum) depende inteiramente da gliconeogênese hepática, isto é, da síntese de glicose *de novo*, a partir de lactato, piruvato e aminoácidos. Gliconeogênese é estimulada por glucagon e epinefrina e inibida por insulina. Nos períodos de aporte alimentar, a produção de glicose (gliconeogênese e glicogenólise) é mínima. Em vez disto, glicose da dieta ou é estocada como glicogênio ou é convertida a ácidos graxos (lipogênese), a maior parte secretada pelo fígado na forma de lipoproteínas ricas em triglicérides e destinado a ser estocado no tecido adiposo. No estado de jejum, o processo se inverte: o relativo excesso de glucagon em relação à insulina favorece o consumo de energia em vez de estocagem energética. Em resumo, o fígado funcionando normal responde a um meio hormonal e nutricional continuamente diverso. A mensuração da glicemia, portanto, quando o único órgão injuriado foi o fígado, é uma medida da capacidade hepática em manter o metabolismo orgânico sistêmico.

A bilirrubina formada no organismo é um pigmento do catabolismo do grupamento Heme da hemoglobina, da mioglobina e de muitas outras enzimas respiratórias, incluindo os citocromos (BILLING, 1972) mas principalmente após a destruição (normal ou patológica) das hemácias. Sua produção ocorre nas células retículoendoteliais principalmente do fígado e do baço (BILLING; JANSEN, 1971). Em um primeiro momento, o Heme é convertido em biliverdina por ação da enzima hemeoxigenase microssômica (TENHUNEN *et al.*, 1969) que, então, sob ação da biliverdina-redutase, é transformada em bilirrubina “livre”, a qual é praticamente insolúvel em água e é transportada para a corrente sangüínea ligada à albumina (GORESKY; BACH, 1970). No hepatócito, a bilirrubina desprende-se da albumina e

liga-se à proteína Y (também chamada de ligandina) ou à proteína Z (SHERLOCK, 1978). No retículo endoplasmático liso do hepatócito, a bilirrubina livre (que é não polar e solúvel em lipídios) conjuga-se com o ácido glicurônico pela ação da enzima UDP-glicoronil-transferase transformando-se em um composto polar (solúvel em meio aquoso) chamado de bilirrubina conjugada (diglicuronato de bilirrubina) que então pode ser facilmente excretada (eliminada pela bile). (SCHMID, 1972; KAPLAN, 1987). Alterações na concentração sérica de bilirrubina sérica refletem disfunção em seu metabolismo, em sua enorme maioria ligada à enfermidades hepáticas (GORESKEY; BACH, 1970).

As aminotransferases são enzimas que catalisam a transferência reversível de um grupo α -amino de um aminoácido para um α -cetoácido, com formação de novos α -aminos e α -cetoácidos (ELLMAN *et al.*, 1961). A síntese da alanina aminotransferase (transaminase glutâmico-pirúvica, TGP, ALT) ocorre principalmente no fígado, rim e músculo cardíaco. É uma enzima intracelular, com localização exclusivamente citoplasmática (PICINATO *et al.*, 1998), com presença no soro em baixas concentrações (KAPLAN, 1987). Níveis séricos elevados de TGP estão associados à comprometimento celular agudo (SOUZA *et al.*, 1990). A presente pesquisa utilizou-se das mensurações séricas de glicose (Gli), bilirrubina total (BT) e transaminase glutâmico-pirúvica (TGP) para aquilatar, ao mesmo tempo, a possível manutenção da homeostase orgânica fígado-dependente e o distúrbio fisiohepático após hepatectomia parcial em ratos.

Considerada como um dos componentes mais importantes do sistema defensivo antioxidante das células, a **glutathiona** (GSH) (FANG; YANG; WU, 2002) está presente em humanos, animais, plantas e bactérias aeróbias em altas concentrações (KOHEN; NISKA, 2002) e é abundante (3 a 10 mM) tanto no citoplasma, como no núcleo e na mitocôndria, tornando alta a probabilidade que espécies reativas de oxigênio sejam eliminados pela reação com GSH antes que possam iniciar os efeitos danosos (JONES *et al.*, 1981). No plasma e em outros fluidos corporais são encontrados apenas traços da GSH (VANNUCCHI *et al.*, 1998) exceto nos fluidos dos trato respiratório inferior, onde sua função parece ser neutralizar as toxinas inaladas e os radicais livres produzidos pela ativação dos macrófagos pulmonares (SLADE *et al.*, 1993). Na verdade, glutathiona, o maior constituinte antioxidante solúvel nos compartimentos intracelulares (STOREY, 1996), é um termo coletivo para se referir ao tripeptídeo L-gama-glutamil-L-cisteinilglicina

tanto em sua forma **reduzida** GSH, que é um monômero, como de sua forma dimérica GSSH chamada de **glutathiona oxidada** (ou diglutathiona ou ainda dissulfeto de glutathiona). A ação antioxidante da GSH é facilitada pelo grupo sulfidril da cisteína (RENNENBERG, 1982) e, na oxidação, o enxofre forma o radical tiol que reage com uma segunda glutathiona oxidada formando a ligação dissulfídica (GS-SG). São várias as maneiras que a glutathiona pode trabalhar como antioxidante: pode reagir quimicamente, por exemplo, com oxigênio singlete, com o superóxido e com os radicais hidroxilas, funcionando assim como um varredor de radicais livres em sua forma direta, e pode estabilizar as estruturas das membranas pela remoção dos acil-peróxidos formados pela LPO (PRICE *et al.*, 1990) . Além disto, GSH é o agente redutor que recicla o ácido ascórbico de sua forma oxidada para sua forma reduzida pela enzima dehidroascorbato redutase (LOEWUS, 1988). Mais ainda: GSH pode reduzir o dehidroascorbato por um mecanismo não-enzimático em pH>7 e concentração de GSH > 1 mM (FOYER; HALLIWELL, 1976). E, independente de suas ações antioxidantes, a GSH atua de modo direto ou indireto em muitos outros processos biológicos de suma importância dentre os quais estão a síntese de proteínas, o metabolismo, a desintoxicação por xenobióticos, os sinais de transdução, a expressão genética e a apoptose (CHANCE *et al.*, 1979; MEISTER; ANDERSON, 1983; FRIDOVICH, 1986; FANG; YANG; WU, 2002). GSH não é um nutriente essencial visto que é sintetizada no fígado a partir dos aminoácidos glutamato, cisteína e glicina (SIES, 1999) e, sob condições fisiológicas, o consumo de GSH tem taxa determinada pela sua utilização nos processos de detoxificação (MEISTER, 1989). Baixas concentrações de GSH têm sido reportadas em algumas enfermidades, como a AIDS, e estão geralmente associadas a um maior risco de estresse oxidativo e da ocorrência de infecções oportunistas (JORDÃO JÚNIOR *et al.*, 1998).

A HP gerando o fenômeno da regeneração hepática, além de se constituir um trauma *per se*, o que já altera o metabolismo lipídico via uma acelerada lipólise, induz um estresse oxidativo que, de conformidade como sugerem as pesquisas, se constitui em fator incluso na enorme gama de fatores indutores, determinantes e influenciadores da regeneração, via peroxidação lipídica (SCHIAFFONATI; TIBERIO, 1997; RONCO *et al.*, 2002; TREJO-SOLIS *et al.*, 2003; OK *et al.*, 2003). Este trabalho objetivou investigar, estudar e avaliar o estresse oxidativo e a manutenção do metabolismo hepático sob o processo de regeneração, bem como a própria

regeneração, na existência de aportes isolados de ternatina, do dimetilsulfóxido e dos ácidos graxos poliinsaturados ω -3 e ω -6.

2 OBJETIVO

Estudar os efeitos dos ácidos graxos poliinsaturados ω -6 e ω -3, da ternatina e do dimetilsulfóxido sobre o estresse oxidativo e a regeneração hepática em ratos machos Wistar submetidos à hepatectomia parcial à Higgins-Anderson.

3 MÉTODO

3.1 A AMOSTRA

Foram utilizados 108 ratos machos, jovens (idade 70 ± 10 dias), (*Rattus norvegicus: var. albinus, Rodentia, Mammalia*) da linhagem Wistar, com peso médio de 147,71g (APÊNDICE A), provenientes do Biotério Central da UFC e albergados, para a pesquisa, no biotério do Laboratório de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da UFC em gaiolas de prolipropileno com tampa em grade de aço inoxidável e piso forrado com maravalhas, deixando aproximadamente 250 cm² de área livre. Os animais foram mantidos em ciclos circadianos de claro/escuro, com 12 horas de luz de baixa intensidade e 12 horas de escuridão, tanto antes como após os procedimentos cirúrgicos e por todo o período do estudo. As gaiolas foram higienizadas e os animais examinados cotidianamente. A temperatura ambiente foi mantida entre 18 e 27°C, a umidade relativa do ar entre 40 e 70% e foi livre o acesso à água e à ração balanceada própria para a espécie composta de 4% de lipídios, 21% de proteínas, 52% de carboidratos e o restante de resíduos não digeríveis (Guabi Nutrilabor®, Mogiana Alimentos – São Paulo).

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 aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal (CEPA) da UFC sob o número protocolar 14/06 em 11 de Agosto de 2006 (ANEXO A).

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo experimental, controlado e comparativo entre diferentes grupos de ratos machos Wistar submetidos à hepatectomia parcial à Higgins-Anderson (FIGURA 02) onde os grupos testes foram submetidos à administração intra-peritoneal (i.p.) diária pós-hepatectomia por 14 dias de ternatina

(TRT), dimetilsulfóxido (DMSO) e dos PUFA ω -3 e ω -6. O aporte destas substâncias visou avaliar seus efeitos sobre o estresse oxidativo, a regeneração hepática e a manutenção do metabolismo hepático enquanto em processo regenerativo.

Os 108 animais foram distribuídos ao acaso em 06 (seis) grupos de 18 ratos. O grupo G1 foi o grupo controle da pesquisa: os animais foram submetidos, no tempo T0, à laparotomia, manipulação do fígado e de vísceras (idêntico ao que é feito quando se propõe a realizar a HP) por 5 a 8 minutos (tempo semelhante ao da HP, quando realizada) e, em seguida, realizada a síntese da parede abdominal. Os animais deste grupo não foram hepatectomizados nem submetidos à administração de qualquer substância. Em cada um dos tempos T1(36h), T2(168h) e T3(336h) pós-laparotomia, 06 (seis) ratos deste grupo, escolhidos ao acaso, foram anestesiados e submetidos à relaparotomia, à coleta de sangue por punção da veia cava abdominal sob visão direta e, em seguida, à hepatectomia total (HT). (FIGURA 03). O fígado foi então pesado em balança de precisão, separado em duas porções (lobos anteriores e posteriores), e os lobos anteriores (mediano e lateral E.) pesados e congelados à -78°C para exames e estudos. O sangue, coletado em dois tubos de ensaio, um para as avaliações de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), glicose (Gli) e bilirrubina total (BT), e o outro para a mensuração do estresse oxidativo – dosagens das substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e da glutathiona (GSH).

O grupo G2 serviu de grupo controle das drogas administradas nos outros grupos: os animais foram submetidos à HP no tempo T0 e submetidos à infusão de soro fisiológico a 0,9% (SF, salina). Os grupos testes G3, G4, G5 e G6 foram, tal como no G2, submetidos à hepatectomia parcial à Higgins-Anderson no tempo T0 e, logo após a HP, iniciou-se a infusão intraperitoneal (i.p.) diária da respectiva droga de cada grupo: ω -3 no G3, TRT no G4, DMSO no G5 e ω -6 no G6. O desenho da pesquisa, em todos os grupos exceto no G1, foi HP no tempo T0, coleta de sangue e hepatectomia complementar (HC) dos lobos posteriores em um lote de 6 (seis) ratos escolhidos ao acaso, em cada um dos tempos T1 (36h), T2(168h) e T3 (336h) (FIGURA 04).

No tempo T0, logo antes da intervenção cirúrgica, os animais de cada grupo foram pesados individualmente, dado importante para os cálculos das dosagens das drogas ministradas, todas por rota intraperitoneal (i.p.). Todos os ratos

permaneceram com livre acesso à água e à alimentação própria para a espécie até o momento do procedimento cirúrgico.

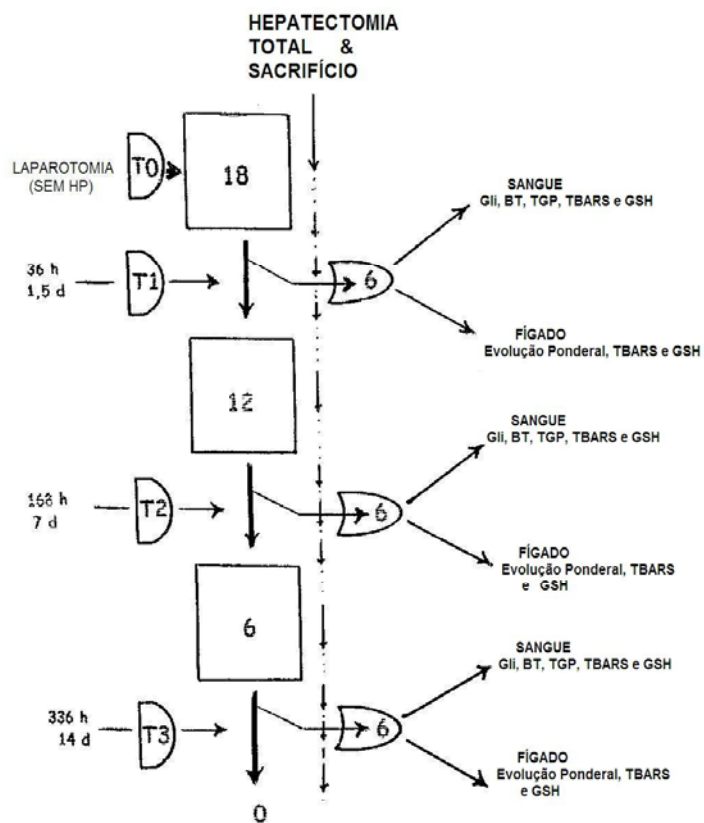


FIGURA O3. Desenho da Pesquisa no Grupo G1 (Controle)

Laparotomia no tempo T0, coleta de sangue e hepatectomia total em T1, T2 e T3

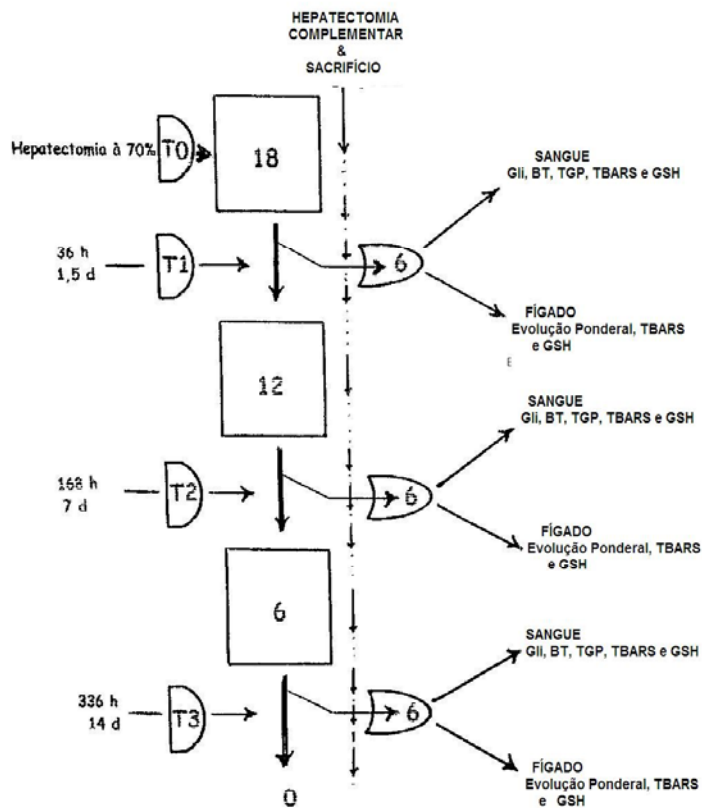


FIGURA 04. Desenho da Pesquisa em cada Grupo, exceto G1.

Hepatectomia Parcial à Higgins-Anderson no tempo T0, coleta de sangue e hepatectomia complementar dos lobos restantes nos tempos T1, T2 e T3.

3.3 DROGAS UTILIZADAS

As drogas utilizadas na pesquisa foram solução fisiológica, ternatina, dimetilsulfóxido e os ácidos graxos poliinsaturados ω -3 e ω -6, cujas características seguem abaixo:

3.3.1 Solução Fisiológica a 0,9% (SF)

Solução salina a 0,9% - Fabricante: Química Farmacêutica Gaspar Viana (Fortaleza, CE – Brasil). Composição por 100 mL: Cloreto de Sódio 0,9g + Água purificada q.s.p. 100 mL.

3.3.2 Omegaven® (ω -3)

Forma farmacêutica: Emulsão de óleo de peixe altamente refinado para infusão (10g/100mL). Fabricante: Fresenius Kabi Áustria GmbH – Áustria.

Composição em 100 mL: ácido eicosapentaenóico (EPA) 1,25-2,8 g; ácido docosahexaenóico (DHA) 1,44-3,09 g; ácido mirístico 0,1-0,6 g; ácido palmítico 0,25-1,0 g; ácido palmitoleico 0,3-0,9g; ácido esteárico 0,05-0,2 g; ácido oléico 0,6-1,3 g; ácido linoleico 0,1-0,7 g; ácido linolênico \leq 0,2g; ácido octadecatetraenóico 0,05-0,4 g; ácido eicosaenóico 0,05-0,3 g; ácido araquidônico 0,1-0,4g; ácido docosaenóico \leq 0,15g; ácido docosapentaenóico 0,15-0,45 g; dl- α -tocoferol 0,015-0,0296g; glicerol 2,5g; Fosfatídeo de ovo purificado 1,2g.

Total de Energia: 470 kJ/100 mL = 112 kcal/100 mL. Valor de pH: 7,5-8,7

Acidez de Titulação: < 1 mmol HCl/L. Osmolaridade: 273 mOsm/L

Osmolalidade: 308-376 mOsm/kg

3.3.3 Lipovenos® (ω -6)

Forma farmacêutica: Emulsão lipídica homogênea de óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo para infusão. Fabricante: Fresenius Kabi Austria GmbH – Áustria. Composição em 1000 mL: Óleo de soja purificado 200g/L; glicerol 25g/L; fosfolipídio de ovo 12g/L; oleato de sódio 0,3g/L; água injetável q.s.p. 1000 mL; Conteúdo energético: 8400 kJ/L = 2000 kcal/L.

Valor de pH: 6,5-8,7. Osmolaridade: 273 mOsm/L

3.3.4 Dimetilsulfóxido (DMSO)

Composto orgânico contendo enxofre, líquido à temperatura ambiente, incolor, límpido, basicamente sem odor, solúvel em uma enorme gama de solventes orgânicos tais como álcoois, ésteres, cetonas e hidrocarbonetos

aromáticos. Fabricante: Cromato Produtos Químicos Ltda (Diadema,SP-Brasil). Pureza: 99%. Peso molecular: 78,13. Densidade: 1,1004 g/cm³. Cada mL do líquido contém 1,10g de DMSO. Nomes usuais: DMSO, metilsulfonilmetano, sulfinilbismetano, sulfóxido de dimetil. Fórmula molecular: C₂H₆SO (ANEXO D). Aparência/Estado Físico: Líquido claro e incolor. Solubilidade: em água, etanol, benzeno e clorofórmio. Ponto de Fusão: 18,5°C (292°K). Ponto de Ebulição: 189°C (462°K). Viscosidade: 1,996 cP a 20°C. Momento Dipolar: 3,96 D.

3.3.5 Ternatina (TRT)

A ternatina, 5-4'-dihidroxi-3,7,8,3'-tetrametoxiflavona (ANEXO D), à temperatura ambiente, é um pó sólido, amarelo, isolado dos botões das flores secas da Macela da Terra (LIMA *et al.*,1966), uma pequena planta empiricamente medicinal e abundante no nordeste do Brasil. Tem peso molecular 374 (SOUZA, 1994) e foi isolada, pela primeira vez, em 1966 (LIMA *et al.*, 1966). A TRT utilizada na pesquisa foi extraída, isolada e purificada pelo Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica do Centro de Ciências da UFC e certificada pelo CENAREMN – Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear da UFC (Fortaleza,CE-Brasil), sob a coordenação e responsabilidade do Prof. Edilberto Rocha Silveira. Cem miligramas de TRT, em forma de pó puro, foram diluídos em 100 mL de dimetilsulfóxido a 3%.

3.3.6 Dosagens Utilizadas

A dose diária (d.d.) de SF usada nos animais do G2 foi de 1,0 mL/kg ou seja, 0,1 mL/100mg do rato. No que se refere à ω -3, Omegaven® 10% foi utilizada na d.d. de 0,1g/kg, isto é, 10mg/100g do animal. Desde que há 10g em cada 100mL, a dosagem usada foi 0,1mL/100g do animal. Lipovenos® (ω -6) a 20% foi diluído para ficar a 10% e, então, ser utilizado a mesma dosagem: 0,1mL/100g do animal. O dimetilsulfóxido (DMSO) foi utilizado como solução aquosa a 3%, obtida v:v pela junção de 97mL de SF a 0,9% com 3mL de

DMSO puro. Cada mL da solução resultante continha 3,3mg de DMSO e a d.d. utilizada foi de 0,1mL para cada 100mg do rato. A ternatina (TRT), por não apresentar hidrossolubilidade, foi utilizada como uma solução em dimetilsulfóxido: utilizando-se uma balança analítica de precisão, isolaram-se 100mg de TRT e 3mL de DMSO puro foram cuidadosamente sendo adicionados e macerados com o pistilo até a obtenção de uma mistura uniforme. A seguir, lentamente foram sendo acrescentados mais 97mL de SF a 0,9%, resultando uma solução de TRT a 0,1% (0,1 g de TRT em 100mL de DMSO a 3%). Esta solução foi administrada na d.d. de 0,1mL/100g do rato (FIGURA 05). Todas as soluções utilizadas na pesquisa foram agitadas durante meio minuto, imediatamente antes da infusão no animal, com a finalidade de manter a homogeneidade do líquido infundido.

Todas as drogas foram infundidas pela via intraperitoneal (i.p.) (a FIGURA 07 mostra a administração da primeira dose, pós-HP, ainda com o animal anestesiado) e foram diluídas para a administração de 0,1 mL para 100g do animal.

| <u>Para cada 100g do animal:</u> | | | |
|---|-------------|-----------|----------------------|
| GRUPO | DROGA | d.d. (mL) | Massa Infundida (mg) |
| G2 | SF | 0,1 | 0,9 |
| G3 | ω -3 | 0,1 | 10 |
| G4 | TRT | 0,1 | 0,1 |
| G5 | DMSO | 0,1 | 0,3 |
| G6 | ω -6 | 0,1 | 10 |

FIGURA 05. Dosagem diária utilizada em cada grupo.

3.4 A INTERVENÇÃO CIRÚRGICA

Os ratos foram preparados para as intervenções cirúrgicas sob anestesia por inalação de vapores de éter dietílico, sem intubação traqueal e sem o emprego de suporte ventilatório. A indução anestésica consistiu em alojar o animal em capânula de acrílico juntamente com um chumaço de algodão embebido de éter dietílico. Uma vez alcançado o nível adequado de narcose, o animal foi retirado da capânula e posicionado em decúbito dorsal, com imobilização sobre uma superfície plana de madeira com cobertura de pano via aposição de micropore nas quatro patas em extensão. A seguir, foram epilados e submetidos à antissepsia com polivinilpirrolidona-iodo, colocação do campo operatório (de papel, descartável) e a laparotomia foi realizada via incisão transversa oblíqua subcostal bilateral com concavidade caudal (Incisão de Kocher Bilateral) com aproximadamente 4cm de extensão. A anestesia foi mantida com máscara contendo ar ambiente e éter dietílico em chumaço de algodão, com o nível anestésico monitorizado por parâmetros clínicos dentre os quais frequência respiratória, a profundidade e as características do movimentos respiratórios, ocorrência de abalos musculares e distúrbios taqui ou bradicárdicos. Nos períodos de 36h, 168h e 336h posteriores à HP, lotes de 06 (seis) animais de cada grupo foram submetidos à relaparotomia, com ressecção do restante do fígado e colheita de sangue por punção a céu aberto da veia cava abdominal e então sacrificados mediante dose inalatória letal de éter dietílico. Os aportes de emulsões lipídicas ricas em ω -6 e ω -3, bem como de TRT, DMSO e salina foram iniciados logo após a hepatectomia parcial, todos administrados via intraperitonealmente (i.p.), no mesmo sítio (quadrante inferior esquerdo do abdome), com as mesmas técnicas e volumes (FIGURA 07).

A hepatectomia parcial realizada foi a clássica descrita por Higgins e Anderson em 1931: ressecção de aproximadamente 70% da massa hepática, realizada sob intervenção aberta, com a retirada dos lobos anteriores do fígado, mais precisamente dos lobos lateral esquerdo e mediano (FIGURA 02 e FIGURA 06), deixando os lobos caudato e lateral direito, que correspondem aproximadamente a, respectivamente, 9% e 24% do peso do órgão (HIGGINS; ANDERSON, 1931)

Após a abertura da parede abdominal, identificou-se o fígado e seus lobos, realizou-se a ressecção do *ligamentum teres hepatis* e, em seguida, ligadura com fio de algodão zero do pedículo hepático composto pela veia porta, artéria hepática e via biliar, acima dos lobos posteriores (caudato e lateral direito) (FIGURA 02). A

oclusão da tríade portal no local descrito é confirmada no trans-operatório pela presença de palidez significativa nos lobos mediano e lateral esquerdo, ao mesmo tempo que o restante da massa hepática preserva a coloração habitual. A seguir, foi feita a secção da tríade e a ressecção, em bloco, dos lobos anteriores, resultando em uma hepatectomia parcial a 2/3 – hepatectomia clássica ou hepatectomia à Higgins-Anderson (FIGURA 02 e FIGURA 06). A seguir, com as alças intestinais afastadas lateralmente, procedeu-se a colheita do sangue da veia cava por punção em sentido céfalo-caudal à 45° com agulha hipodérmica 25x7 (0,7mm x 25mm, 22Gx1”, NIPRO®, Sorocaba-SP) acoplada em seringa de 5mL (BD Plastiplak®, Curitiba-PR). Realizadas as revisões da cavidade abdominal e da hemostasia, o bloco ressecado foi pesado e procedeu-se a síntese via laparotomia em dois planos de sutura, o primeiro peritônio-músculo-aponeurótico com chuleio contínuo simples de catagute 4.0 e o segundo, o da pele, com pontos separados usando fio de algodão 2.0.

Em seguida, ainda com o animal anestesiado, foi injetada a primeira dose da droga, intraperitonealmente no quadrante inferior E. do abdome (FIGURA 07) e, então, o animal foi deixado acordar pela suspensão do anestésico inalatório, permanecendo isolado em gaiola, com a oferta de água. A primeira infusão intraperitoneal de cada droga, portanto, foi realizada imediatamente após a síntese da hepatectomia parcial, ainda com o rato sob efeito anestésico; todas as outras infusões diárias das drogas foram levadas a efeito no mesmo quadrante inferior E. do abdome mas sem que o animal recebesse qualquer substância anestésica (local ou não).

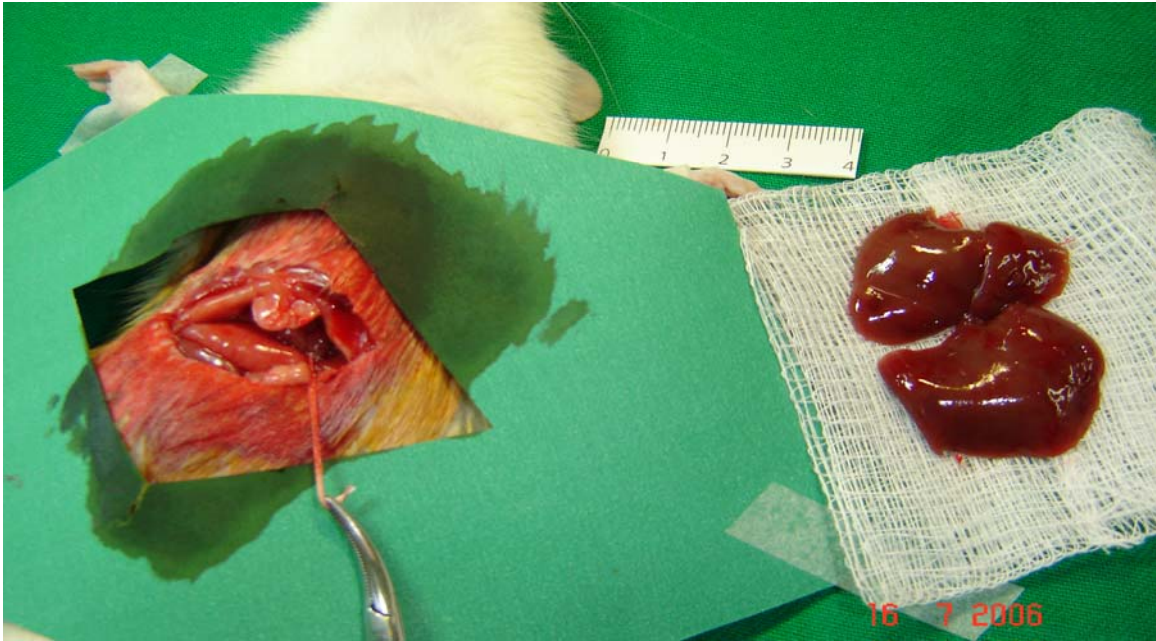


FIGURA 06. Rato submetido à Hepatectomia Parcial à Higgins-Anderson
Rato submetido à hepatectomia dos lobos anteriores (mediano e lateral E.) via laparotomia subcostal bilateral com concavidade caudal à Kocher de aproximadamente 4cm de comprimento.

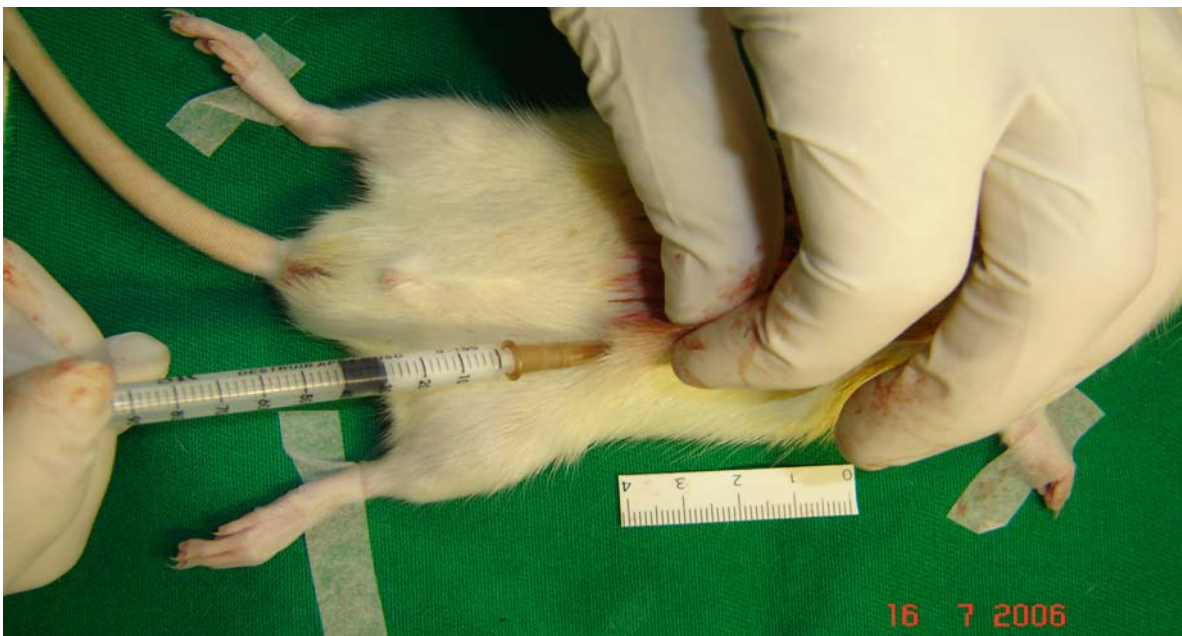


FIGURA 07. Injeção intraperitoneal da droga

Primeira infusão intraperitoneal da droga, logo após a síntese pós-

HP,

ainda com o animal anestesiado.

3.5 METABÓLITOS

Os metabólitos escolhidos foram a **glicose** (Gli), a **bilirrubina total** (BT) e a **transaminase glutâmico-pirúvica** (TGP, ALT, transaminase de alanina) séricas como avaliação do metabolismo hepático enquanto sob regeneração hepática, e **TBARS** (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico) como medida da peroxidação lipídica e o antioxidante **GSH** (Glutathiona), no sangue e no fígado com o objetivo de avaliar o estresse oxidativo na regeneração hepática sob aporte de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6, da ternatina e do dimetilsulfóxido, e estudo evolutivo da **massa** do fígado residual pós-hepatectomia parcial como parâmetro da regeneração hepática (FIGURA 08).

| ITEM AVALIADO | SÍTIO |
|---|-------------------|
| 01. GLICOSE (GLI) | → sangue |
| 02. BILIRRUBINA TOTAL (BT) | → sangue |
| 03. TRANSAMINASE GLUTÂMICO-PIRÚVICA (TG P) | → sangue |
| 04. SUBSTÂNCIAS REATIVAS AO ÁCIDO TIOBARBITÚRICO (TBARS) | → sangue e fígado |
| 05. GLUTATIONA (GSH) | → sangue e fígado |
| 06. EVOLUÇÃO PONDERAL | → fígado |

FIGURA 08. Relação dos Itens Avaliados

3.6 TÉCNICA LABORATORIAL

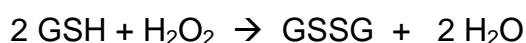
Nos três lotes de cada grupo, cada um com 06 animais, com colheita de sangue e sacrificados nos períodos já acima especificados, 04 mL de sangue foram colhidos da veia cava abdominal de cada animal através de uma seringa de 05mL heparinizada e, após a ressecção completa do fígado, o mesmo foi então pesado em

balança de precisão, separado em duas porções, uma para estudo histológico e outra para o laboratório de estresse oxidativo.

A avaliação da peroxidação lipídica foi realizada por meio da reação com o ácido tiobarbitúrico (TBA), técnica pioneiramente descrita por Kohn e Liversedge em 1944 (CHIRICO, 1994), cujo objetivo é quantificar o aldeído malônico (MDA, dialdeído malônico, malondialdeído) que é formado durante aquela reação (VANNUCCHI *et al.*, 1998), com o MDA derivado principalmente da peroxidação de ácidos graxos com três ou mais insaturações e portanto um indicador de formações de radicais livres (CURTI; UYEMURA, 1998). A extração deste composto é realizada utilizando um solvente orgânico (n-butanol), quando então é obtido a concentração de MDA que representou as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Nesta pesquisa, o teor de TBARS foi quantificado pelo método de Uchiyama & Mihara (UCHIYAMA; MIHARA, 1978), no qual a concentração de TBARS é expressa em μmol MDA/mg de tecido.

O MDA, sob aquecimento em meio ácido, reage com o ácido tiobarbitúrico (TBA) originando um composto cor de rosa ou vermelho claro. Utilizando os reagentes Cloreto de Potássio 1,15%, Ácido Tiobarbitúrico 0,6%, Ácido Fosfórico 1% e n-butanol, a amostra do tecido é removida, pesada e homogeneizada com KCl 1,15% gelado para obter um homogenato a 10% (solução ácida) e, então, uma alíquota de 0,5 mL é retirada de cada amostra e adiciona-se 3 mL de H_3PO_4 1% e 1mL da solução aquosa de TBA 0,6%. Os tubos são a seguir aquecidos por 45 min em um banho de água fervente, resfriados em um banho de gelo e, logo em seguida, da adição de 4 mL de n-butanol. O conteúdo foi submetido à agitação com o auxílio de um vortex por um período de 40 segundos e centrifugada por 10min a 3.000 rotações por minuto (rpm). A absorbância da camada orgânica sobrenadante (fase butanólica) foi medida em espectrofotômetro Beckman® DU-640 (Fullerton, California – USA) a 520 nm e 535 nm e a diferença obtida nas duas leituras resulta na concentração de TBARS, pela utilização de regressão linear a partir de uma curva padrão pré-estabelecida (ANEXO B), com resultado expresso em μmol MDA/g de tecido.

Para a determinação da glutathiona (GSH), calculou-se o teor dos grupos sulfidrílicos não protéicos pelo método de Sedlak & Lindsay (SEDLAK; LINDSAY, 1968) que é baseado na reação do 5-5'-ditiobis-2-ácido nitrobenzóico (DTNB, reagente de Ellman) com o tiol livre, dando origem a um dissulfeto misto mais ácido (2-nitro-5-tiobenzóico). Utilizando os reagentes Ácido Etilenodiaminotetraacético (EDTA), Ácido Tricloroacético (ATC) 50%, Tampão TRIS 0,4M pH 8,9, DTNB 0,5M, Metanol, GSH 1mg/mL e lembrando das reações





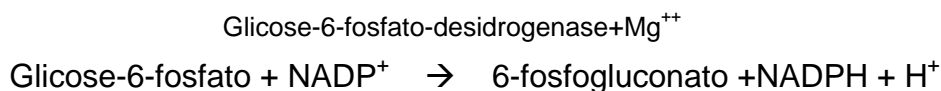
o tecido é removido, pesado e homogeneizado com EDTA 0,02M gelado para preparar um homogenato a 10%, retiram-se 4mL de cada amostra e adicionam-se 3,2 mL de água destilada e 0,8 mL de solução aquosa de ATC 50%. Os tubos são então centrifugados em 3.000 rotações por minuto por 15 minutos e em seguida retiram-se 2mL do sobrenadante e adiciona-se 4mL de TRIS 0,4mL (pH 8,9) e 0,1 mL de DTNB 0,01M. A mistura é agitada visando homogeneização e, após 5 minutos da adição do DNTB, as absorbâncias são lidas no espectrofotômetro à 412 nm. A concentração de GSH é finalmente obtida pela comparação do valor da absorbância com uma tabela padrão de GSH previamente estipulada (ANEXO C) com os resultados expressos em $\mu\text{g}/\text{mg}$ de tecido.

A D-glicose foi determinada seguindo o método de Slein (1963) (*apud* VASCONCELOS, 1987), onde:

(a) Reação auxiliar



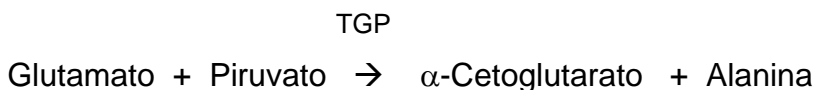
(b) Reação indicadora



Com o $\text{pH}=7,5$ o equilíbrio da reação indicadora é desviado para a direita, garantindo o término completo de ambas as reações, já que a Glicose-6-fosfato formada na reação auxiliar anterior é de imediato utilizada na reação seguinte. Cabe observar que, mesmo sabendo que a hexoquinase catalisa a fosforilação de vários outros monossacarídeos, a especificidade do ensaio repousa no fato de que a glicose-6-fosfato-desidrogenase só reagir com a Glicose-6-fosfato, não o fazendo com outras hexoses e pentoses (TORRES, 2002). A solução-tampão para o ensaio, renovada para cada ensaio, foi composta de 20 mL de tampão TRIS 0,1M, $\text{pH}=8,0$; 2 mL de Cloreto de Magnésio 0,1M ; 2 mL de ATP 0,01M; 2 mL de NAD^+ 1% e 0,13 mL de Glicose-6-fosfato-desidrogenase (1mg/mL). Cada cubeta tinha 0,1mL da amostra neutralizada + 0,9mL de água destilada + 1 mL da solução-tampão totalizando 2mL e a cubeta-controle também com 2mL (água destilada e solução-tampão em volumes iguais). Todas as cubetas foram lidas a

340nm antes e nos tempos 10 e 15 minutos após a adição de 0,01 mL de hexoquinase. A medida é dada em $\mu\text{mol/mL}$ de sangue.

Como a TGP catalisa a transferência do grupo amina do glutamato ao piruvato segundo a reação:



a medição da atividade enzimática foi realizada pelo método introduzido nos meados do século passado (REITMAN; FRANKEL, 1957), deixando o soro problema em solução amortiguada de cetoglutarato e alanina, medindo a quantidade de piruvato, com o produto da reação determinado espectrofotometricamente em forma de 2,4-dinitrofenilhidrazona em solução alcalina. As absorvâncias lidas a 546nm foram acopladas a uma curva padrão obtendo-se os valores de atividade em mU.I./mL. A técnica consiste em pipetear em tubo de ensaio a solução amortiguada do substrato: amortiguador de fosfato 100mmol/L, DL-alanina 200mmol/L e α -cetoglutarato 2mmol/L, com a colocação da solução problema no tubo. Após a realização da mistura, incuba-se a 37°C por 30 minutos, ao término dos quais se adiciona o reativo de coloração (2,4-dinitrofenilhidrozona 1,5mmol/L). Misturou-se, deixou-se em repouso por 20 minutos e alcalinizou-se com hidróxido de sódio 0,4N. A absorvância foi lida em 546nm e a atividade foi calculada plotando as leituras em uma curva estabelecida pré-determinada.

A bilirrubina total foi dosada por diazotização e formação de azobilirrubina vermelha (diazorreação de Van den Bergh), por ação catalisadora (MALLOY; EVELYN, 1937). O valor é expresso em mg% (= mg/dL) ou por $\mu\text{mol/L}$, o que para as análises não faz diferença vez que as duas unidades são iguais a menos de constantes: $\text{mg/dL} \times 17,10 = \mu\text{mol/L}$ e $\text{mg/dL} = 0,0584795 \times \mu\text{mol/L}$. Mais especificamente, o teor de bilirrubina total (BT) foi determinada segundo Meites (MEITES, 1982), cujo método é uma variação do procedimento de Malloy & Evelin (MALLOY; EVELYN, 1937). É realizado via conjugação com ácido sulfanílico diazotado após a adição, em solução ácida, de metanol, o que acelera a dita conjugação. A azobilirrubina vermelha-rósea é medida por espectrofotometria a 560nm, com os valores reportados em $\mu\text{mol/mL}$. A técnica consiste em diluir o soro

em água destilada e metanol com adição, em seguida, do diazorreativo a 3% (ácido sulfanílico 26,2 mmol/L e nitrito de sódio 0,235 mmol/L). Deixou-se a reação prosseguir por 10 minutos e então foi lida a absorbância a 560nm contra a ausência de reativos. A concentração foi calculada com os dados obtidos em um soro padrão.

3.7 AVALIAÇÃO DA REGENERAÇÃO HEPÁTICA

A hiperplasia celular compensatória dos lobos residuais após hepatectomia parcial à 2/3 foi avaliada pelas medidas das massas dos fígados residuais dos ratos nos tempos de 36 horas (1,5 d), 168 horas (7 d) e 336 horas (14 d) posteriores à amputação cirúrgica parcial do fígado, tempos designados respectivamente por T1, T2 e T3.

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados obtidos da evolução ponderal dos animais foram traduzidos em tabela e retas. A tabela apresenta as massas aferidas nos tempos T1, T2 e T3 e as retas foram obtidas pelos diagramas de dispersão plotados a partir da tabela e, a seguir, determinação de retas de regressão (interpolatrizes) $y=a+bx$ pelo método dos mínimos quadrados, do coeficiente de correlação r de Pearson e do cálculo da significância p ; os grupos foram então comparados, em um primeiro momento no geral, com todos os grupos, e em seguida, aos pares pelo teste t de Student com a significância estatística fixada em 95% ($p<0,05$). Todos os outros resultados obtidos na pesquisa foram expressos em **média \pm E.P.M** (Erro Padrão da Média) acompanhada pelo número de observações, e as comparações com os grupos controles, com o mesmo nível de significância ($p<0,05$), realizadas via ANOVA (Analysis of Variance) e com comparações *post hoc* pelo teste de comparação de Dunnett por utilização do *soft* GraphPad Prism® versão 4.0 para Windows (GraphPad Software – San Diego, Califórnia, U.S.A), o qual também atestou a distribuição normal aproximada de cada parâmetro estudado pelo teste de Kruskal-Wallis.

4 RESULTADOS

Com exceção da avaliação ponderal cronológica dos fígados residuais após a hepatectomia parcial, todos os resultados da pesquisa, para cada parâmetro estudado, estão apresentados em três gráficos tipo coluna vertical com a altura refletindo a média e uma antena na respectiva coluna representando o E.P.M. (erro padrão da média), cada gráfico referente a um dos tempos T1, T2 e T3. Tais gráficos são os resultados das análises dos dados brutos (APÊNDICE A), dos cálculos das médias, desvios padrões e dos erros padrões das médias (APÊNDICE B), e das aplicações do teste de Kruskal-Wallis (APÊNDICE C) e do teste de comparação de Dunnett (APÊNDICE D). A evolução ponderal do fígado residual pós-hepatectomia parcial está apresentada por uma tabela, gráficos com as retas de regressão e um quadro que resume a estatística encontrada pelas comparações entre os grupos. A tabela apresenta as massas encontradas nos tempos T1, T2 e T3, o coeficiente de correlação **r** de Pearson, o nível de significância **p** e o parâmetro linear **a** e o coeficiente angular **b** das retas de regressão. Cada gráfico foi obtido a partir de diagramas de dispersão baseado na correspondente tabela, com determinação de retas de regressão (interpolatrizes) $y = a + bx$ pelo método dos mínimos quadrados, do coeficiente de correlação **r** de Pearson e do nível de significância **p**. Para verificar se as interpolatrizes apresentavam significância estatística, os grupos foram avaliados primeiro no geral, com todos os grupos e, em seguida, comparados cada par isoladamente pelo teste t de Student para coeficientes angulares (APÊNDICE E) e estes resultados estão resumidos em um quadro onde aqueles estatisticamente significativos estão apresentados em negrito sobre um fundo amarelo.

A significância estatística foi fixada em 95% ($p < 0,05$), os resultados tiveram distribuição gaussiana aproximada comprovados pelo teste de Kruskal-Wallis (APÊNDICE C) e em todos foi utilizado o *soft* GraphPad Prism® versão 4.0 de Fevereiro de 2005.

4.1 NO FÍGADO

4.1.1 Peso dos Lobos Residuais

O peso do fígado residual pós-hepatectomia parcial à Higgins-Anderson, medido nos tempos T1, T2 e T3, apresentou aumento estatisticamente significativo em todos os grupos estudados vez que $p < 0,05$ em cada um deles. (Análise de Regressão, ANOVA, SPSS) (TABELA 01 e FIGURA 06).

TABELA 01. Evolução Cronológica do Fígado Residual pós-HP

| tempo | (Controle) | (HP+Salina) | (HP+ ω -3) | (HP+TRT) | (HP+DMSO) | (HP+ ω -6) | r = |
|-------|------------|-------------|-------------------|----------|-----------|-------------------|--------|
| 36 | 5 | 3 | 5 | 4 | 4 | 2,5 | coefi |
| 36 | 5,4 | 2 | 7 | 3,5 | 5,5 | 2,5 | cient |
| 36 | 7 | 2,5 | 5 | 6 | 5 | 2 | e de |
| 36 | 5 | 3,5 | 4,5 | 3 | 6 | 2,5 | corre |
| 36 | 5 | 2,9 | 6 | 5 | 4 | 2 | laçã |
| 36 | 5 | 2,8 | 5,5 | 4,5 | 6 | 3 | o de |
| 168 | 7,5 | 5 | 5 | 5,5 | 5,5 | 6 | Pear |
| 168 | 7 | 3,5 | 5,5 | 5 | 4,5 | 5 | son, |
| 168 | 6 | 5,5 | 6 | 5,5 | 6 | 5 | p = |
| 168 | 5 | 4 | 6,8 | 5 | 6,5 | 5,5 | nível |
| 168 | 4 | 5 | 5,5 | 4,5 | 6 | 6,5 | de |
| 168 | 4 | 5,4 | 4,5 | 5 | 4,5 | 5 | signi |
| 336 | 6 | 6 | 7 | 6 | 8 | 8 | ficân |
| 336 | 7 | 6,5 | 7 | 7 | 8 | 6 | cia, |
| 336 | 6,5 | 6 | 6 | 6 | 7 | 7 | a = |
| 336 | 8 | 6 | 7 | 6,5 | 8 | 6 | inter |
| 336 | 8 | 5,8 | 5 | 7 | 7 | 7 | cept |
| 336 | 5,5 | 6 | 7 | 7 | 7 | 6 | o-y |
| | | | | | | | da |
| r | 0,490435 | 0,918385 | 0,47035 | 0,812684 | 0,792524 | 0,902078 | inter |
| p | 0,03879 | 0,00000 | 0,04886 | 0,00004 | 0,00009 | 0,00000 | polat |
| a | 5,057519 | 2,586713 | 5,231369 | 3,971868 | 4,546886 | 2,369073 | riz, b |
| b | 0,004896 | 0,010753 | 0,003437 | 0,007564 | 0,008227 | 0,013845 | = |
| | G1 | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | coefi |
| | | | | | | | cient |
| | | | | | | | e |
| | | | | | | | angu |
| | | | | | | | lar |
| | | | | | | | da |
| | | | | | | | inter |

polatriz. Tempo em horas e massa em gramas.

Na TABELA 01, resultados com $p < 0,05$ destacados sobre um fundo amarelo (juntamente com o coeficiente momento-produto de Pearson), mostram que todos os grupos apresentaram significação estatística em relação ao tempo. As retas de regressão $y = a + bx$, com **a** e **b** respectivamente intercepto vertical (parâmetro linear) e coeficiente angular (tangente do ângulo que a reta faz com o sentido positivo do eixo horizontal) também exibidos na TABELA 01, estão esboçadas na FIGURA 09 abaixo:

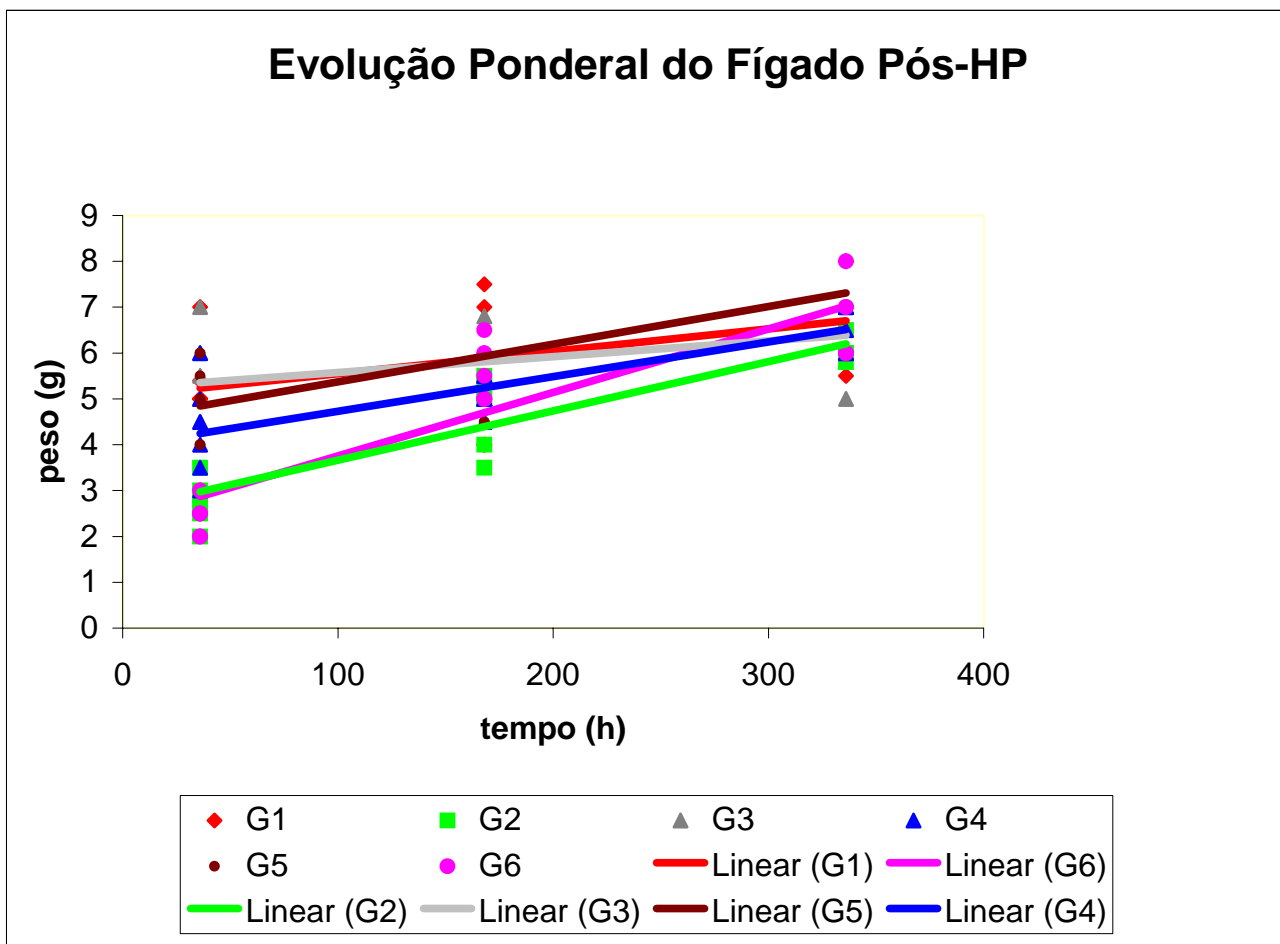


FIGURA 09. Evolução Cronológica Ponderal do Fígado Pós-HP mostrando as interpolatrizes dos grupos G1(Controle), G2(HP+Salina), G3(HP+ ω -3), G4(HP+TRT), G5(HP+DMSO) e G6(HP+ ω -6).

As análises, para cada par de grupos, dos coeficientes angulares **b** das interpolatrizes acima, pelo Teste t de Student (APÊNDICE E), estão sintetizadas na TABELA 02 abaixo, onde os resultados estatisticamente significativos encontram-se em **negrito** sobre um fundo amarelo. O número que aparece no quadro se refere ao t encontrado no teste t de Student que, ao ser comparado ao t crítico (levando em consideração o nível de significância de 95%), fornece a informação se a comparação é, ou não, significativa (APÊNDICE E).

TABELA 02. Evolução Ponderal do Fígado Residual Pós-HP

| | | | | | |
|----|------------------|------------------|----------------------|------------------|--------------------------------------|
| G1 | G1 (Controle) | | | | |
| G2 | -2,37643* | G2 (HP+SF) | | | |
| G3 | 0,539128 | -3,68564* | G3 (HP+ ω -3) | | |
| G4 | -1,04059 | -1,78846 | -1,95918 | G4 (HP+TRT) | |
| G5 | -1,23814 | -1,2878 | -2,12044* | 0,318367 | G5 (HP+DMSO) |
| G6 | -3,27319* | 1,530034 | -4,50359* | -2,93483* | -2,4524* G6 (HP+ ω -6) |

Resultado da análise dos coeficientes angulares das interpolatrizes via Teste t de Student (APÊNDICE E), onde os resultados significativos estão em negrito sobre um fundo amarelo

A TABELA 02 acima informa que foram estatisticamente significativas as comparações:

- G2 x G1 (hepatectomia x controle),
- G6 x G1 (hepatectomia com ω -6 x controle),
- G2 x G3 (hepatectomia x hepatectomia com ω -3),
- G3 x G5 (hepatectomia com ω -3 x hepatectomia com DMSO),
- G3 x G6 (hepatectomia com ω -3 x hepatectomia com ω -6),
- G4 x G6 (hepatectomia com TRT x hepatectomia com ω -6) e
- G5 x G6, (hepatectomia com DMSO x hepatectomia com ω -6),

isto é, há diferença significativa entre os grupos G2 e G1, bem como G6 e G1, mas não existe diferença significativa entre G1 e quaisquer dos grupos G3, G4 e G5. Além disto, são significativamente diferentes as comparações de G6 e qualquer um dos grupos G3, G4 e G5. Estas comparações significativas estão ressaltadas nos gráficos abaixo (FIGURAS 10,, 11 e 12):

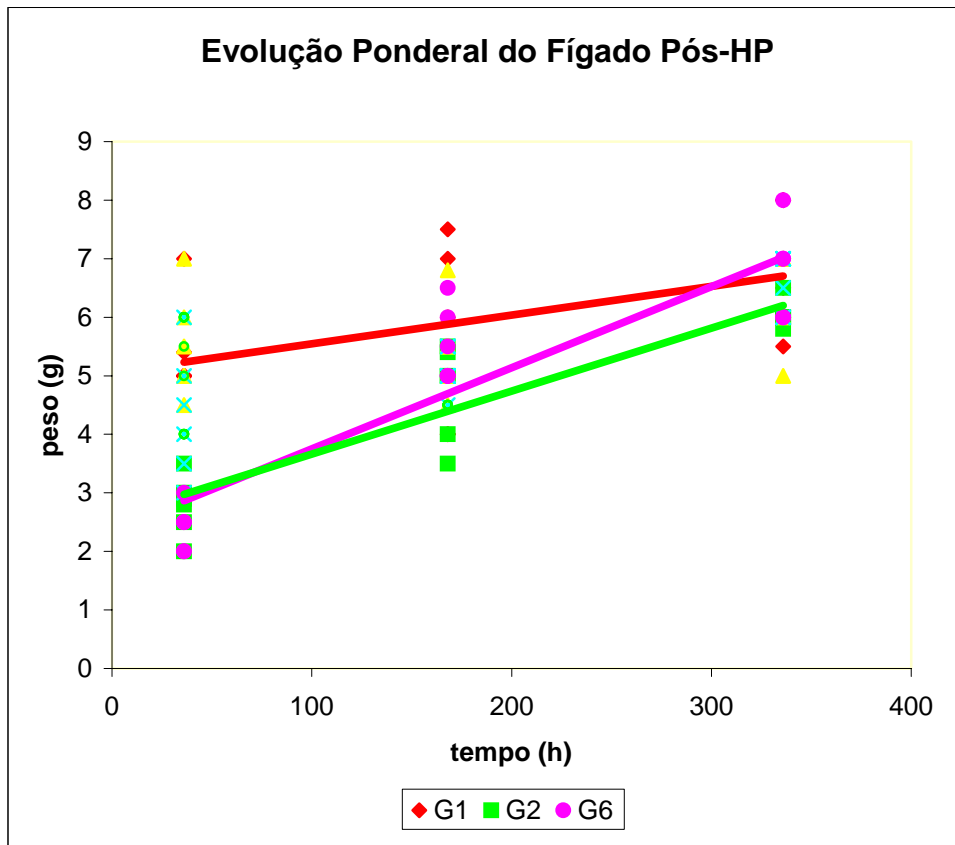


FIGURA 10. Evolução Ponderal G1, G2 e G6 Pós-HP
 Os comportamentos de G2(HP+Salina) e G6(HP+ ω -6) são semelhantes e diferem do de G1(Controle)

A FIGURA 10 mostra as retas de regressão dos grupos G1(Controle), G2 (HP+SF) e G6 (HP+ ω -6). Pela TABELA 02, no que se refere à evolução do fígado residual pósHP, não diferem significativamente os grupos G2 e G6, respectivamente salina e ω -6, mas são estatisticamente diferentes as comparações de G1 com G2 e de G1 com G6, ou seja, do grupo controle com hepatectomia e com hepatectomia + ω -6.

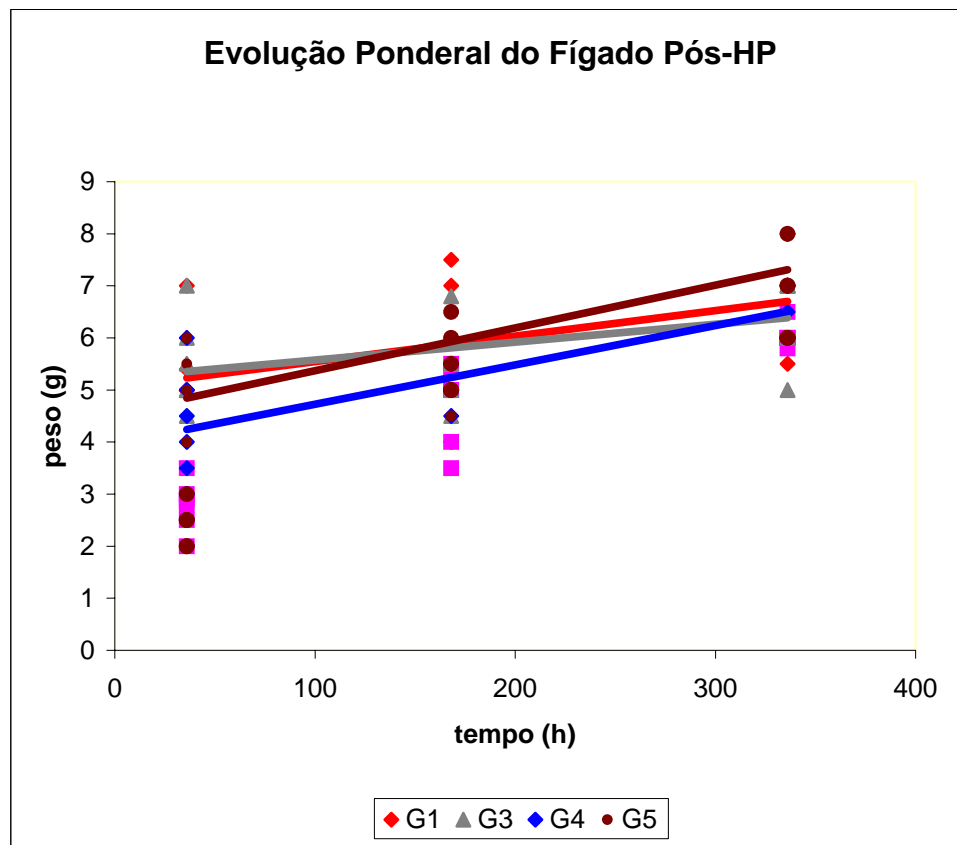


FIGURA 11. Evolução Ponderal dos Grupos G1(Controle), G3(HP+ ω -3), G4(HP+TRT) e G5(HP+DMSO)
 Os grupos G3, G4 e G5 se comportam de modo idêntico e não diferem de G1

As interpolatrizes exibidas na FIGURA 11 não possuem diferenças estatisticamente significativas já que, pela TABELA 02 (página 51), não são significantes as comparações de G1 com qualquer um dos grupos do conjunto {G3,G4,G5}. Em outras palavras, o crescimento ponderal dos animais dos grupos testes G3, G4 e G5, respectivamente ω -3, TRT e DMSO, não foi diferente do que ocorreu no grupo simulado G1, o qual, em princípio, não contém regeneração hepática em curso vez que não houve agressão cirúrgica ao fígado destes ratos.

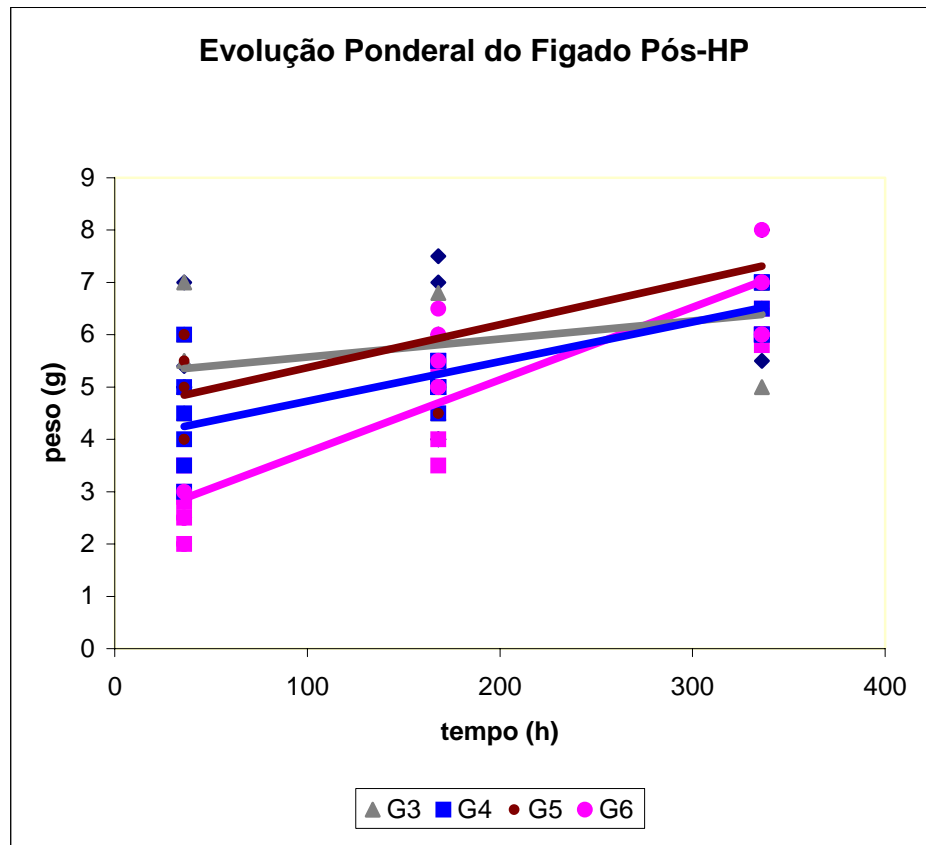


FIGURA 12. Evolução Ponderal de G3(HP+ ω -3), G4(HP+TRT), G5(HP+DMSO) e G6(HP+ ω -6)
 Os grupos G3, G4 e G5 evoluem de modo idêntico mas diferente de G6

A FIGURA 12 apresenta as 3 retas de regressão do bloco {G3,G4,G5} todas significativamente diferentes do G6 pela TABELA 02, o que significa dizer que o aporte de ω -6 conseqüenciou em comportamento diferente, em referência à regeneração hepática, das administrações de ω -3, TRT e DMSO.

4.1.2 GHS no Fígado pós-Hepatectomia Parcial

As concentrações de GSH no fígado após a hepatectomia parcial à Higgins-Anderson, em cada grupo, estão apresentadas nas FIGURAS 13, 14 e 15 onde estão também mostradas as significâncias estatísticas. Tais figuras foram obtidas a partir dos dados brutos (APÊNDICE A), com cálculos da média e do erro

padrão da média (APÊNDICE B) e da aplicação do Teste de Comparação de Dunnett (APÊNDICE D). Nestas figuras, bem como em todas as outras a partir deste ponto, o grupo G2 (HP + Salina) foi sempre comparado somente ao grupo G1, que é seu grupo controle, e o nível de significância da diferença (quando existir) está convencionalmente apresentado sobre a barra que representa G2 como: # denota $p < 0,05$ e ## indica $p < 0,01$. Os grupos testes G3, G4, G5 e G6 (respectivamente HP+ ω -3, HP+TRT, HP +DMSO e HP+ ω -6) foram sempre comparados ao referente grupo controle das drogas G2 (HP+Salina) e o nível de significância da alteração (quando ocorre) está assinalado acima da barra que representa o grupo por um asterisco para $p < 0,05$ e dois asteriscos para $p < 0,01$.

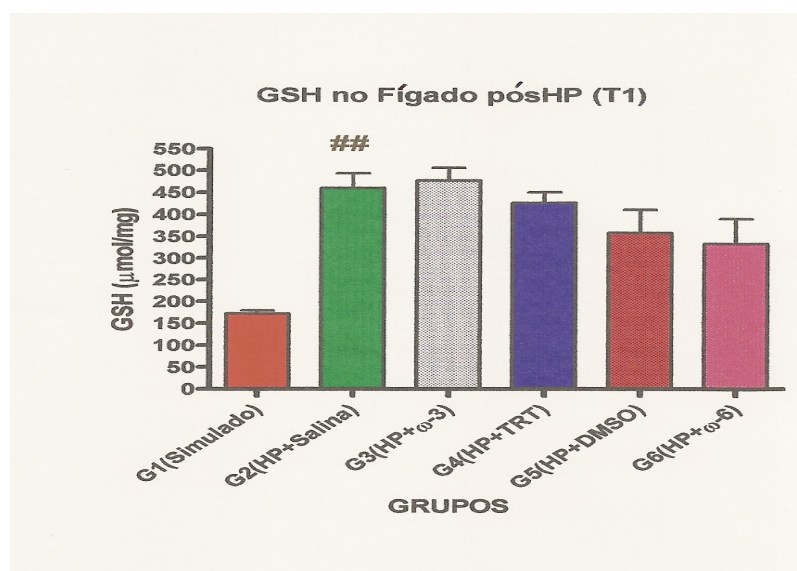


FIGURA 13. GSH no Fígado pós-HP, no tempo T1 (36h)

O G2 apresentou um aumento significativo ($p < 0,01$) de GSH em relação ao seu grupo controle G1. Gráfico em Média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.
= $p < 0,01$ (comparação do grupo G2 com seu controle G1)

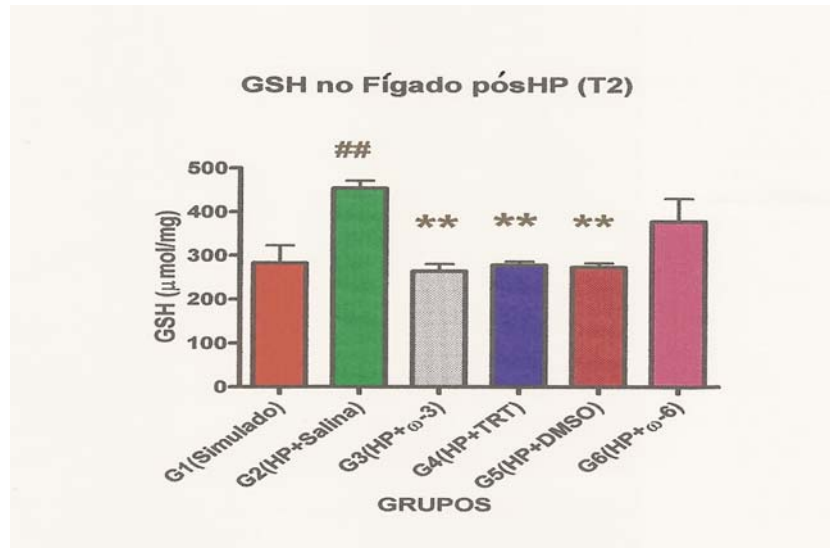


FIGURA 14. GSH no Fígado pós-HP, no tempo T2 (168h)

O G2 apresentou aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$) em relação ao seu grupo controle G1. Os grupos G3, G4 e G5 apresentaram diminuição significativa de GSH hepático ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G2. O grupo G6 não apresentou alteração significativa. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

= $p < 0,01$ (comparação de G2 com o controle G1)

** = $p < 0,01$ (comparação dos grupos testes G3, G4, G5 e G6 com o controle G2)

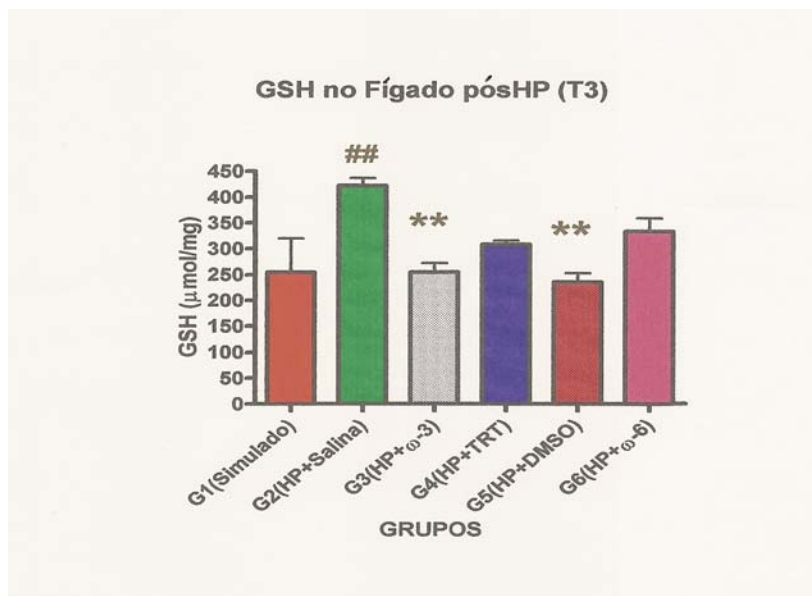


FIGURA 15. GSH no Fígado pós-HP, no tempo T3 (336h)

O grupo G2 apresenta aumento estatisticamente significativo ($p < 0,01$) de GSH hepático em relação ao grupo controle G1. Os grupos G3 e G5 apresentaram diminuição significativa ($p < 0,01$) de GSH no fígado em referência ao controle G2. Os grupos G4 e G6 não apresentaram alteração significativa em relação à G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett

= $p < 0,01$ (comparação de G2 com seu grupo controle G1)

** = $p < 0,01$ (comparação dos grupos testes G3, G4, G5 e G6 com o grupo controle G2)

O grupo G2 (HP + Salina) aumentou significativamente ($p < 0,01$) em relação ao seu grupo controle G1 em todos os tempos T1, T2 e T3 (FIGURAS 13, 14 e 15), mas de forma mais pronunciada em T1, e os grupos G3, G4 e G5 mostraram diminuições significativas ($p < 0,01$) de GSH hepático no tempo T2 (o que não ocorreu no tempo T1) e tal queda se manteve no tempo T3 significativamente nos grupos G3 e G5, mas não com o G4. O grupo G6 (HP+ ω -6) não apresentou qualquer alteração significativa do GSH hepático em qualquer um dos três tempos.

4.1.3 TBARS no Fígado pós-HP

As concentrações hepáticas de TBARS ($\mu\text{mol MDA/mg}$) no fígado residual após a hepatectomia à Higgins-Anderson aumentou significativamente ($p < 0,01$) em G6 (HP+ ω -6) nos tempos T1 e T2, como mostram as FIGURAS 16 e 17 a seguir:

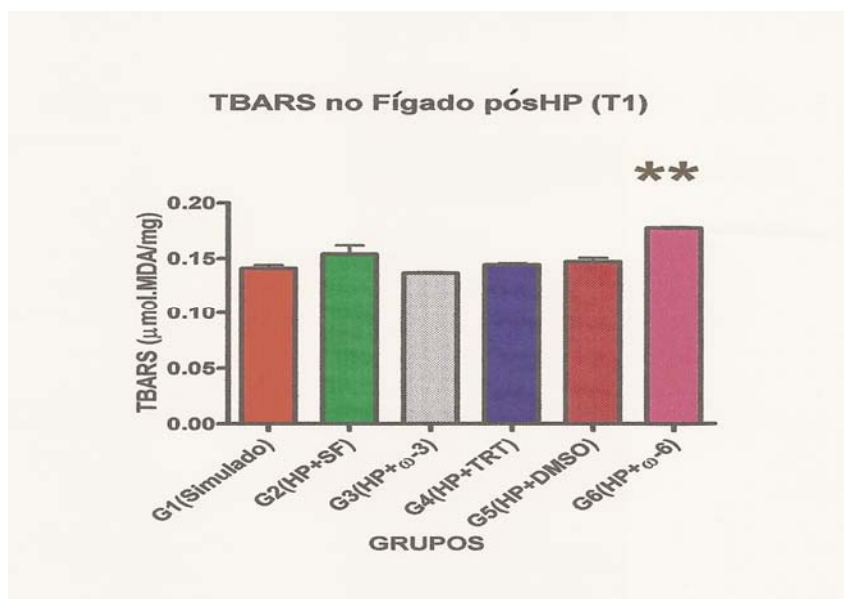


FIGURA 16. TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T1(36h).

G6 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G2.
Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

****** = $p < 0,01$ (comparação dos grupos testes G3, G4, G5 e G6 com o controle G2)

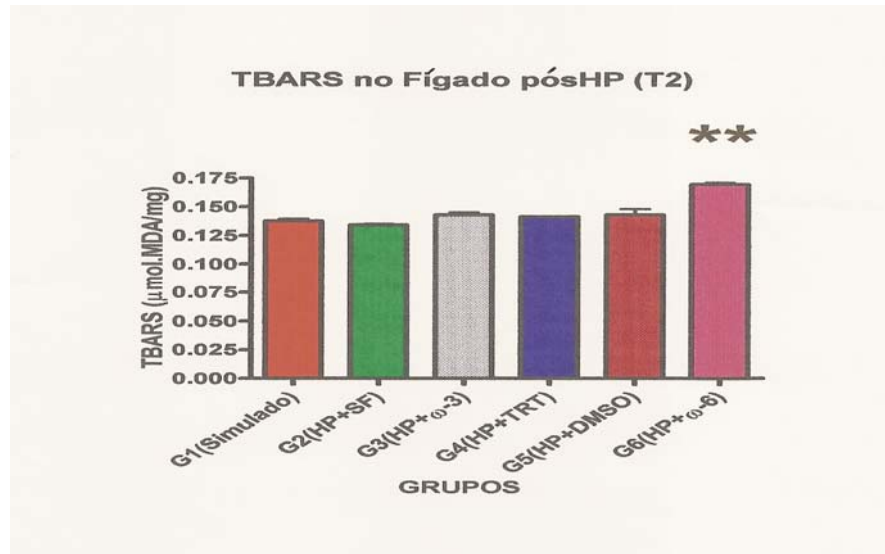


FIGURA 17. TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T2 (168h).
G6 mostrou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

No tempo T3 (336h), somente o grupo G5 (HP+DMSO) apresentou diferença do grupo controle G2, como mostra a FIGURA 18.

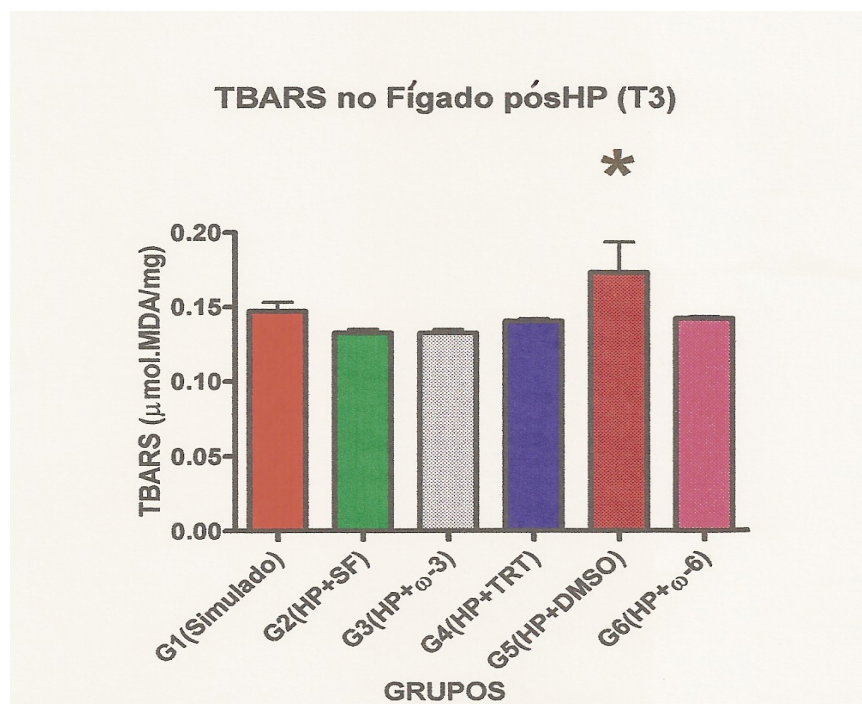


FIGURA 18. TBARS no Fígado Residual pós-HP, no tempo T3 (336h).
O grupo G5 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação ao controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

* = $p,0,01$ (comparação do grupo teste G5 com o controle G2)

Em resumo, TBARS em G6 aumentou significativamente ($p < 0,01$) nos tempos T1 e T2, mas não em T3. O grupo G2 (HP+salina) não apresentou alteração

significativa de TBARS, em relação ao grupo controle G1, em nenhum dos tempos. O conjunto {G3, G4, G5} se mostrou sem mudanças significativas nas concentrações de MDA em todos os tempos, exceto o G5 no tempo T3.

4.2 NO SANGUE

4.2.1 GSH no Sangue Pós-HP

As concentrações de GSH no sangue, em $\mu\text{mol/mL}$, após a hepatectomia parcial à Higgins-Anderson, nos tempos T1, T2 e T3 estão apresentados nas FIGURAS 19, 20 e 21 que se seguem:

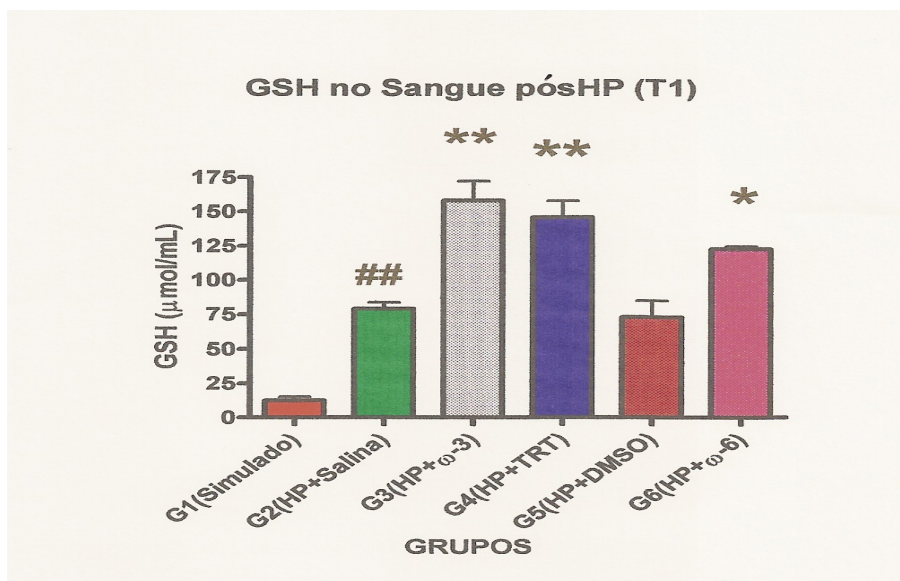


FIGURA 19. GSH no Sangue pós-HP, no tempo T1 (36h).

O grupo G2 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação ao controle G1.

Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett. ## = $p < 0,01$

* = $p < 0,05$ e ** = $p < 0,01$ (comparação com o grupo controle G2)

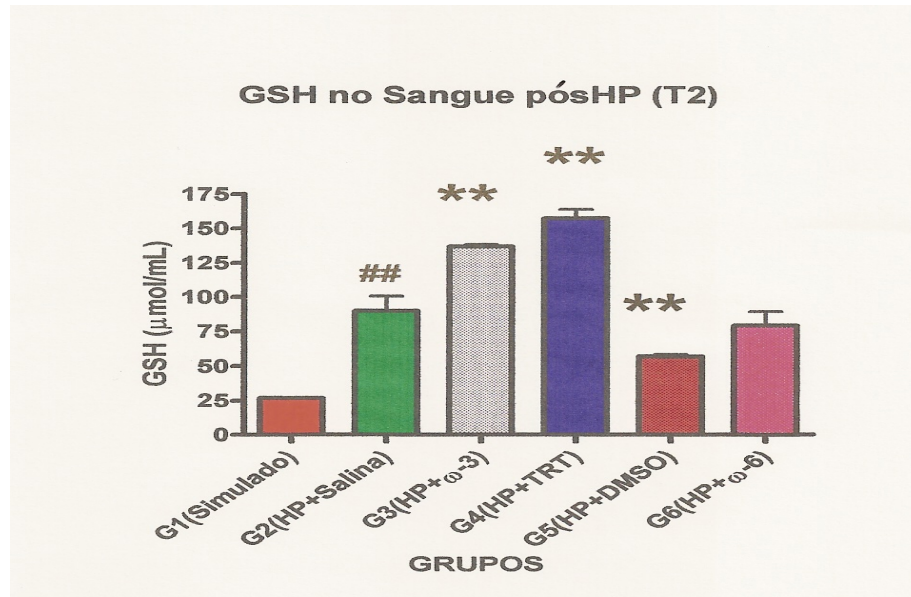


FIGURA 20. GSH no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h)

G2 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G1 e os grupos G3 e G4 mostraram aumento significativo ($p < 0,01$) enquanto G5 exibiu diminuição significativa ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

= $p < 0,01$ (comparação do grupo G2 com seu controle G1). ** = $p < 0,01$ (comparação com G2)

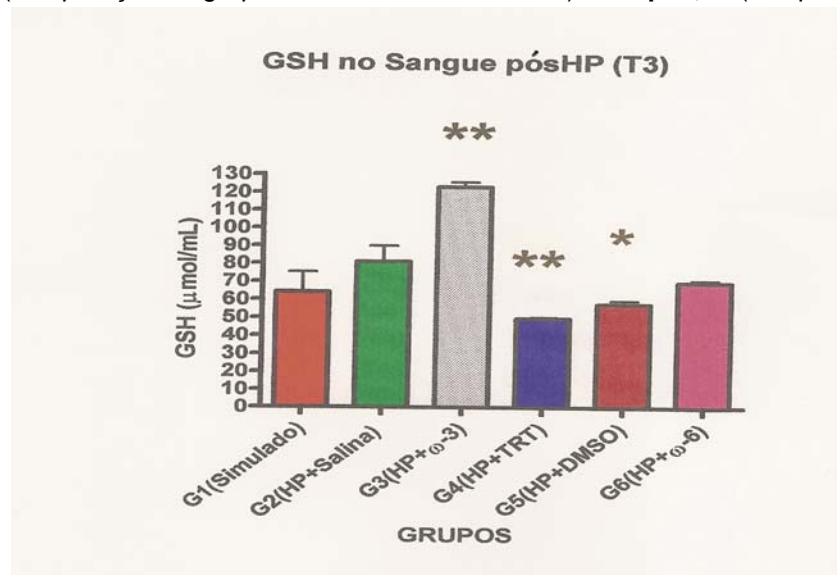


FIGURA 21. GSH no Sangue pós-HP, no tempo T3 (336h)

Os grupos G3, G4 e G5 mostram alterações significativas em relação ao controle G2: G3 aumentou enquanto G4 e G5 apresentaram diminuição na concentração de GSH sanguíneo.

Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett. * = $p < 0,05$ e ** = $p < 0,01$

No G2 (HP+salina), as concentrações de GSH no sangue cresceram de modo significativo ($p < 0,01$) nos tempos T1 e T2, em relação ao controle G1, mas no tempo T3 já não apresentou diferença significativa. O G3 (HP+ω-3) mostrou aumento de GSH no sangue de forma significativa ($p < 0,01$), em relação ao controle G2, em

todos os tempos estudados. O grupo da ternatina G4 mostrou aumento significativo ($p < 0,01$) nos tempos T1 e T2 e diminuição significativa ($p < 0,01$) no tempo T3. O G5 (HP+DMSO) não teve alterações sangüíneas no GSH no tempo T1, mas mostrou queda significativa em T2 ($p < 0,01$) e em T3 ($p < 0,05$). O grupo do ω -6 só apresentou aumento significativo em T1, se mantendo sem alterações nos tempos T2 e T3 em relação ao controle G2.

4.2.2 TBARS no Sangue

As concentrações de TBARS no sangue pós-hepatectomia parcial, medidas através do MDA, estão apresentadas nas FIGURAS 22, 23 e 24 a seguir:

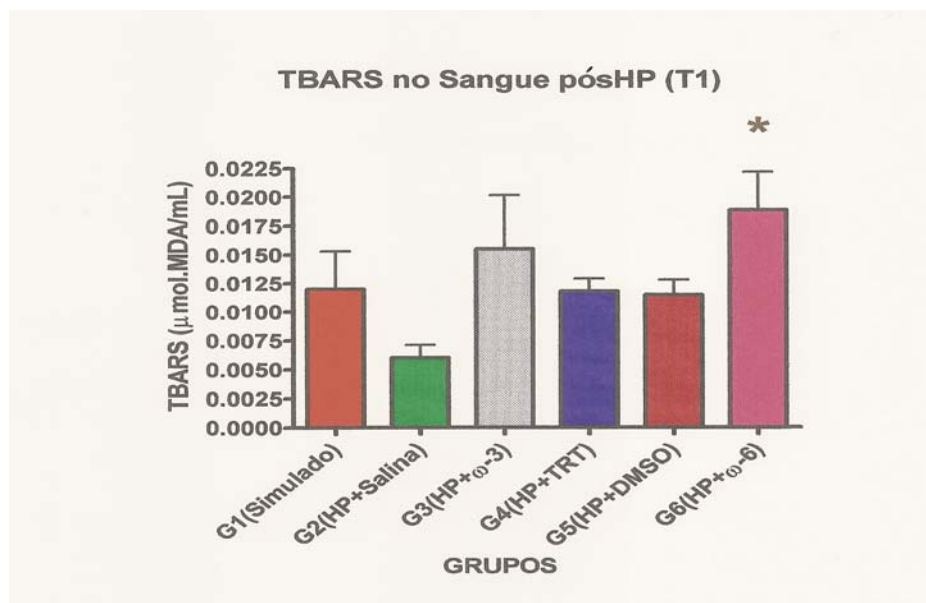


FIGURA 22. TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T1 (36h).

O grupo G6 apresentou aumento significativo ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

* = $p < 0,05$ (comparação com o grupo controle G2)

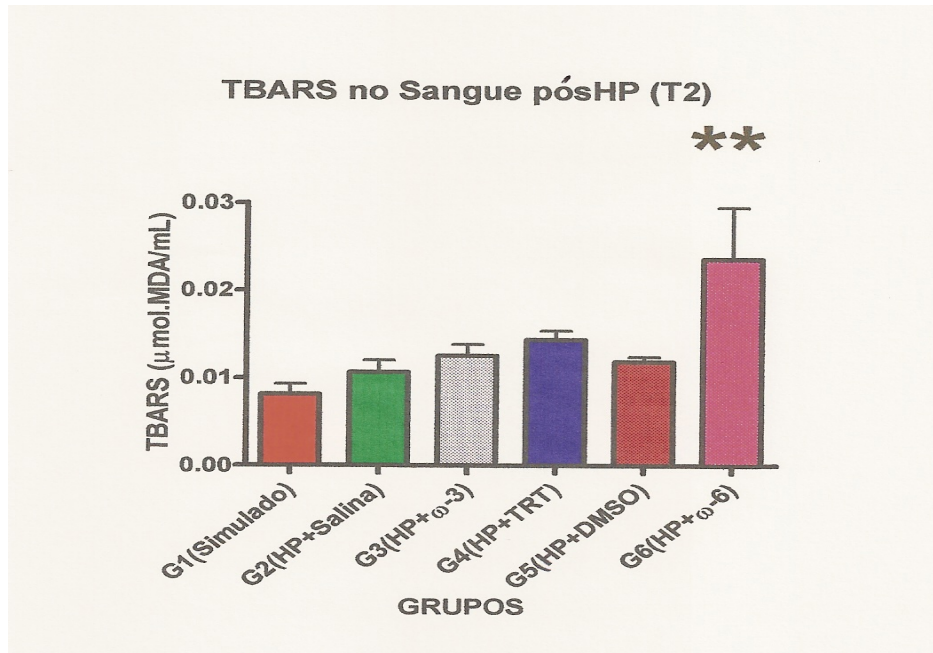


FIGURA 23. TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h).
 G6 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em relação à G2.
 Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

****** = $p < 0,01$ (comparado ao grupo controle G2)

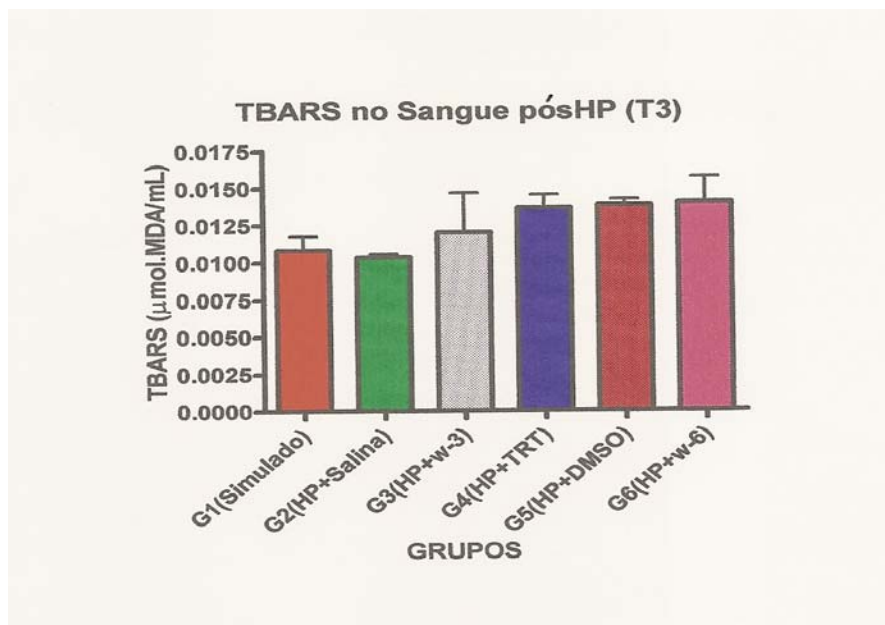


FIGURA 24. TBARS no Sangue pós-HP, no tempo T3 (336h).
 Ausência de alterações significativas.

A concentração de TBARS no sangue não se alterou significativamente no grupo G2 em nenhum dos tempos, em relação ao controle G1. O conjunto {G3,G4,G5} não apresentou modificações estatisticamente significantes em qualquer dos tempos estudados, em relação ao controle G2. O grupo do ω-6 se mostrou

significativamente maior no tempo T1 ($p < 0,05$) e em T2 ($p < 0,01$) em comparação com seu controle G2, mas no tempo T3, o G6 não mostrou alteração significativa na concentração de MDA.

4.2.3 Glicemia

A glicose sanguínea pós-hepatectomia parcial, em mg%, nos tempos T1, T2 e T3 está apresentada nas FIGURAS 25, 26 e 27 que se seguem:

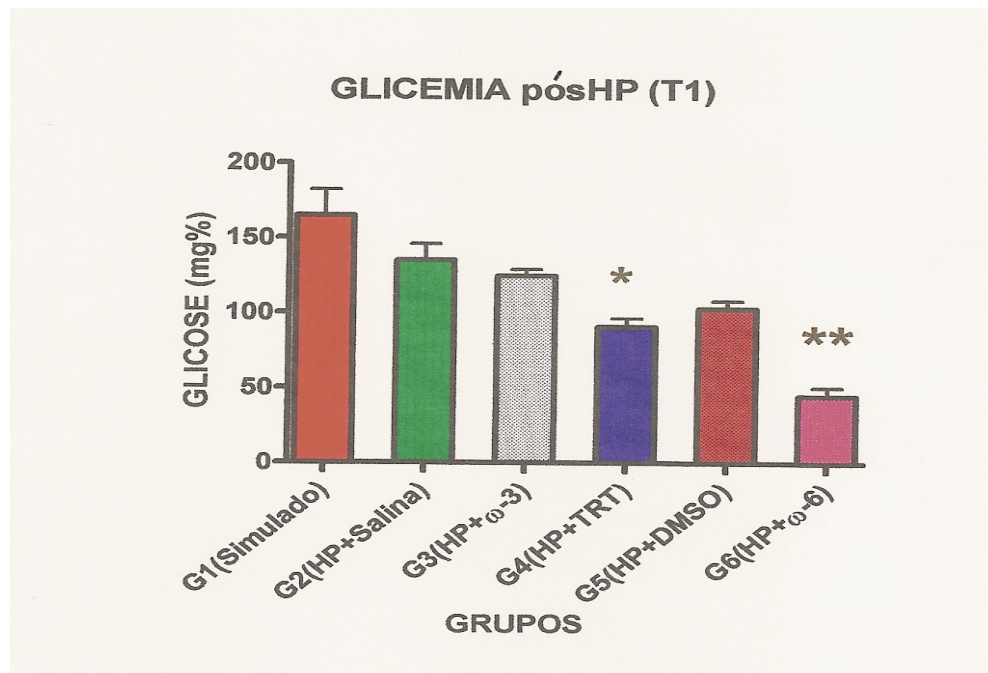


FIGURA 25. Glicemia pós-HP, no tempo T1 (36h).
G4 e G6 apresentaram queda da glicemia em comparação ao controle G2.
Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

* = $p < 0,05$ e ** = $p < 0,01$ (comparação com o grupo controle G2)

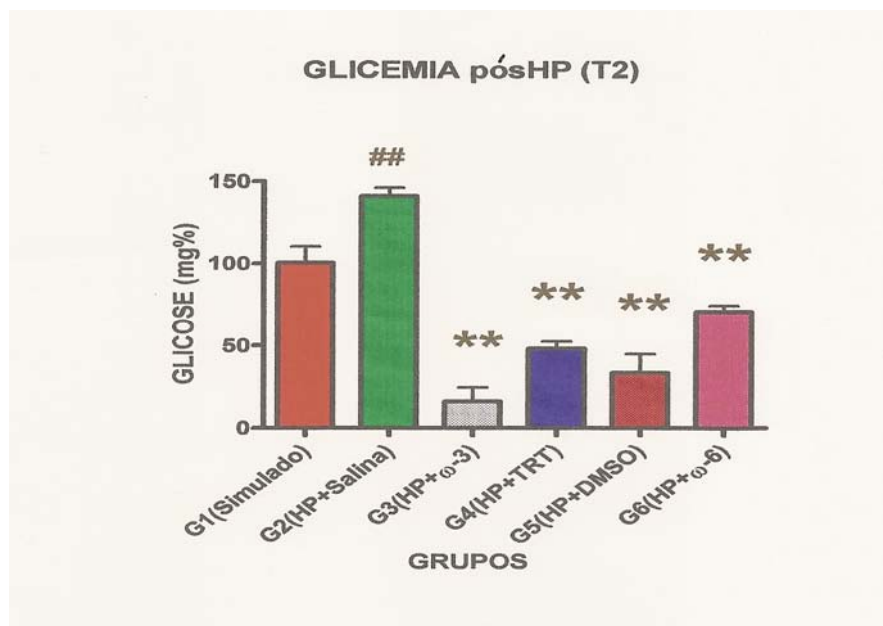


FIGURA 26. Glicemia pós-HP, no tempo T2 (168h).

G2 apresentou glicemia significativamente aumentada ($p < 0,01$) em relação ao grupo controle G1 e os quatro grupos testes G3, G4, G5 e G6 apresentaram concentração significativamente menor ($p < 0,01$) de glicose sanguínea, em relação ao grupo controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

= $p < 0,01$ (comparação com G1) e ** = $p < 0,01$ (comparação ao grupo controle G2)

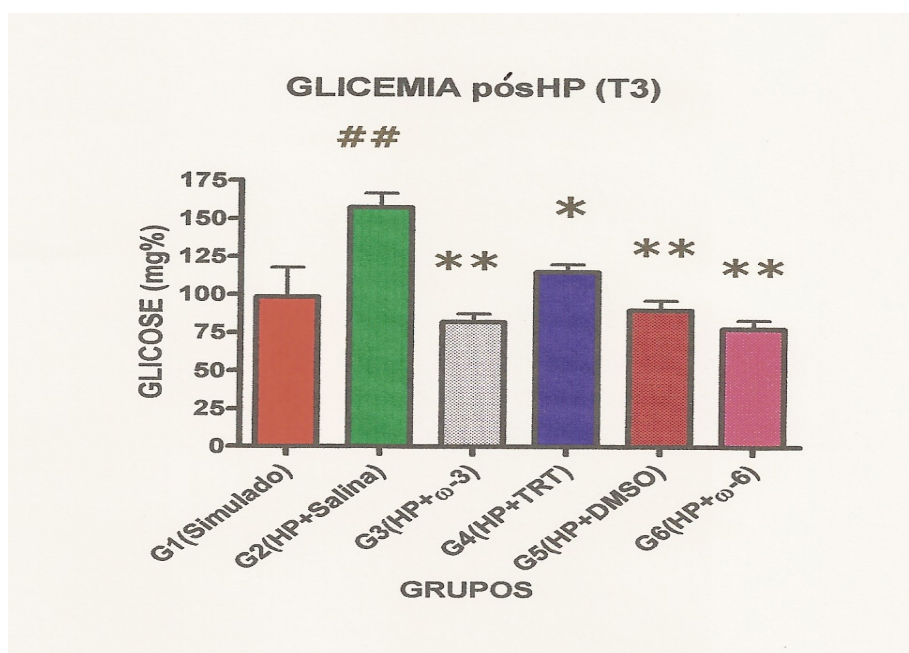


FIGURA 27. Glicemia pós-HP, no tempo T3 (336h).

G2 apresentou aumento glicêmico significativo ($p < 0,01$) em relação à G1 e os quatro grupos testes G3, G4, G5 e G6 mostraram diminuição da glicemia em relação à G2. Gráficos em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett. ## = $p < 0,01$ (comparação com o controle G1)

* = $p < 0,05$ e ** = $p < 0,01$ (comparação com o grupo controle G2)

Em relação à G1, o grupo G2 (HP+salina) apresentou glicemia aumentada nos tempos T2 e T3 ($p < 0,01$). O grupo do ω -3, o G4, o G5 e o G6 todos apresentaram queda da glicose sanguínea nos tempos T2 e T3, com referência ao controle G2 e o G4 e G6 também mostraram glicemia significativamente diminuída no tempo T1.

4.2.4 Bilirrubinemia Total

As concentrações da bilirrubina total nos diversos grupos nos tempos T1, T2 e T3, em mg%, após a hepatectomia parcial à Higgins-Anderson, estão apresentadas nas FIGURAS 28, 29 e 30 a seguir:

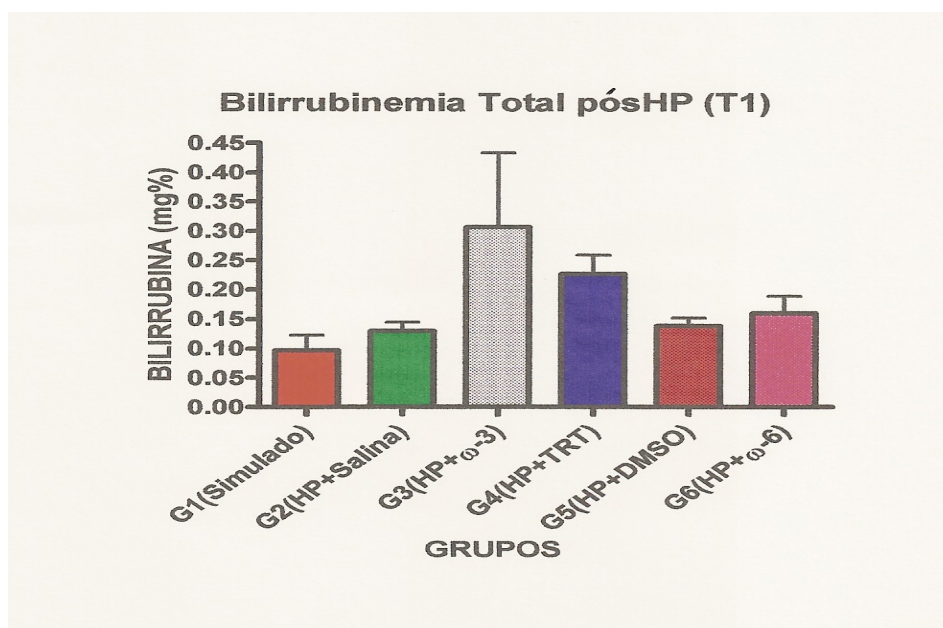


FIGURA 28. Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T1 (36h).

Ausência de alterações significativas. Gráfico em média \pm E.P.M.

Teste Comparativo de Dunnett.

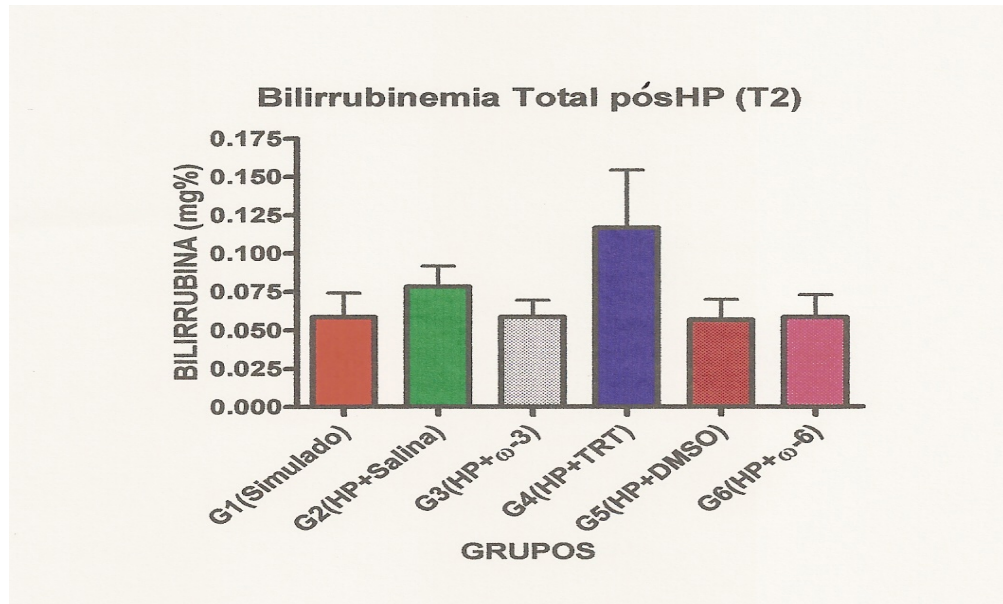


FIGURA 29. Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T2 (168h).
 Ausência de alterações significativas. Gráfico em média \pm E.P.M.
 Teste Comparativo de Dunnett.

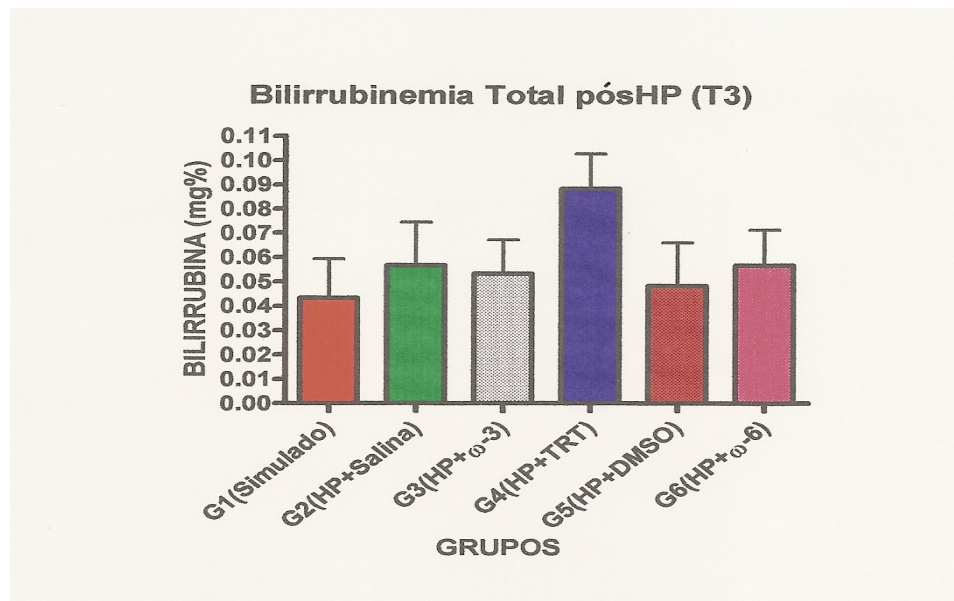


FIGURA 30. Bilirrubinemia pós-HP, no tempo T3 (336h).
 Ausência de alterações significativas. Gráfico em média \pm E.P.M.
 Teste Compaativo de Dunnett.

A bilirrubinemia total não apresentou alterações significativas em qualquer dos tempos T1, T2 ou T3, em qualquer um dos grupos, em relação aos seus respectivos controles.

4.2.5 TGP no Sangue

As concentrações sanguíneas de TGP após a HP, em mUI/mL, nos tempos T1, T2 e T3, estão apresentadas nos gráficos constantes das FIGURAS 31, 32 e 33.

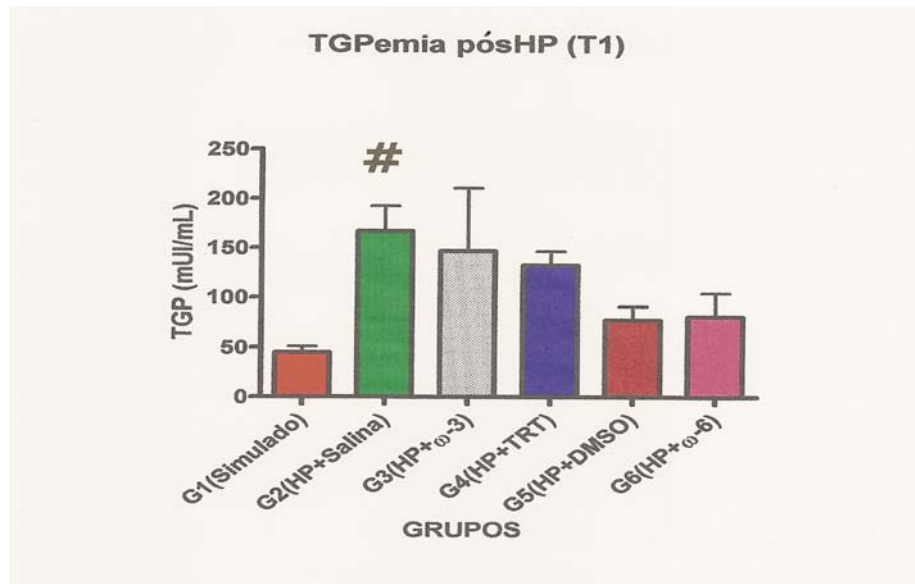


FIGURA 31. TGP no sangue pós-HP, no tempo T1 (36h). G2 apresentou aumento significativo ($p < 0,05$) em relação ao controle G1. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

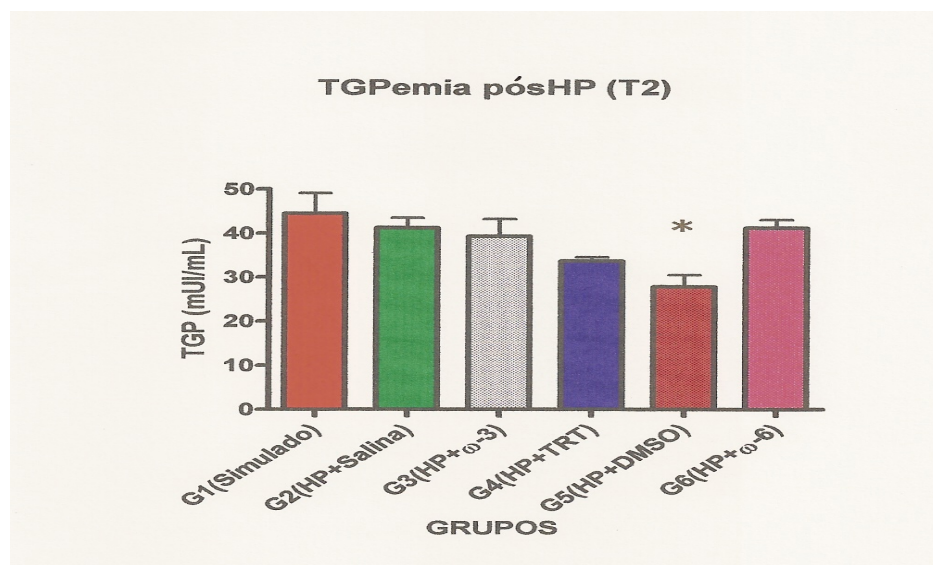


FIGURA 32. TGP no Sangue pós-HP, no tempo T2 (168h). G5 apresentou diminuição significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle G2. Gráfico em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

* = $p < 0,05$ (comparação com o grupo controle G2)

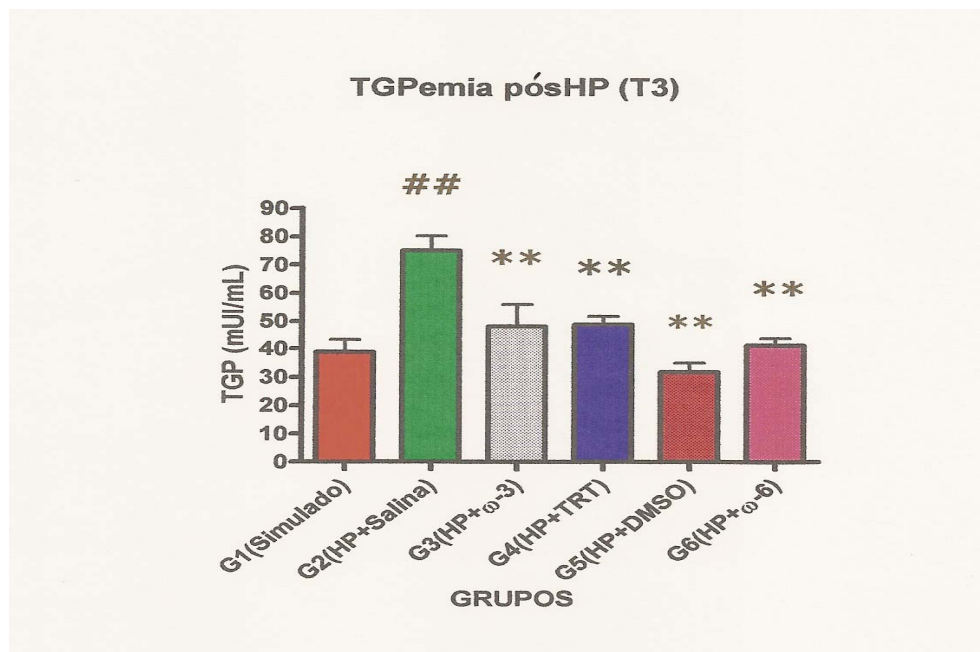


FIGURA 33. TGP no Sangue pós-HP, no tempo T3.

G2 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em comparação com o controle G1. Todos os grupos testes mostraram queda significativa ($p < 0,01$) da TGP sangüínea em relação ao grupo controle G2. Gráficos em média \pm E.P.M. Teste Comparativo de Dunnett.

= $p < 0,01$ (comparação com o controle G1) e ** = $p < 0,01$ (comparação com G2)

A concentração da transaminase glutâmico-pirúvica em G2 apresentou um aumento significativo em T1 ($p < 0,05$) e em T3 ($p < 0,01$). Os grupos testes se comportaram, no que se refere à TGP, de modo idêntico: sem alterações em T1 e T2 (exceto a diminuição de G5 em T2) e queda de concentração em T3 ($p < 0,01$).

4.3 GRÁFICOS PARTICULARES DA EVOLUÇÃO PONDERAL PÓS-HP

Extraídas diretamente do gráfico geral (FIGURA 09), as interpolatrizes da evoluções dos fígados residuais pós-HP dos grupos G2 (HP+salina) e G6 (HP+ω-6) estão apresentadas na FIGURA 34 a seguir. Da mesma forma, a FIGURA 35 exhibe as retas de regressão das evoluções dos lobos residuais pós-HP dos grupos G2(HP+salina) e G3(HP+ω-3), e a FIGURA 36 mostra as mesmas evoluções ponderais para os grupos G2(HP+salina), G4(HP+TRT) e G6(HP+ω-6). Tais gráficos estão aqui inseridos, próximos à discussão, exatamente para facilitar suas referências nas próximas páginas.

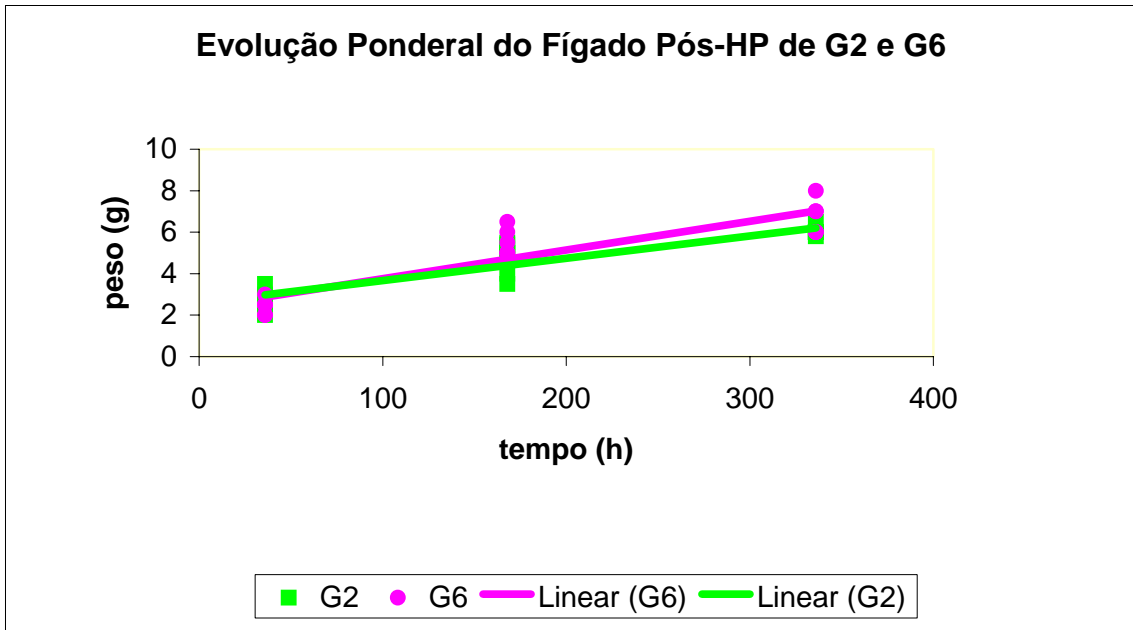


FIGURA 34. Evolução do Fígado pós-HP de G2(HP+salina) e G6(HP+ ω -6).
 O grupo ω -6 não inibiu o processo da regeneração hepática em relação ao controle G2.

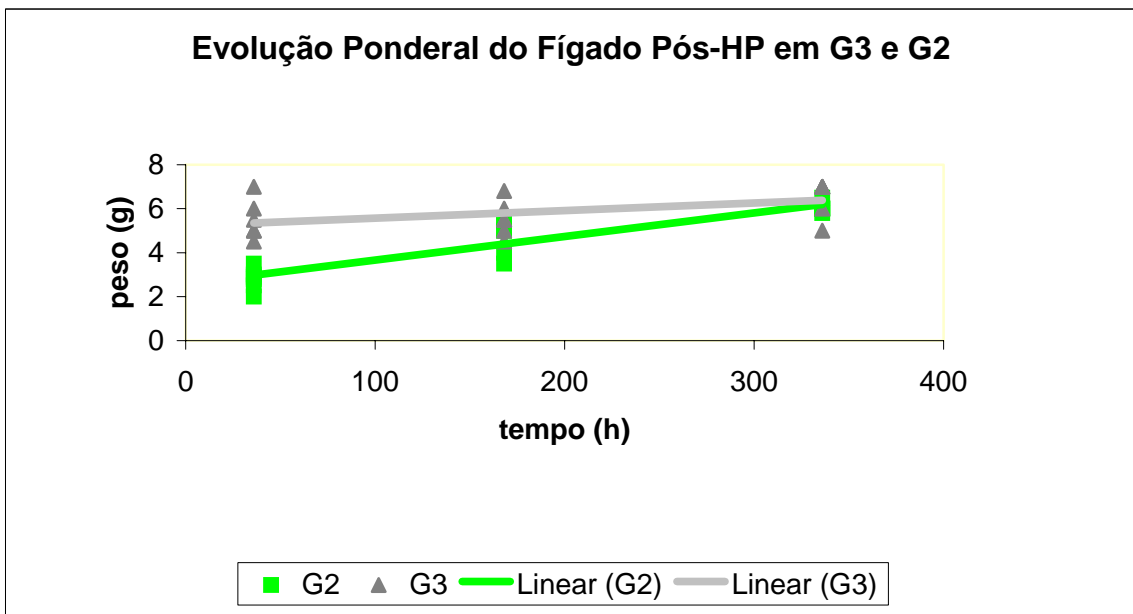


FIGURA 35. Evolução do Fígado pós-HP de G2(HP+salina) e G3(HP+ ω -3)
 Regeneração hepática com freio estatisticamente significativo ($p < 0,05$) pelo aporte de ω -3.
 Teste t de Student para coeficientes angulares (APÊNDICE E).

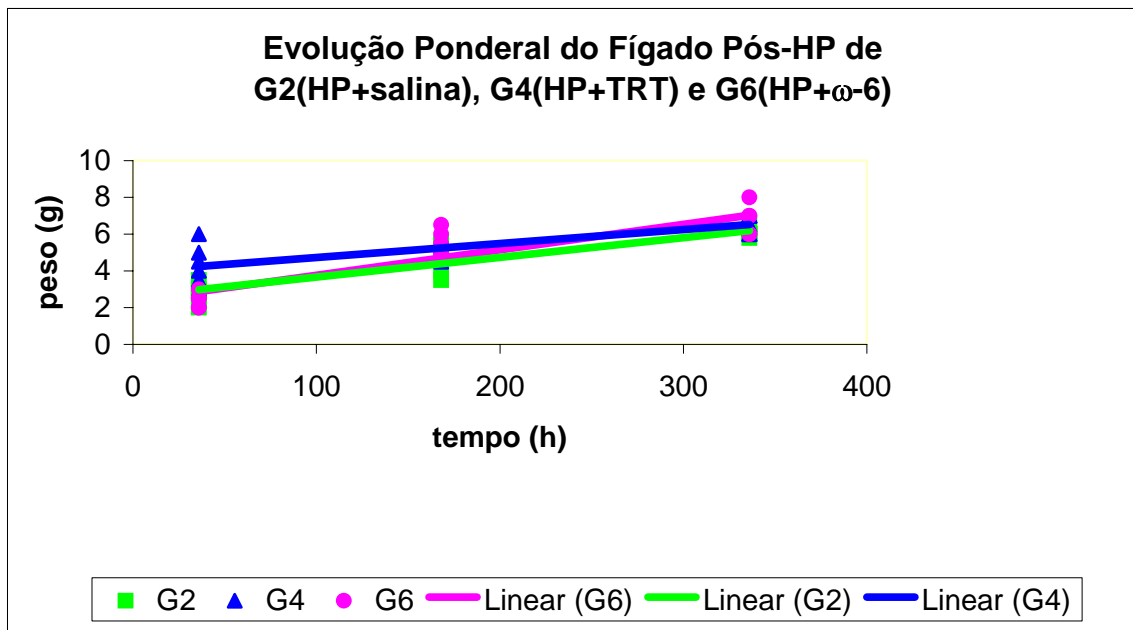


FIGURA 36. Evolução Ponderal pós-HP dos grupos G2, G4 e G6.

O grupo da ternatina tem regeneração significativamente inibida ($p < 0,05$) em relação ao G6.

Teste t de Student para Coeficientes Angulares (APÊNDICE E).

5 DISCUSSÃO

O presente estudo foi levado a efeito no intuito de investigar as possíveis conexões entre peroxidação lipídica (estresse oxidativo) e regeneração hepática. Drogas reconhecidamente antioxidantes como ternatina e dimetilsulfóxido foram utilizadas com este objetivo e os PUFA ω -3 e ω -6 foram testados vez que, em algumas situações de intensa proliferação celular, como indicam um considerável volume de pesquisas, eles apresentam respostas díspares como, por exemplo, nos processos neoplásicos (RAO *et al.*, 1996; ROSE, 1997).

Nos ratos, após a remoção dos dois lobos hepáticos maiores, os lobos menores residuais iniciam, de imediato, uma resposta hiperplásica em essência, sob um intrincado conjunto de reações bioquímicas e dependente de uma enorme variedade de fenômenos biofísicoquímicos que podem, em princípio, aumentar, diminuir, inalterar ou modular tanto a evolução como o resultado final (ALISON, 1986; SLATER *et al.*, 1990). O intento desta pesquisa foi investigar se, e de que forma, a peroxidação lipídica faz parte desta gama de eventos coadjuvantes da regeneração hepática, vez que, em praticamente todas as situações de estresse oxidativo, a lipoperoxidação tem se mostrado como o componente dominante no surgimento das perdas das funções celulares (STOREY, 1996), isto é, no dano celular oxidativo.

O rato foi o animal de experimentação escolhido para este estudo por ser o mamífero mais estudado no fenômeno da regeneração hepática (RAMALHO *et al.*, 1998), ter baixo custo tanto de aquisição como de manutenção e apresentar elevada resistência à infecção e ao trauma cirúrgico (FESTING, 1979). Optou-se por animais jovens visto que a idade pode comprometer a resposta regenerativa pós-hepatectomia parcial (BUCHER *et al.*, 1964) e a escolha foi por sexo masculino visando atenuar a reconhecida influência dos estrógenos na regeneração hepática (FRANCAVILLA *et al.*, 1989; *Idem*, 1989; SHI & YAGER, 1989). O período de quatorze dias entre a hepatectomia parcial e o sacrifício dos últimos animais (tempo T3) foi estabelecido baseado nas evidências experimentais que a regeneração hepática pós-HP nos ratos se completa em, no máximo, duas semanas, podendo inclusive ocorrer muito antes (HIGGINS; ANDERSON, 1931; MICHALOPOULOS; DeFRANCES, 1997; RAMALHO *et al.*, 1998). A decisão em liberar a alimentação e a

água no pré-operatório repousou nos trabalhos que sustentam que o jejum anterior aos procedimentos cirúrgicos aumentam o estresse oxidativo em ratos Wistar adultos (LIU *et al.*, 1993). Apesar de que a anestesia inalatória com vapores do éter dietílico, utilizada em todas as intervenções cirúrgicas da pesquisa, também resultar em aumento da peroxidação lipídica - de forma independente e aditiva ao fator jejum (LIU *et al.*, 1993) - tal variável foi minimizada pelo pequeno período do ato cirúrgico (5 a 8 minutos) e ser uma constituinte universal em todos os grupos e em todos os tempos estudados.

As drogas foram todas administradas intraperitonealmente (i.p.) e foram diluídas para a administração de 0,1mL/100mg do animal, o que facilitou o cálculo para a dosagem diária de cada animal, evitando a aplicação de doses incorretas, minimizando perdas e otimizando o tempo na técnica de infusão i.p. cotidiana. A via intraperitoneal foi a escolhida porque, dado que i.p. é a rota clássica de administração da TRT e do DMSO (RAO *et al.*,1997; SOUZA *et al.*,1997), foi mantida a homogeneidade de sítio de aplicação e, além disto, a administração i.p. de nutrientes, medicamentos e nutracêuticos pode se constituir em uma alternativa viável à nutrição intravenosa uma vez que evita as complicações intravasculares (KLEIN *et al.*,1983 *Idem*, 1985; GILSDORF *et al.*, 1985; STABILE; CALABRIA, 1987; KALFARENTZOS *et al.*, 1988; RUBIN *et al.*, 1988; MORAN *et al.*, 1989; MORAN PENCO *et al.*, 1990; MAHEDERO *et al.*, 1990; GARCIA-GAMITO *et al.*, 1991; MORAN PENCO *et al.*, 1994). Não houve mortes nem complicações intra-abdominais e/ou sistêmicas com as administrações de TRT, DMSO, ω -3 e ω -6 nas dosagens utilizadas pela pesquisa. A literatura é essencialmente unânime em apontar que a cavidade peritoneal transporta glicose e aminoácidos para a circulação sistêmica de forma muito mais rápida do que transporta lipídios (GILSDORF *et al.*, 1985), provavelmente devido às diferentes rotas de absorção (MAHEDERO *et al.*, 1992): vasos capilares para aminoácidos ou glicose e canais linfáticos para as gorduras (MORAN PENCO *et al.*, 1990), mas tal fato não se constituiu empecilho para a pesquisa vez que a administração dos PUFA ocorreu ao longo de duas semanas e os lipídios já aparecem na circulação após infusão i.p. em menos de 3 horas após a administração (GILSDORF *et al.*1985).

A evolução ponderal do fígado residual pós-hepatectomia parcial à Higgins-Anderson, em relação à G1, se mostrou estatisticamente significativa nas comparações com G2 e G6 (TABELA 02). No que diz respeito à G1 x G2, é um

esperado resultado já que no grupo controle, em princípio, não há regeneração (RAMALHO *et al.*, 1998) e o G2 é um grupo parcialmente hepatectomizado e, portanto, com comportamento regenerativo (MILNE, 1909; LABRECQUE, 1994; TARLÁ *et al.*, 2006). Assim, G2 é esperado ter crescimento hepático pós-HP e G1 não, exceto, evidentemente, aquele crescimento natural, pequeno, comum a animais jovens em desenvolvimento. O crescimento dos lobos hepáticos residuais em G2 representam, na verdade, a regeneração hepática “natural” em ratos Wistar machos jovens, dado que a substância infundida foi salina. Grupos que apresentaram evoluções ponderais com desvios estatisticamente significativos, quando comparados ao comportamento de G2, sugerem que a alteração ocorreu por conta da variável introduzida que, no caso da presente pesquisa, se traduz pelo uso de uma droga diferente de soro fisiológico.

A significação estatística de G1 *versus* G6, respectivamente controle e ω -6, sugere que em G6 a regeneração ocorreu essencialmente de modo similar à que ocorreu em G2, ou seja, que a infusão de ω -6 não influenciou de forma estatisticamente significativa o processo da regeneração hepática, isto é, não inibiu o processo regenerativo: a FIGURA 34 mostra que o G6 até cresceu mais, em média, que o G2, mas de forma não significativa.

Corroborando com a conclusão acima, a comparação de G2 com G6 na TABELA 02 (página 51), mostra não haver diferença significativa nas evoluções ponderais dos lobos remanescentes quando se administra salina ou ω -6. Por outro lado, G3, G4 e G5, respectivamente ω -3, TRT e DMSO, não apresentam diferença estatística com G1 (TABELA 02), sugerindo que a regeneração hepática foi freada a ponto de não apresentar diferença significativa entre administrar ω -3, TRT ou DMSO e não realizar hepatectomia parcial. Tornando a sugestão ainda mais forte, a mesma TABELA 02 mostra que as comparações G3xG6, G4xG6 e G5xG6 são todas estatisticamente significativas, fortalecendo que os grupos G3, G4 e G5 se comportaram, no que refere à evolução ponderal dos lobos remanescentes pós-HP, de forma diferente do ω -6. Enquanto G6 evoluiu ponderalmente de forma não diferente a G2 (ofertar ω -6 não diferiu significativamente de fornecer salina), os grupos G3, G4 e G5 não são diferentes entre si e diferiram, de modo significativo, do G6 (administrar ω -3, TRT ou DMSO parece ter efeito ponderal similar na regeneração hepática pós-HP, e todos têm efeito significativamente diferente de

infundir ω -6). Como, em G6, o fígado residual cresceu (de forma não diferente de G2) e os elementos do terno {G3,G4,G5} apresentaram diminuição do crescimento significativamente menor que G6 ($p < 0,05$), a pesquisa aponta que ω -3, TRT e DMSO frenaram a regeneração hepática. A FIGURA 10 apresenta as interpolatrizes de G1, G2 e G6 destacando que G2 e G6 são símiles mas diferentes de G1, o qual tem um crescimento bem mais suave, refletindo provavelmente só o crescimento normal do fígado de ratos jovens no período de quatorze dias. A FIGURA 11 expõe as quatro retas de G1, G3, G4 e G5 com comportamentos sem diferenças significativas e, na FIGURA 12, o conjunto {G3,G4,G5}, com elementos portando similitudes estatísticas de regeneração, se apresenta significativamente diferente de G6, que tem crescimento ponderal agressivo, isto é, um maior processo regenerativo pós-hepatectomia parcial. Ainda da TABELA 02, a diminuição significativa do coeficiente angular da interpolatriz do grupo do ω -3, em comparação à declividade da reta de regressão do controle salina G2, informa que houve freio na regeneração hepática com o aporte de PUFA ômega-3 (FIGURA 35). Isto é: o aporte de ω -3 frenou a regeneração hepática pós-hepatectomia em ratos Wistar machos de forma estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo controle (salina), enquanto que a administração de ω -6 não inibiu o processo regenerativo (FIGURA 34). Como será visto nas considerações que serão realizadas logo após o comentário sobre a ternatina e o dimetilsulfóxido, estes resultados dos PUFA sobre a regeneração hepática estão, baseados na presente pesquisa, correlacionados com o estresse oxidativo: enquanto ω -3 atua como antioxidante, ω -6 aumenta o estresse oxidativo.

Estudos atestando as propriedades antioxidantes dos diversos flavonóides dentre os quais se incluem, entre tantos outros, rutina, quercitina, catequina, miricetina, morina, taxifolina, gossipina, procianidina, fisetina, caempferol, garcinalina e ternatina, têm se avolumado na literatura médica, com comprovações de atividades antiinflamatórias, antialérgicas e antitrombóticas, deixando patente o efeito protetor destas substâncias em diferentes modelos experimentais de lipoperoxidação (GUPTA *et al.*, 1971; PARMAR; GHOSH, 1976; BLAZSÓ; GÁBOR, 1980; GÁBOR; ENGI, 1984; CHOLBI *et al.*, 1991; COTELLE *et al.*, 1992; GALVEZ *et al.*, 1995; UBEDA *et al.*, 1995; SOUZA; TOMÉ; RAO, 1999; NIJVELDT *et al.*, 2001; BARTOSIKOVA *et al.*, 2003; SINGH; CHANDER; CHOPRA, 2005). Tais estudos

deixam evidências de que a atividade antiestresse oxidativo dos flavonóides resulta principalmente da ação seqüestradora de espécies reativas de oxigênio, incluindo o radical hidroxila (HANASAKI; OGAWA; FUKUI, 1994) e o ânion superóxido (ROBAK; GRYGLEWSKI, 1988). Em relação à este último, o grupamento hidroxila presente no anel B das moléculas dos flavonóides (ANEXO D) parece ser o responsável no freio da liberação de ânions superóxidos: a ação da enzima NADPH-oxidase, localizada na membrana plasmática, formadora de ânions superóxidos (TAUBER *et al.*, 1984) seriam bloqueadas pelos flavonóides. A estrutura molecular da TRT (ANEXO D) exhibe um grupamento OH na posição 4' do anel B, o que parece ser a explicação de seu potencial poder antiperoxidativo lipídico. Aqui, neste estudo, a TRT diluída em DMSO a 3%, mostrou-se com comportamento significativamente diferente ($p < 0,05$) de G6(HP+ ω -6) (FIGURA 36) e portanto capaz de inibir a regeneração hepática em ratos submetidos à HP, com comportamento semelhante ao seu solvente clássico dimetilsulfóxido, ambos antioxidantes já completamente estabelecidos, com a TRT apresentando diminuição do GSH hepático de forma significativa em T2 ($p < 0,01$) (FIGURA 14). Tal resultado está em concordância com outras pesquisas: a TRT/DMSO reduziu de forma drástica o nível de MDA (1,3-dicarbonila) em ratos submetidos à isquemia/reperfusão testicular (GUIMARÃES, 2005), bem como apresentou efeitos protetores nas lesões hepáticas induzidas por paracetamol (SOUZA; RAO; SILVEIRA, 1998), tetracloreto de carbono (SOUZA; RAO; SILVEIRA, 1997) e aflotoxina B₁ (SOUZA; TOMÉ; RAO, 1999). E apesar da TRT não ter mostrado redução significativa de MDA hepático (FIGURAS 16, 17 e 18) nem do MDA no sangue (FIGURAS 22, 23 e 24), houve frenagem da regeneração hepática e queda da glutatona no fígado (significativa em T2).

O DMSO, um subproduto da indústria da madeira, tem se apresentado, ao longo das últimas cinco ou seis décadas, entre outras propriedades, como um antiinflamatório (LOCKIE; NORCROSS, 1967; SHIRLEY *et al.*, 1978; SANTOS; TIPPING, 1994), analgésico tópico (EVANS *et al.*, 1993), atenuante dos efeitos do extravasamento de quimioterápicos antineoplásicos (LAWRENCE; GOODNIGHT, 1983; ALBERTS; DORR, 1991; LUBREDO *et al.*, 1992), protetor hepático das lesões causadas por tetracloreto de carbono (WONG; OOI; WONG, 2004), protetor renal da injúria por sais de mercúrio (JO *et al.*, 2004), inibidor de metástases (SALIM, 1992) e antioxidante (PANGANAMALA *et al.*, 1976; ITOH; GUTH, 1985; SALIM, 1992). Aqui, o DMSO a 3% se mostra com comportamento inibidor do fenômeno da regeneração

hepática pós-HP em ratos, diferente de G2 e de G6 e não diferente de G3 e G4. A FIGURA 12 exibe G5 com evolução frenada em comparação com G6 e a FIGURA 11 mostra G5 com comportamento G1-símile. Tais resultados sugerem que DMSO funcionou, na regeneração hepática, como um antioxidante, apesar dos resultados brancos das variações de TBARS no sangue em todos os tempos T1, T2 e T3 (FIGURAS 22, 23 e 24) e no fígado nos tempos T1 e T2 (FIGURAS 16 e 17) mas com exibição de queda significativa de GSH no fígado nos tempos T2 e T3 (FIGURAS 14 e 15) e no sangue idem, em T2 e T3 (FIGURAS 20 e 21). O dimetilsulfóxido, utilizado aqui também como diluente da TRT, pode ter contribuído para o efeito inibidor da regeneração já observado pela solução TRT/DMSO (grupo G4).

Estudos epidemiológicos têm mostrado que o consumo de óleo de peixe, rico em PUFA ω -3, reduz o risco de doença cardiovascular em humanos (BROWN; HU, 2001). Este efeito do óleo de peixe resulta em parte da inibição de lipogênese e estimulação da oxidação de ácidos graxos no fígado (FANG *et al.*, 2002) e, no entanto, tal como os outros PUFA, o PUFA ω -3 pode ser facilmente peroxidado formando hidroperóxidos, o que aumentaria deste arte o estresse oxidativo. Esclarecendo este aparente paradoxo sobre o óleo de peixe, as pesquisas têm mostrado que, ao contrário dos PUFA ω -6, os ω -3 **inibem** a geração de radicais livres (WU; MEININGER, 2002; TAKAHASHI *et al.*, 2002), funcionando assim como um antioxidante, corroborando com estudos clínicos que atestam que pacientes que receberam dietas ricas em óleo de peixe apresentaram diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio (MAGARO *et al.*, 1992; BARBOSA *et al.*, 2003) e uma menor produção de superóxido em monócitos de humanos que receberam EPA e DHA na dieta (FISCHER *et al.*, 1990). Pesquisas experimentais utilizando coelhos recém-nascidos também confirmam que dietas ricas em ômega-3 resultaram em uma menor produção de superóxido por macrófagos (D'AMBOLA *et al.*, 1991). No que se refere à regeneração hepática, TRT e DMSO, reconhecidamente antioxidantes, se comportaram de forma similar à ω -3, de conformidade com o que sugere os resultados obtidos e já anteriormente discutidos e, além disto, aqui, a pesquisa aponta que o aporte de ω -3 faz o GSH hepático cair significativamente ($p < 0,01$) nos tempos T2 e T3 (FIGURAS 14 e 15), sugerindo que ω -3 exerceu função de “diminuidor” de radicais livres, isto é, de um antioxidante.

Por outro lado, apesar da existência de resultados controversos e contraditórios na literatura (CHEESEMAN *et al.*, 1986; HOLECEK, 1992; HORTELANO *et al.*,1995; AGUILAR-DELFIN *et al.*,1996; HOLECEK, 1999; RONCO *et al.*,2002; KURIR *et al.*, 2004), várias pesquisas atestam a importância da peroxidação lipídica, e portanto, do estresse oxidativo, no processo da regeneração hepática (CARNOVALE *et al.*,2000; OK *et al.*, 2003; TREJO-SOLIS *et al.*,2003). Tais estudos mostram que a gênese ou a formação de radicais livres é um dos muitos fatores importantes para que a regeneração ocorra ou se desenvolva de modo natural pelo organismo (NAKATANI *et al.*, 1997; KURIR *et al.*, 2004). Além do mais, o aporte de antioxidantes interfere com a regeneração hepática (NOORDEN, 1995; NAKATANI *et al.*, 1997). Por exemplo, a administração de vitamina E, um já estabelecido antioxidante (BURTON & TRABER, 1990; IBRAHIM *et al.*,1997), a ratos submetidos à hepatectomia parcial, **inibe** a regeneração hepática (TREJO-SOLIS *et al.*, 2003). Mais: a oferta de GSH exógena, potente antioxidante, influi negativamente sobre a regeneração hepática (HOLECEK *et al.*, 2000). E a presente pesquisa sugere, de forma estatisticamente significativa, que ω -3 se comporta de modo idêntico aos reconhecidos antioxidantes TRT (RAO *et al.*,1994; SOUZA *et al.*,1997; 1999) e DMSO (BRUCK *et al.*, 2001; KOKSAL *et al.*, 2003) Ou seja: em referência à regeneração hepática, de conformidade com os resultados do presente estudo, ω -3 atua como antioxidante e, como tal, acaba por inibir o fenômeno regeneração. Além disto, utilizando os resultados desta pesquisa (o ω -3 inibe a regeneração hepática e antioxidantes possuem a propriedade de frear o processo regenerativo do fígado) fornece-se suporte, via regeneração hepática em ratos, às pesquisas que indicam o ômega-3 como frenador do estresse oxidativo (FISHER *et al.*, 1990; MAGARO *et al.*, 1990; D'AMBOLA *et al.*, 1991; AZEVEDO *et al.*, 2002).

O ω -6, ao contrário, aumenta o estresse oxidativo (WU; MEININGER, 2002; TAKAHASHI *et al.*, 2002) e, como consequência, não inibe a regeneração hepática, na verdade a incentiva (OK *et al.*, 2003) o que está de conformidade com os achados desta pesquisa já que G6 e G2 se apresentam com comportamentos que não diferem significativamente no que se refere à evolução ponderal do fígado residual pós-HP (TABELA 02, G1xG2, G1xG6 e G2xG6), e o TBARS no fígado, em G6, aumentou significativamente ($p < 0,01$) nos tempos T1 e T2 (FIGURAS 16 e 17). Ou seja: ω -6 aumenta a peroxidação lipídica. Além do mais, o GSH no fígado

aumentou significativamente no grupo G2 (HP+salina) em todos os tempos T1, T2 e T3 (FIGURAS 13, 14 e 15) com $p < 0,01$. Ou seja: a RH fez aumentar (de modo significativo) o GSH hepático, fato que provavelmente traduza uma tentativa de maior proteção ao estresse oxidativo causado pelo fenômeno da regeneração pois a hepatectomia parcial *per se* está implicada em uma maior formação de radicais livres (KURIR *et al.*, 2004), uma vez que vários investigadores já têm fortemente sugerido, por trabalhos com mensurações de MDA em mitocôndrias hepáticas, uma produção aumentada de radicais livres de oxigênio após hepatectomia parcial (GUERRIERI *et al.*, 1999; HERNANDEZ-MUÑOZ *et al.*, 2003), apesar dos resultados deste trabalho - que não mostram alterações significativas do TBARS em G2 em quaisquer dos tempos, tanto no sangue como no fígado (FIGURAS 16, 17 e 18). Resultado semelhante ocorreu no sangue: o GSH em G2 foi significativamente maior (em relação ao controle G1) nos tempos T1 e T2 (FIGURAS 19 e 20), mas já não apresentou diferença no tempo T3: provavelmente um reflexo de uma regeneração hepática completada ou, pelo menos, em estágios finais.

Os comportamentos divergentes do ω -3 e do ω -6 (respectivamente G3 e G6) e suas relações com a regeneração hepática e o estresse oxidativo pode ser resumido em: enquanto ω -3 freia o fenômeno de regeneração e se apresenta como um antioxidante, o ω -6 não apresenta propriedade frenadora da regeneração e funciona como pró-oxidante.

Pesquisas epidemiológicas com populações de esquimós (KROMANN; GREEN, 1980), bem como investigações clínicas com nutrição (WU; MEYDANI, 1998; HARBIDE, 1998) e estudos laboratoriais envolvendo citocinas e eicosanóides (ENDRES *et al.*, 1989; ENGSTROM *et al.*, 1996) apontam que os PUFA ω -6 exibem características pró-inflamatórias, enquanto que os ω -3 se mostram com atividade anti-inflamatória (AZEVEDO *et al.*, 2002), endossando os achados acima referidos sobre PUFA e estresse oxidativo, com conseqüente reflexo divergente na regeneração hepática.

O GSH hepático tem queda significativa ($p < 0,01$) nos grupos G3 (HP+ ω -3), G4 (HP+TRT) e G5(HP+DMSO) no tempo T2 (FIGURA 14), o que não ocorreu no tempo T1 (FIGURA 13). Ocorre que no tempo T1, 36h após a HP, os aportes dos antioxidantes ω -3, TRT e DMSO só tinham acontecido duas vezes (duas doses diárias) e, portanto, provavelmente suas presenças ainda não se faziam sentir. Mas

em T2, sete dias após a HP, as dosagens diárias destes antioxidantes fizeram GSH “menos necessários”. No tempo T3, a continuar com a mesma linha de raciocínio, o GSH ainda se mostrou significativamente baixo ($p < 0,01$) em G3 e em G5, mas não em G4 (FIGURA 15), deixando a sugestão de que ω -3 e DMSO exerceram ação antioxidante por mais tempo que a TRT. Via de regra, as células reagem ao estresse oxidativo com um aumento em seu conteúdo de glutathiona como parte de sua resposta adaptativa à potencial lesão oxidativa (GUIMARÃES, 2005). Na verdade, as pesquisas indicam que GSH tem se mostrado com tênues alterações, quando existem, durante as regenerações hepáticas (ROSI *et al.*, 1981; ROBERTS *et al.*, 1983). Cabe ressaltar, no entanto, que existem resultados conflitantes mas estudos recentes, *in vitro*, por exemplo, mostram aumento nos níveis de GSH em resposta ao estresse oxidativo, bem como uma ação inibitória do DMSO impedindo tal aumento (KUROZUMI *et al.*, 2005).

O aumento significativo ($p < 0,01$) de TBARS hepático em T1 e T2 (FIGURAS 16 e 17), bem como, de modo semelhante, no sangue (FIGURAS 22 e 23) nos tempos T1 ($p < 0,05$) e T2 ($p < 0,01$), exibe a propriedade pró-oxidante do ômega-6 e a ausência de tais alterações em T3 sugere que o fenômeno regenerativo já terminara ou se encontrava em estágios finais.

No que se refere às neoplasias malignas, exemplo de acentuada proliferação celular como no fenômeno de regeneração hepática mas desta essencialmente diferente, pesquisas indicam que PUFA ω -6 induz maior formação de proteína implicada no desenvolvimento de neoplasia hepática (GHOSHAL *et al.*, 2000). A incidência de carcinomas agressivos parece ser mais elevada quanto maior for o consumo de PUFA ω -6 (FALCONER *et al.*, 1994) e foi observada uma diminuição na proliferação de células tumorais no cólon de ratos que ingeriram óleo de peixe (ômega-3) em comparação com óleo de milho (ômega-6) (WOUTERSEN *et al.*, 1999). Os PUFA ω -3 atuam como supressores sobre as células neoplásicas, enquanto os PUFA ω -6 estimulam o processo da carcinogênese (FRITSCHÉ & JOHNSTON, 1990; RAO *et al.*, 1996; ROSE, 1997). Em outras palavras, os estudos apontam que o consumo ou a administração de dietas ricas em PUFA ω -6 geralmente induzem ou favorecem o desenvolvimento tumoral (proliferação celular), enquanto dietas baseadas em PUFA ω -3 têm efeito inibitório (LIMA *et al.*, 2002). Tais resultados são compatíveis com os achados nesta pesquisa, no que se refere à

proliferação celular – a hiperplasia compensatória do processo regenerativo do fígado: ω -3 freia, ω -6 não.

Em relação às funções hepáticas durante o processo de regeneração e apesar do estresse oxidativo, a glicemia se mostrou significativamente aumentada ($p < 0,01$) nos tempos T2 e T3 (FIGURAS 26 e 27) no grupo hepatectomizado parcialmente G2 em comparação com o grupo controle G1. Nas hepatectomias parciais, como bem atestam as pesquisas, a concentração de insulina plasmática apresenta acentuada diminuição (BUCHER; SWAFFIELD, 1975; MICHALOPOULOS; DeFRANCES, 1997) enquanto o nível de glucagon aumenta (BUCHER *et al.*, 1978; PETENUSCI *et al.*, 1983), o que provavelmente faz parte integrante da resposta homeostática pela qual as concentrações de glicose sangüíneas são mantidas em equilíbrio fisiológico durante as regenerações (MICHALOPOULOS; DeFRANCES, 1997). Nos quatro grupos testes, a glicemia mostrou significativa diminuição em T2 ($p < 0,01$) (FIGURA 26) e em T3 ($p < 0,01$ para G3, G5 e G6 e $p < 0,05$ em G4) (FIGURA 27), e mesmo em T1 já apresentara queda significativa nos grupos G4 e G6 (FIGURA 25). Estas quedas glicêmicas nos grupos G3 e G6, ressaltam a ação dos lipídios no processo secretório da insulina. Pesquisas atestam que o processo de secreção de insulina, inicialmente descrito como dependente de forma essencial e praticamente única pelo estímulo da glicose, é significativamente modulado pela interação do metabolismo da glicose e dos lipídios (MARTINS; CARPINELLI, 2002). De fato, quando níveis elevados de ácidos graxos livres circulantes em ratos em jejum por aproximadamente um dia são agudamente diminuídos por infusão de um agente lipolítico (ácido nicotínico, por exemplo), estímulo subsequente da secreção de insulina por glicose é completamente inibido, mas torna-se normal quando a concentração de ácidos graxos livres é mantida alta por co-infusão de uma emulsão lipídica com heparina (STEIN *et al.*, 1996; *Idem*, 1997). Pesquisas clínicas mostram resultados semelhantes em humanos em jejum por dois dias (DOBBINS *et al.*, 1998) e investigações experimentais atestam que a composição da gordura na dieta influencia diretamente a secreção de insulina estimulada por glicose (SAKO; GRILL, 1990; DOBBINS *et al.*, 2002) Em ratos alimentados, a secreção de insulina estimulada pela glicose é normal, vez que já se encontra baixo o nível de AG livres circulantes (STEIN *et al.*, 1996) mas uma elevação artificial da concentração de AG livres circulantes causa um dramático aumento na secreção, quando do estímulo por

glicose (DOBBINS *et al.*, 1998) e, além disto, a potência insulíntrica dos ácidos graxos tem correlação direta com o tamanho da cadeia e o grau de saturação (STEIN *et al.*, 1997). Aqui, portanto, a própria alimentação natural do rato com a infusão experimental diária de PUFA ω -3 ou ω -6 provavelmente levou a uma maior secreção de insulina e, como conseqüência, uma queda na glicemia. No que diz respeito às diminuições significativas da glicemia nos grupos G4 e G5, as drogas testes, no caso respectivamente ternatina e dimetilsulfóxido, na qualidade de antioxidantes já estabelecidos (SOUZA *et al.*, 1997; KOKSAL *et al.*, 2003) possuem a capacidade de melhorar a ação da insulina, provavelmente, em parte, pela proteção das células β produtoras de insulina das agressões dos radicais livres (PAOLISSO *et al.*, 1993; BARBAGALLO *et al.*, 1999; FACCHINI *et al.*, 2000), o que acaba resultando em uma glicemia mais baixa. Cabe notar, *en passant*, que o ω -3, com características antioxidantes aqui demonstrado, goza também desta propriedade e, talvez por isto, portador de dois fatores que fazem baixar a glicemia, tenha exibido no tempo T2, a maior queda glicêmica em média (FIGURA 26).

A bilirrubinemia não apresentou qualquer alteração significativa no grupo hepatectomizado G2 em relação ao grupo controle G1, em todos os tempos estudados (FIGURAS 28, 29 e 30). Mesmo com o aporte de TRT, DMSO e dos PUFA ω -3 e ω -6, nenhuma mudança significativa nas concentrações de bilirrubina total sangüínea foi detectada em quaisquer dos tempos (FIGURAS 28, 29 e 30). Estes fatos estão concordantes com a literatura vigente: na regeneração hepática pós-HP praticamente todas as funções necessárias à homeostase orgânica permanecem preservadas (MICHALOPOULOS, 1990; ANDERSON *et al.*, 1990; KIRIMLIOGLU *et al.*, 2006). A capacidade antioxidante dos tecidos e órgãos não é uniforme: vários modelos experimentais apontam que o fígado é o órgão de maior capacidade antioxidativa, seguido pelo sangue, coração e músculo (Di MEO *et al.*, 1996). Em referência à TGP sangüínea, a hepatectomia (grupo G2) a fez subir significativamente nos tempos T1 ($p < 0,05$) e em T3 ($p < 0,01$) (FIGURAS 31, 32 e 33). O esperado é que esta transaminase aumentasse, vez que ela é uma medida da agressão hepática que, aqui, está representada pela HP, e as concentrações de TGP nos grupos testes, com diminuição significativa ($p < 0,01$) no tempo T3, em relação à G2 (que teve um aumento significativo em relação à G1), apenas mostra que em todos eles a TGP fundamentalmente apresentou uma tendência ao retorno

dos níveis de concentrações do grupo controle G1 (FIGURA 33). Na presente investigação, exceto por algumas exceções temporais que posteriormente se equilibraram, as funções estudadas TGP, BT e Gli, se mantiveram em concentrações que não levam à perturbações orgânicas, mesmo sob o aporte das drogas TRT, DMSO e dos PUFA ω -3 e ω -6, resultados concordantes com a literatura onde os testes de função hepática não apresentam alterações significativas seja com o aporte de óleo de peixe, de vitamina E ou do ácido eicosapentanóico (EPA) (KIRIMLIOGLU *et al.*, 2006). Além do mais, no que diz respeito à TGP, significativo dano hepático pode estar presente com níveis de transaminases normais (REINTGEN; SABISTON, JR., 1987), exemplo clássico do Princípio de Lâennec (ausência de prova não é prova de ausência).

A regeneração hepática é um fenômeno complexo. Muitos órgãos exibem crescimento após injúria, geralmente por mudanças hipertróficas sem aumento expressivo da população celular. O fígado é único na sua habilidade em apresentar um fenômeno essencialmente hiperplásico, com recomposição de células e tecidos (STEER, 1995). Por outro lado, desde a descoberta do oxigênio por Antoine Laurent Lavoisier no início do século XVIII, a necessidade de controlar o oxigênio tem sido reconhecida (KOHEN; NISKA, 2002). Priestley, no último quarto daquele mesmo século, já alertava sobre a toxicidade da molécula de oxigênio para o organismo humano, e comparava seu efeito no corpo à queima de uma vela: vez que uma vela queima mais rápido com oxigênio que com ar, o corpo mais rapidamente se exaure neste “puro tipo de ar” (PRIESTLEY, 1775). Atualmente, o oxigênio é considerado tóxico à bactérias, plantas, células eucarióticas e humanos (KOHEN; NISKA, 2002). É uma molécula intrigante, desempenhando papéis aparentemente contraditórios: requerida por células procarióticas e eucarióticas para a produção de energia, freqüentemente via cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias eucarióticas, se mostra, ao mesmo tempo, como tóxica e formando radicais livres que, em um lado da moeda, possuem efeitos deletérios e participam na patogênese de várias doenças, enquanto que na outra face, são responsáveis pela morte de patógenos quando gerados por macrófagos ativados ou por outros fagócitos do sistema imune (FANG; YANG; WU, 2002). Apesar do enorme e rápido progresso da química e da biologia dos radicais livres, já que estudos científicos envolvendo-os como constituintes fundamentais em processos lesivos às células só aparecem na segunda metade do século passado (HARMAN, 1956; KOHEN;

NISKA, 2002), a investigação do estresse oxidativo na regeneração hepática é bem mais recente e ainda tem resultados escassos. A peroxidação lipídica induzida pela hepatectomia parcial provavelmente tem papel neste processo de resposta hiperplásica compensatória (KURIR *et al.*, 2004) e, como conseqüência, a pesquisa dos antioxidantes na RH se impõe. A regeneração hepática se comporta tal qual um sistema homeostático, onde os fatores inibidores e estimuladores da replicação dos hepatócitos estão em equilíbrio de tal forma que há uma mínima e sutil duplicação celular. Mas, em resposta a uma situação de agressão, os fatores estimulantes são, por um mecanismo de gatilho, induzidos a aumentar, pesando a balança para a proliferação celular. Tal proliferação, por si mesma, provavelmente induz a liberação de fatores que são inibidores e que, ao atingir um determinado volume/concentração, já são tantos os fatores frenadores, que o equilíbrio é novamente atingido e o processo regenerativo estaciona. Os resultados da presente pesquisa fornecem subsídios para a hipótese que um destes fatores é o estresse oxidativo, mas o preciso papel que a peroxidação lipídica desempenha na regeneração hepática é ainda desconhecido (RONCO *et al.*, 2002; KIRIMLIOGLU *et al.*, 2006).

6 CONCLUSÃO

A ternatina, o dimetilsulfóxido e o PUFA ω -3 frenaram o processo da regeneração hepática pós-HP em ratos Wistar machos jovens, provavelmente via inibição do estresse oxidativo.

O PUFA ω -6 induziu elevação nas concentrações de TBARS, aumentando a peroxidação lipídica tanto no sangue como no fígado, aumentando assim o estresse oxidativo, e não modificou a regeneração pós-HP em ratos Wistar machos jovens.

7 REFERÊNCIAS

ABDALLA, D.S.P. Antioxidantes: Conceitos Básicos e Perspectivas Terapêuticas. **Ars Cvrandi**, v.6, p. 141-64, 1993.

AGUILAR-DELFIN, I.; LÓPEZ-BARRERA, F.; HERNÁNDEZ-MUÑOZ, R. Selective Enhancement of Lipid Peroxidation in Plasma Membrana in Two Experimental Models of Liver Regeneration: Partial Hepatectomy and Acute CCl₄ administration. **Hepatol.**, v.24, p. 657-62, 1996.

ALBERTS, D.S.; DORR, R.T. Case Report: Topical DMSO for Mitomycin C-Induced Skin Ulceration. **Oncol. Nurs. Forum**, v.18, p. 693-5, 1991.

ALEMAN, V.; HANDLER, P. Dihydrorotate Dehydrogenase. **J. Biol. Chem.**, v. 242, p. 40-87, 1967.

ALISON, M.R. Regulation of Hepatic Growth. **Physiol. Rev.**, v. 66, p.499-541, 1986.

ALLINGER, N.L.; CAVA, M.P.; JONGH, D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. Grupos Funcionais que Contêm Oxigênio Ligado Duplamente a um Átomo de Carbono: O Grupo Carbonila. In: **Química Orgânica** – Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 166-71, 1978.

ANDERSON, W.R.; ZIEVE, L.; LINDBLAD, S. Ultrastructural Study of Hepatic Regeneration following one-lobe, two-lobes, and Subtotal Hepatectomy in the Rat. **Exp. Pathol.**, v.38, p. 61-72, 1990.

ARON, H. Uber den Nahrwert. **Biochem. Z**, v. 92, p. 211-33, 1918.

ASHWOOD-SMITH, M.J. Current Concepts Concerning Radioprotective and Cryoprotective Properties of Dimethyl Sulfoxide in Cellular Systems. **Ann. Acad. Sci.**, v.141, p. 41-62, 1967.

AZEVEDO, R.B.; SILVA, L.P.; LEMOS, A.P.C.; MIYASAKA, C.K.; LACAVAL, Z.G.M. Controle da Resposta Inflamatória por Ácidos Graxos. In: Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. - **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed. Manole – São Paulo, p. 379-91, 2002.

BACCANARI, D.P. Coupled Oxidation of NADPH with Thiols at Neutral pH. **Arch. Biochem. Biophys.**, v.191, p. 351-7, 1978.

BALLOU, D.; PALMER, G.; MASSEY, V. Direct Demonstration of Superoxide Anion Production During the Oxidation of Reduced Flavin and Its Catalytic Decomposition by Erythrocyte. **Biochem. Biophys. Res. Commun**, v.36, p. 898- 904, 1969.

BANNISTER, J.V.; BANNISTER, W.H.; ROTILS, G. Aspects of the Structure, Function and Applications of Superoxide Dismutase.

CRC Crit. Rev. Biochem., v.22, p.110-180, 1987.

BARBAGALLO, M.; DOMINGUEZ, L.J.; TAGLIAMONTE, M.R.; RESNICK, L.M.; PAOLISSO, G. Effects of Vitamin E and Glutathione on Glucose Metabolism **Hyperten.**, v.34, p. 1002-6, 1999.

BARBOSA, D.S.; CECCHINI, R.; KADRI, M.Z.; RODRIGUEZ, M.A.M.; BURINI, R.C.; DICHI, I. Decreased Oxidative Stress in Patients with Ulcerative Colitis Supplemented with Fish Oil ω -3 Fatty Acids. **Nutrition**, v.19, p. 837-42, 2003.

BARTOSIKOVA, L.; NECAS, J.; SUCHY, V.; KUBINOVA, R.; VESELA, D.; BENES, J. Antioxidative Effects of Morine in Ischemia-Reperfusion of Kidneys in the Laboratory Rat. **Acta Vet. BRNO**, v.72, p. 87-94, 2003.

BELLÓ-KLEIN, A. Dano Oxidativo e Regulação Biológica pelos Radicais Livres. In: Marroni, N.P. (Org.) – **Estresse Oxidativo e Anti-Oxidantes**. Ed. ULBRA- Canoas, p.15-9, 2002.

BENZIE, I.F.F. Lipid Peroxidation: A Review of Causes, Consequences, Measurements and Dietary Influences. **Int. J. Food Sci. Nut.**, v.47, p. 233-61, 1996.

BERSTRÖM, S. Prostaglandins From Bedside Observation to a Family of Drugs. **Progr. Lipid Res.**, v.20, p. 7-12, 1981.

BERKNER, L.V.; MARSHALL, L.C. The History of Oxygenic Concentration in The Earth's Atmosphere. **Faraday Discuss Chem. Soc.**, v.37, p. 122-41, 1964.

BIELSKI, B.H.; GEBIEKI, J.M. Application of Radiation Chemistry to Biology. In: Pryor, W.A. (ed.) – **Free Radicals in Biology**, v.3, Academic Press. NYC, 1977.

BILLING, B.H. **The formation and Excretion of Bile Pigments in the Liver**. Internat Mon Path, v.13. Williams & Wilkins Co. – Baltimore, 1972.

BILLING, B.H.; JANSEN, F.H. Enigma of Bilirubin Conjugation. **Gastroenterol.**, v.61, p. 258-60, 1971.

BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; PANTE, M.L.; GARCIA, R.F.; MACEDO, V.L.; MORAES, T.H.C.; BOELL, P. Hormônio do Crescimento na Regeneração Hepática em Ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 27, p. 117-20, 2000.

BLAZSÓ, G.; GÁBOR, M. Oedema – Inhibiting Effects of Procyonidin. **Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.**, v.56, p. 235-40, 1980.

BONORDEM, W.R.; PARIZA, M.W. Antioxidant Nutrients and Protection From Free Radicals. In: Kotsonis, F.N.; Mackey, M.; Hjelle, J.(eds.) **Nutritional Toxicology**. Raven Press. NYC, 1994.

BOVERIS, A.; CADENAS, E. Mitochondrial Production of Superoxide Anions and Its Relationship to the Antimycin Insensitive Respiration. **FEBS Lett.**, v.54, p.311- 314, 1975.

BOWLER, C.; VAN MONTAGNE, M.; INZÉ, D. Superoxide Dismutase and Stress Tolerance. **Ann. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.**, v.43, p.83-116, 1992.

BRADLEY, D.E.; MIN, D.B. Singlet Oxygen Oxidation of Foods. **Cat. Rev. Food Sci. Nutri.**, v.31, p. 211-36, 1992.

BRAGA, R. **Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará.** Centro de Divulgação Universitária – Fortaleza, 1960.

BRENNER, R.R. Biosynthesis and Interconversion of Essential Fatty Acids. In: Willis, A.L. **Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and Related Lipids** (v.I) Chemical and Biochemical Aspects, part A – Florida, USA – CRC Press, p.99-117, 1987.

BROWN, A.A.; HU, F.B. Dietary Modulation of Endothelial Function: Implications for Cardiovascular Diseases. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.73, n. 4, p.673-86, 2001.

BRUCK, R.; SHIRIN, H.; AEED, H.; MATAS, Z.; HOCHMAN, A.; PINES, M.; AVNI, Y. Prevention of Hepatic Cirrhosis in Rats by Hydroxyl Radical Scavengers. **J. Hepatol.**, v. 35, p. 457-64, 2001.

BUCHER, N.R.L.; SWAFFIELD, M.N. Regulation of Hepatic Regeneration in Rats by Synergistic Action of Insulin and Glucagon. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, v. 72, p. 1157-60, 1975.

BUCHER, N.R.L.; PATEL, U.; COHEN, S. Hormonal Factors Concerned with Liver Regeneration. In: Porter, R. & Whelan, J. – **Hepatotropic Factors** – CIBA Foundation Symposium 55, Elsevier – Amsterdam, 1978.

BUCHER, N.L.R.; SWAFFIELD, M.N.; DI TROIA, J.F. Influence of Age upon Incorporation of thymidine-2-C¹⁴ into DNA of Regenerating Rat Liver. **Cancer Res.**, v.24, p. 509-12, 1964.

BUDD, G. **On the Diseases of the Liver.** Lea & Blanchard - Philadelphia, 1846.

BULFINCH, T. **O Livro de Ouro da Mitologia.** Ediouro Publ. S.A.- Rio de Janeiro, 2001.

BURR, G.O.; BURR, M.M. A New Deficiency Disease Produced by the Rigid Exclusion of Fat from the Diet. **J. Biol. Chem.**, v.32, p. 345 – 67, 1929.

BURR, G.O.; BURR, M.M. On the Nature and Role of the Effect of the Fatty Acids Essential in Nutrition. **J. Biol. Chem.**, v.86, p. 587-621, 1930.

BURTON, G.W.; TRABER, M.G. Vitamin E: Antioxidant Activity, Biokinetics, and Bioavailability. **Ann. Rev. Nutr.**, v.10, p. 357-82, 1990.

CADENAS, E. Biochemistry of Oxygen Toxicity. **Ann. Rev. Biochem.**, v.58, p. 79-110, 1989

CARNOVALE, C.E.; SCAPINI, C.; ALVAREZ, M.L.; FAVRE, C.; MONTI, J.; CARRILLO, M.C. Nitric Oxide Release and Enhancement of Lipid Peroxidation in Regenerating Rat Liver. **J. Hepatol.**, v. 32, p. 798-804, 2000.

CHAIB, E. Bases Fisiopatológicas Para o Transplante de Fígado Parcial (Volume Reduzido). In: Younes, R.N. & Birolini, D. **Bases Fisiopatológicas da Cirurgia**. Lemar- São Paulo, p. 337-42, 1999.

CHANCE, B.; WILLIAMS, G.R. The Respiratory Chain and Oxidative Phosphorylation. **Adv. Enzymol.**, v.17, p. 65-134, 1956.

CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERS, A. Hydroperoxide Metabolism in Mammalian Organs. **Physiol. Rev.**, v.59, n.3, p. 527-605, 1979.

CHEESEMAN, K.H.; COLLINS, M.; MADDIX, S.; MILIA, A.; PROUDFOOT, K.; SLATER, T.F.; BURTON, G.W.; WEBB, A; INGOLD, K.U Lipid Peroxidation in Regenerating Rat Liver. **FEBS Lett.**, v.209, n.2, p.191-6, 1986.

CHIGNELL, C. F. Spin Labeling in Pharmacology. In: Berliner, L.J. (ed.) **Spin Labeling**. Academic Press – NYC, 1979.

CHIRICO, S. High Performance Liquid Chromatography-Based Thiobarbituric Acid Tests. **Meth. Enzymol.**, v.233, p.314-18, 1994.

CHOLBI, M.R.; PAYÁ, M.; ALCARAZ, M.J. Inhibitory Effects of Phenolic Compounds on CCl₄-Induced Microsomal Lipid Peroxidation. **Experientia**, v.47, p. 195-7, 1991.

CIECIERSKI, R.; WISNIEWSKI, M.; PACZEK, L. Liver Regeneration. **Pol. Merk Lek.**, v.18, n.106, p. 473-7, 2005.

COLUMBANO, A.; SHINOZUKA, H. Liver Regeneration versus Direct Hyperplasia. **FASEB J.**, v.10, p. 1118 – 28, 1996.

CONOVER, T.E. Influence of Nonionic Organic Solutes on Various Reactions of Energy Conservation and Utilization. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 243, p. 24-37, 1975.

COTELLE, N.; BERNIER, J.L.; HENICHART, J.P.; CATTEAU, J.P.; GAYDOU, E.; WALLET, J.C. Scavenger and Antioxidant Properties of Ten Synthetic Flavonoids. **Free Rad. Biol. Med.**, v.13, n.3, p. 211-9, 1992.

COURT, F.G.; WEMYSS-HOLDEN, S.A.; DENNISON, A.R.; MADDERN, G.J. The Mystery of Liver Regeneration. **Br. J. Surg.**, v. 89, n.9, p. 1089-95, 2002.

CRAWFORD, M.A.; BLOOM, M.; BROADHURST, C.L.; SCHMIDT, W.F. Evidence for the Unique Function of Docosahexaenoic Acid During the Evolution of the Modern Hominid Brain. **Lipids**, v.35, p.S39-S47, 1999.

CURTI, C.; UYEMURA, S.A. Estudos da Fosforilação Oxidativa. In: CASTRO e SILVA JR., O.; ZUCOLOTO, S.; BEER JR.,A. (Eds) **Modelos Experimentais de Pesquisa em Cirurgia**. Robe Editorial – São Paulo, p. 149-58, 1998.

D'AMBOLA, J.B.; AERBERHARD, E.E.; TRANG, N.; GAFFAR, S.; BARRETT, C.T.; SHERMAN, M.P. Effect of Dietary n-3 and n-6 fatty acids on *in vivo* Pulmonary Bacterial Clearance by Neonatal Rabbits. **J. Nutr.**, v.121, p.1262-9, 1991.

DeBONO, D.P. Free Radicals and Antioxidants in Vascular Biology: The Roles of Reaction Kinetics, Environment and Substrate Turnover. **Q. J. Med.**, v.87, p. 445-53, 1994.

Del MAESTRO, R.F. An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. **Acta Physiol. Scand.** (Suppl), v. 492, p. 153-168, 1980.

Del MAESTRO, R.; THAW, H.H.; BJORK, J.; PLANKER, M.; ARFORS, K.E. Free Radicals as Mediators of Tissue Injury. **Acta Physiol. Scand.** (Suppl), v. 492, p. 91-119, 1980.

DENKO, C.W.; GOODMAN, R.M.; MILLER, R.; DONOVAN, T. Distribution of Dimethylsulfoxide-35S in the Rat. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.141, p. 77-84, 1967.

DiGIUSEPPI, J.; FRIDOVICH, I. The Toxicology of Molecular Oxygen. **CRC Crit. Rev. Toxicol.**, v.12, p. 315-342, 1984.

Di MEO, S.; VENDITT, P.; De LEO, T. Tissue Protection Against Oxidative Stress. **Experientia**, v. 52, n.8, p. 786-94, 1996.

DIONISI, O.; GALEOTTI, T. ; TERRANOVA, T.; AZZI, A. Superoxide Radicals and Hydrogen Peroxide Formation in Normal And Neoplastic Tissue. **Biochim. Biophys. Acta**, v.403, n.2, p. 292-300, 1975.

DOBBINS, R.L.; CHESTER, M.W.; STEVENSON, B.E.; DANIELS, M.B.; STEIN, D.T.; McGARRY, J.D. A Fatty Acid-dependent Step is Critically Important for Both Glucose and Non-Glucose-Stimulated Insulin Secretion. **J. Clin. Invest.**, v.101, p. 2370-6, 1998.

DOBBINS, R.L.; SZCZEPANIAK, L.S.; MYHILL, J.; TAMURA, Y.; UCHINO, H.; GIACCA, A.; McGARRY, J.D. The Composition of Dietary Fat Directly Influences Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Rats.. **Diabetes**, v.51, p.1825-33, 2002.

DORMANDY, T.L. Biological Rancidification. **Lancet**, v.2, p. 684-688, 1969.

DOROSHOW, J.; HOCHSTEIN, P. Redox Cycling and the Mechanism of Action of Antibiotics in Neoplastic Diseases. In: Doroshow, J. (ed.) **Pathology of Oxygen**. Academic Press – NYC, 1982.

EDWARDS, J.L.; KOCH, A. Parenchymal and Littoral Cell Proliferation During Liver Regeneration. **Lab. Invest.**, v.13, p.32-43, 1964.

ELLMAN, G.L.; COURTNEY, K.D.; ANDRES Jr., V.; FEATHERSTONE, R.M. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. **Biochem. Pharmacol.**, v. 7, p. 88-95, 1961.

ELSTNER, E.F. Oxygen Activation and Oxygen Toxicity. **Ann. Rev. Plant Physiol.**, v.33, p. 73-96, 1982.

ENDRES, S.; GHORBANI, R.; KELLEY, V.E.; GEORGILIS, K.; LONNEMANN, G.; MEER, J.W.M. van der; CANNON, J.G.; ROGERS, T.S.; KLEMPNER, M.S.; WEBER, P.C.; SCHAEFER, E.J.; WOLFF, S.M.; DINARELLO, C.A. The Effect of Dietary Supplementation with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Synthesis of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor by Mononuclear Cells. **N. Eng. J. Med.**, v.320, n.5, p. 265-71, 1989.

ENGSTROM, K.; LUOSTARINEN, R.; SALDEEN, T. Whole Blood Production of Thromboxane, Prostacyclin, and Leukotriene B₄ after Dietary Fish Oil Supplementation in Man: Effect of Vitamin E. **Prostagl. Leuk. Essent. Fatty Acids**, v.54, p. 419-25, 1996.

EVANS, M.S.; REID, K.H.; SHARP, J.B. Dimethyl Sulfoxide (DMSO) Blocks Conduction in Peripheral Nerve C Fibers: A Possible Mechanism of Analgesia. **Neurosci. Lett.**, v.150, p.145-8, 1993.

FABRIKANT, J.I. Kinetics of Cellular Proliferation in Regenerating Liver. **J. Cell Biol.**, v. 36, p. 551- 65, 1968.

FACCHINI, F.S.; HUMPHREYS, M.H.; NASCIMENTO, C.A.; ABBASI, F.; REAVEN, G.M. Relation Between Insulin Resistance and Plasma Concentrations of Lipid Hydroperoxides, Carotenoids, and Tocopherols. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.72, n.3, p.776-9, 2000.

FALCONER, J.S.; ROSS, J.A.; FEARON, K.C.; HAWKINS, R.A.; O'RIORDAIN, M.G.; CARTER, D.C. Effect of Eicosapentaenoic Acid and Other Fatty Acids on the Growth *in vitro* of Human Pancreatic Cancer Cell Lines. **Br. J. Cancer**, v.69, p.826-32, 1994.

FANG, Y.Z.; YANG, S.; WU, G. Free Radicals, Antioxidants and Nutrition. **Nutrition**, v. 18, n.10, p. 872-9, 2002.

FAUSTO, N. New Perspectives on Liver Regeneration. **Hepatol.**, v.6, p.326-7, 1986.

FAUSTO, N. Liver Regeneration. **J. Hepatol.**, v. 32, n.1(Suppl), p. 19-31, 2000.

FAUSTO, N.; CAMPBELL, J.S. The Role of Hepatocytes and Oval Cells in Liver Regeneration and Repopulation. **Mech. Dev.**, v.120, n.1, p. 117-30, 2003.

FAUSTO, N.; LAIRD, A.D.; WEBBER, E.M. Role of Growth Factors and Cytokines in Hepatic Regeneration. **FASEB J.**, v.9, p. 1527-36, 1995.

FENTON, H.J.H. Oxidation of Tartaric Acid in The Presence of Iron. **J. Chem. Soc.**, v. 65, p. 899-910, 1894.

FERRIOLA, P.C.; CODY, V.; MIDDLETON, E. Protein Kinase C Inhibition by Plant Flavonoids. Kinetic Mechanisms and Structure Activity Relationship. **Biochem. Pharmacol.**, v. 38, p.1617-24, 1989.

FESTING, M.F.W. Suitability of the Rat for Different Investigations. In: Altman, P.I.; Katz, D.D. (eds) Inbred and Genetically Defined Strains of Laboratory Animals, Mouse and Rat. **Fed. Am. Soc. Exp. Biol.**, v. 1, 237-38, 1979.

FIERS, W.;BEYAERT,R.;DECLERCQ,W.;VANDENABEELE,P.More than one way to die: Apoptosis, Necrosis, and Reactive Oxygen Damage. **Oncogene**, v.18, p.7719-30, 1999.

FISHER, T.H.; GRIFFIN, A.M.; BARTON, D.W.; WHITE, G.C. Kinetic Evidence that Arachdonate-induced Calcium Efflux from Platelet Microsomes involves a Carrier-Type Ionophoric Mechanism. **Biochem. Biophys. Acta**, v. 1022, p. 215-8, 1990.

FORMAN, H.J.; BOVERIS, A. Superoxide Radical and Hydrogen Peroxide in Mitochondria. In: Pryor, W.A. – **Free Radicals in Biology**. Acad Press. NYC, 1982.

FORMAN, H.J.; FISHER, A.B. Antioxidant Defenses. In:Gilbert, D.L.(ed.). **Oxygen and Living Processes – An Interdisciplinary Approach**. Springer-Verlag – NYC, 1982.

FOYER, C.H.; HALLIWELL, B. The Presence of Glutathione and Glutathione Redutase in Chlooplasts: a Proposed role in Ascorbic Acid Metabolism. **Planta**, v.133, p. 21-5, 1976.

FRANCAVILLA, A.; GAVALER, J.S.; MAKOWKA, L.; BARONE, M.; MAZZAFERRO, V.; AMBROSINO, G.; IWATSUKI, S.; GUGLIELMI, F.W.; DILEO, A.; BALESTRAZZI, A.; VAN THIEL, D.H.; STARZL, T.E. Estradiol and Testosterona levels in patients undergoing Partial Hepatectomy. A possible signal for hepatic regeneration? **Dig. Dis. Sci.**, v.34, p. 818-22, 1989.

FRANCAVILLA, A.; POLIMENO, L.; DiLEO, A.; BARONE, M.; OVE, P.; COETZEE, M.; EAGON, P.; MAKOWKA, L.; AMBROSINO, G.; MAZZAFERRO, V.; SARZL, T.E. The Effect of Estrogen and Tamoxifen on Hepatocyte Proliferation *in vivo* and *in vitro*. **Hepatol.**, v.9, n.4, p. 614-20, 1989.

FRANKEL, E.N. Chemistry of Free Radical and Singlet Oxidation of Lipids. **Prog. Lipid Res.**, v. 23, p. 197-221, 1985.

FREEMAN, B.A.; CRAPO, J.D. Biology of Disease: Free Radicals and Tissue Injury. **Lab. Inv.**, v. 47, p. 412-26, 1982.

FRIDOVICH.,I Quantitative Aspects of the Production of Superoxide Anion Radical by Milk Xanthine Oxidase. **J. Biol. Chem.**, v. 245, p. 4053-57, 1970

FRIDOVICH, I. Superoxide Dismutase. **Annu. Rev. Biochem.**, v.44, p.147-159,1975.

FRIDOVICH, I. Superoxide Radical and Superoxide Dismutase. In: Gilbert,D.L. (ed.) **Oxygen and Living Processes – An Interdisciplinary Approach**. Springer-Verlag - NYC, 1982.

FRIDOVICH, I. Superoxide Dismutase. **Meth. Enzymol.**, v. 58, p.61-97, 1986.

FRITSCHKE, K.L.; JOHNSTON, P.V. Effect of Dietary α -linolenic acid on Growth Metastasis Fatty Acid Profile and Prostaglandin Production of Two Murine Mammary Adenocarcinomas. **J. Nutr.**, v. 120, p. 1601-9, 1990.

FUKUHARA, K.; SUZUKI, M; UNNO, M.; RAHMAN, M.M.; ENDO, K.; MATSUNO, S. The Degree of Hepatic Regeneration After Partial Hepatectomy in Rats with Peritonitis and the Role of Lipid Peroxidation. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 26, n.7-8, p. 881-6, 1999.

GÁBOR, M.; ENGI, I. Naturally Occurring Flavonoids with Anti-inflammatory Activities
Kiserl Orvostud, v. 36, p. 170-3 , 1984.

GALVEZ, J.; DE LA CRUZ, J.P.; ZARZUELO, A.; DE LA CUESTA, F.S. Flavonoids Inhibition of Enzymic and non Enzymic lipid Peroxidation in rat liver differs from its influence on the glutathione related enzymes. **Pharmacol.**, v.51, p. 127-33, 1995.

GARCIA-GAMITO, F.J.; MORAN, J.M.; MAHEDERO, G.; PIMENTEL,J.J.; MARTINEZ, M.C.; VINAGRE, L.M. Long Term Peritoneal Nutrition in Dogs, both Normal and After Intestinal Resection. **Int. Surg.**, v.76, n.4, p.235-40, 1991.

GEBICKI, J.M.; BIELSKI, B.H.J. Comparison of the Capacities of the perhydroxyl and Superoxide Radicals to Initiate Chain Oxidation of Linoleic Acid.
J. Am. Chem. Soc., v.103, p.7020-2, 1981.

GERSCHMAN, R.; GILBERT, D.L.; NYE, S.W.; DWYER, P.; FENN, W.O. Oxygen Poisoning and X-Irradiation: A Mechanism in Common. **Science**, v.119, p. 623-6, 1954.

GHOSH, A.K.; ITO, T.; GHOSH, S.; SLOVITER, H.A. Effects of Dimethyl Sulfoxide on Metabolism of Isolated Perfused Rat Brain.**Biochem. Pharmacol.**, v.25, p.1115-7, 1976.

GIBSON, R.A.; MAKRIDES, M. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acid Requirements of Term Infants. **Am. J. Clin. Nutr.**, v.71, p. 251S-5S, 2000.

GILBERT, D.L. Fifty Years of Radical Ideas. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.899,p.1-14, 2000.

GILLER, G.; SILGLER, K. Oxidative Stress and Living Cells.

Folia Microbial, v.40, p. 131-52, 1995

GILSDORF, R.B.; SELBY, R.; TILLACH, P. Systemic Appearance of Nutrients Placed Into the Peritoneal Cavity. **J. Parenter. Enter. Nutr.** , v.9, n.2, p.148-52, 1985.

GILSDORF, R.B.; SELBY, R.R.; SCHON, D.A.; POTTER, J.D. Total Nutrition Support Through the Peritoneal Cavity. **J. Am. Coll. Nutr.** , v.4, n.4, p.461-9, 1985.

GORESKY, C.A.; BACH, G.G. Membrane Transport and the Hepatic Circulation. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.170, p. 18-45, 1970.

GOSHAL, A.K.; XU, Z.; WOOD, G.A.; ARCHER, M.C. Induction of Hepatic Insulin-like Growth Factor Binding Protein-1 (IGFBP-1) in Rats by Dietary Polyunsaturated Fatty Acids. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 225, p. 128-35, 2000.

GRAGER, D.N. Role of Xanthine Oxidase and Granulocytes in Ischemia-Reperfusion Injury. **Am. J. Physiol.**, v. 255, p. H1269-H1275, 1988.

GRAZIOLA, F.; SOLIS, V.S.; CURI, R. Estrutura Química e Classificação dos Ácidos Graxos. In: Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed Manole - São Paulo, p. 5-23, 2002.

GREGORY, E.M.; FRIDOVICH, I. – Oxygen Toxicity and the Superoxide Dismutase. **J. Bacteriol.**, v. 114, n.3, p. 1193-7, 1973.

GRISHAM, M.B. Role of Reactive Oxygen Metabolites in Inflammatory Bowel Diseases.

Curr. Opin. Gastroenterol., v.9, p. 971-80, 1993.

GRISHAM, J.W. A Morphologic Study of Deoxyribonucleic Acid Synthesis and Cell Proliferation in Regenerating Liver: Autoradiography with Thymidine-H3.

Cancer Res., v. 22, p. 842-9, 1962.

GUERRIERI, F.; VENDEMIALE, G.; GRATTAGLIANO, I.; COCCO, T.; PELLECCIA, G.; ALTOMARE, E. Mitochondrial oxidative alterations following partial hepatectomy. **Free Rad. Biol. Méd.**, v. 26, n.1-2, p. 34-41, 1999.

GUIMARÃES, S.B. – **Efeitos do Pré-Tratamento com Dimetilsulfóxido, Ácido Lipóico ou Ternatina sobre o Estresse Oxidativo em Ratos Jovens Submetidos à Torção do Cordão Espermático**. Tese (Doutorado) – UFC – Fortaleza, 2005

GUPTA, M.B.; BHALLA, T.N. MITRA, C.R.; BHARGAVA, K. P. Antiinflammatory Activity of Taxifolin. **Pharmacol.**, v. 21: 377-82, 1971.

GURR, M.I.; HARWOOD, J.L. **Lipid Biochemistry, An Introduction** (4th.ed.). Chapman and Hall, p.99-118. London, 1991.

HALLIWELL, B. Oxygen Radicals: A Common Sense Look at Their Nature and Medical Importance. **Med. Biol.**, v.62, p.71-7, 1984.

HALLIWELL, B. Free Radicals, Antioxidants, and Human Disease: Curiosity, Cause, or Consequence ? **Lancet**, v.344, p.721-24, 1994.

HALLIWELL, B. & GUTTERIDGE, J.M.C. – **Free Radicals in Biology and Medicine**, (2nd. ed.) Clarenton Press – Oxford, 1989

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J.M.C.; CROSS, C.E. Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Where are we now? **J. Lab. Clin. Med.**, v.119, p. 598-620, 1992.

HANASAKI, Y.; OGAWA, S.; FUKUI, S. The Correlation Between Active Oxygen and Antioxidative Effects of Flavonoids. **Free Rad. Biol. Med.**, v.16, p. 845-50, 1994.

HARBER, F.; WEISS, J. The Catalytic Decomposition of Hydrogen Peroxide by Iron Salts. **Proc. Royal Soc.**, v. A 147, p.332-51, 1934.

HARBIDE, L.S. Dietary ω -6 and ω -3 Fatty Acids in Immunity and Autoimmune Disease. **Proc. Nutr. Soc.**, v. 57, p. 555-62, 1998.

HARMAN, D. Aging: A Theory Based on Free Radical and Radiation Chemistry. **J. Gerontol.**, v.11, p. 290-300, 1956.

HAYWOOD, J. Lipid Metabolism. In: Gunstone, F.D.; Harwood, J.L.; Padley, F.B. (Ed.) *The Lipid Handbook*. Cambridge, p. 605-33, 1994.

HENSEN, A.E.; HAGGARD, M.E.; BOELSCHE, A.N. ADAM, D.J.D.; WIESE, H.F. Essential Fatty Acids in Infant Nutrition. **J. Nutr.**, v. 66, p. 565-76, 1958.

HERNANDEZ-MUÑOZ, R.; SANCHEZ-SEVILLA, L.; MARTINEZ-GOMEZ, A.; DENT, M.A. Changes in Mitochondrial Adenine Nucleotides and in Permeability Transition in Two Models of Rat Liver Regeneration. **Hepatol.**, v. 37, p. 842-51, 2003.

HIGGINS, G. M.; ANDERSON, R.M. Experimental Pathology of the Liver: I. Restoration of the Liver of the White Rat following Partial Surgical Removal. **Arch. Pathol.**, v.12, p. 186-202, 1931.

HILL, H.A.O. Oxygen, Oxidases, and the Essential Trace Metals. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. (Biol)**, v. 294, p. 119-28, 1981.

HIRATA, F.; HAYAISHI, O. Possible Participation of Superoxide Anion in Intestinal Tryptophan 2,3-Dioxygenase Reaction. **J. Biol. Chem.**, v. 246, n.4, p. 7825-6, 1971.

HISSIN, P.J.; HILF, R. A Fluorometric Method for Determination of Oxidized and Reduced Glutathione in Tissues **Ann. Biochem.**, v. 74, p. 214-226, 1976.

HOCHSTEIN, P.; JAIN, S.K.; RICE-EVANS, C. The Physiological Significance of Oxidative Perturbations in Erythrocyte Membrane Lipids and Proteins. In: **The Red Cell – Fifth Ann Arbor Conference**. AR Liss Inc. New York, 1981.

HOCKINGS, P.D.; ROBERTS, T.; CAMPBELL, S.P.; REID, D.G.; GREENHILL, R.W.; POLLEY, S.R.; NELSON, P.; BERTRAM, T.A.; KRAMER, K. Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Quantitation of Rat Liver Regeneration After Partial Hepatectomy. **Toxicol. Path.**, v. 30, n.5, p. 606-10, 2002.

HOLECEK, M.; SKOPEC, F.; SPRONGL, L. Influence of Buthionine Sulfoximine, S-adenosylmethionine and Glutathione on Liver Regeneration following Partial Hepatectomy. **Arzneimittelforschung**, v.50, n.12, p.1093-8, 2000.

HOLECEK, M. Nutritional Modulation of Liver Regeneration by Carbohydrates, Lipids, and Amino Acids: A Review. **Nutrition**, v. 15, p. 784-8, 1999.

HOLECEK, M.; MRÁZ, J.; KOLDOVA, P.; SKOPEC, F. Effect of polyunsaturated Phosphatidylcholine on Liver Regeneration after Hepatectomy in Rat. **Arzneimittelforschung**, v.42, n.3, p.337-9, 1992.

HOLMAN, R.T. The Slow Discovery of the Importance of ω -3 Essential Fatty Acids in Human Health. **J. Nutr.**, v. 128, p.427S-433S, 1998.

HOLUM, R.J. – Lipids. In: **Fundamental of General, Organic, and Biological Chemistry**. John Wiley & Sons Inc., p.566-82, 1994

HORTELANO, S.; DEWEZ, B.; GENARO, A.M.; DIAZ-GUERRA, M.J., BOSCA, L. Nitric Oxide is Released in Regenerating Liver after Partial Hepatectomy. **Hepatol.**, v. 21, p. 776-86, 1995.

IBRAHIM, W.; LEE, U.S.; YEH, C.C.; SZABO, J.; BRUCKNER, G.; CHOW, C.K. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Mouse Liver: Effects of Dietary Lipid, Vitamin E and Iron. **J. Nutr.**, v. 127, n.7, p.1401-6, 1997.

IMAI, T.; NISHIMAKI, K.; SHIGA, T.; KAWASAKI, S.; MAKUCHI, M. – Lipid Peroxidation and Antioxidant Activities in Regenerating Liver after Partial Hepatectomy in Splenectomized Rats. **Res. Exp. Med.**, v. 196 n.1, p. 1-7, 1996.

INNIS, S.M. – Essential Fatty Acids in Growth and Development. **Prog. Lipid. Res.**, v. 30, p. 39-103, 1991.

INNIS, S.M. – Essential Fatty Acids in Infant Nutrition: Lessons and Limitations from Animal Studies in relation to Studies on Infant Fatty Acid Requirements. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 71, p.238-44, 2000.

ITOH, M.; GUTH, P. Role of Oxygen-derived Free Radicals in Hemorrhagic Shock-induced Gastric Lesions in the Rat. **Gastroenterol.**, v. 88, p.1126-67, 1985.

JACOB, S.W.; HERSCHLER, R. Introductory Remarks: Dimethylsulfoxide After Twenty Years. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 441, p. XIII – XVII, 1983.

JENSEN, P.K. – Antimycin Insensitive Oxidation of Succinate and Reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide in Electron Transport Particles. I. PH Dependency and Hydrogen Peroxide Formation. **Biochem. Biophys. Acta** v.122, n.2, p.157-66, 1966.

JO, S.K.; HU, X.; YUEN, P.S.T.; ASLAMKHAN, A.G.; PRITCHARD, J.B.; DEAR, J.W.; STAR, R.A. Delayed DMSO Administration Protects the Kidney from Mercurio Chloride-Induced Injury. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v.15, p. 2648-54, 2004.

JONES, D.P.; EKLOW, L.; THOR, H.; ORRENIUS, S. Metabolism of Hydrogen Peroxide in Isolated Hepatocytes: Relative Contributions of Catalase and Glutathione Peroxidase in Decomposition of Endogenously Generated H₂O₂. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 210, n.2, p.505-16, 1981.

JORDÃO JÚNIOR, A.A.; CHIARELLO, P.G.; BERNARDES, M.S.M.; VANNUCCHI, H. Peroxidação Lipídica e Etanol: Papel da Glutathiona Reduzida e da Vitamina E. **Med. Ribeirão Preto**, v.31, p. 434-49, 1998.

KALFARENTZOS, F.; SPILLOTIS, J.; CHRISTOPOULOS, D.; THEOHARIS, D.; KALPAXIS, D.; WILLIAMS, M.; ANDROULAKIS, J. Total Parenteral Nutrition by Intraperitoneal Feeding in Rabbits. **Eur. Surg. Res.**, v. 20, n.5-6, p.352-7, 1988.

KALYANARAMAN, B.; PEREZ-REYES, E.; MASON, R.P. Spin Trapping and Direct Electron Spin Resonance Investigations of the Redox Metabolism of Quinone Anticancer Drugs. **Bichim. Biophys. Acta**, v.630, n.1, p.119-30, 1980.

KAPLAN, M.M. Laboratory Tests. In: SCHIFF, L. & SCHIFF, F.R. **Diseases of the Liver**. J.B. Lippincot. Philadelphia, 1987.

KELLOGG, E.W.; FRIDOVICH, I. Liposome Oxidation and Erythrocyte Lysis by Enzymically Generated Superoxide and Hydrogen Peroxide. **J. Biol. Chem.**, v. 252, p. 6721-8, 1977.

KIRIMLIOGLU, V.; KIRIMLIOGLU, H.; YILMAZ, S.; OZGOR, D.; COBAN, S.; KARADAG, N.; YOLOGLU, S. Effect of Fish Oil, Olive Oil, and Vitamin E on Liver Pathology, Cell Proliferation, and Antioxidant Defense System in Rats Subject to Partial Hepatectomy. **Transplant. Proc.**, v. 38, n.2, p. 564-7, 2006.

KLEIN, M.D.; CORAN, A.G.; DRONGOWSKI, R.A.; WESLEY, J.R. The Quantitative Transperitoneal Absorption of a Fat Emulsion: Implications for Intraperitoneal Nutrition. **J. Pediatr. Surg.**, v.18, n.6, p.724-31, 1983.

KLEIN, M.D.; CORAN, A. G.; DRONGOWSKI, R.A.; WESLEY, J.R. Long Term Survival of Dogs Maintained Solely on Intraperiotneal Nutrition. **J. Pediatr. Surg.**, v. 20, n.6, p.765-71, 1985.

KOHEN, R.; NISKA, A. Oxidation of Biological Systems: Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for their Quantification.

Toxicol. Path., v.30, n.6, p.620-50, 2002.

KOKSAL, C.; BOZKURT, A.K.; CANGEL, U.; USTUNDAG, N.; KONUKOGLU, D.; MUSELLIM, B.; SAYIN, A.G. Attenuation of Ischemia/Reperfusion Injury by N-Acetylcysteine in a Rat Hind Limb Model. **J. Surg. Res.**, v.111, n.2, p. 236-39, 2003.

KOLB, K.H.; JANICKE, G.; KRAMER, M.; SCHULZE, P.E.; RASPE, G. Absorption, Distribution, and Elimination of Labeled Dimethylsulfoxide in Man and Animals. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.141, p.85-95, 1967.

KOUNTOUAS, J.; BOURA, P.; LYGIDAKIS, N.J. Liver Regeneration After Hepatectomy. **Hepatogastroenterol.**, v. 48, p. 556-62, 2001.

KROMANN, N.; GREEN, A. Epidemiological Studies in the Upernavik District, Greenland. **Acta Med. Scan.**, v.208, n.5, p. 401-6, 1980.

KURIR, T.T.; MARKOTIC, A.; KATALINIC, V.; BOZANIC, D.; CIKES, V.; ZEMUNIK, T.; MODUN, D.; RINCIC, J.; BORASKA, V.; BOTA, B.; SALAMUNIC, I.; RADIC, S. Effect of Hyperbaric Oxygenation on the Regeneration of the Liver after Partial Hepatectomy in Rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v.37, n.8, p. 1231-7, 2004.

KUROZUMI, R.; TAKAHASHI, M.; KOJIMA, S. Involvement of Mitochondrial Peroxynitrite in Nitric oxide-induced Gglutathione Síntesis. **Biol. Pharm. Bull.**, v.28, n.5, p.779-85, 2005

KWON, A.H.; UETSUJI, S.; YAMAMURA, M.; HIOKI, K.; YAMAMOTO, M. Effect of Administration of Fibronectin or Aprotinin on Liver Regeneration after Experimental Hepatectomy. **Ann. Surg.**, v.211, p. 295-300, 1990.

LABRECQUE, D. Liver Regeneration: A Picture Emerges from the Puzzle. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 89, p. S86-S96, 1994.

LAWRENCE, H.J.; GOODNIGHT, S.H. Dimethyl Sulfoxide and Extravasation of Anthracycline Agents. **Ann. Intern. Med.**, v. 98, p.1025.,1983

LEWKOWITSH, J.I. – Chemical Technology and Analysis of Oils, Fats and Waxes (v. I). Macmillan. Londres, 1911 *apud* Van Dorp, D.A. Essential Fatty Acid Metabolism. **Proc. Nutr. Soc.**, v.34, p. 279-86, 1975.

LIMA, M.A.S.; SILVEIRA, E.R.; MARQUES, M.S.L.; SANTOS, R.H.; GAMBARDELA, M.T.P. Biologically Active Flavonoids and Terpenoids from *Egletes viscosa*. **Phytochem.**, v. 41, p. 217-23, 1966.

LIMA, M.M.R.; MOREIRA, N.X.; SANTOS, B.M.A.; MANCINI FILHO, J.; FERNANDES, L.C. Ácidos Graxos e Câncer. In: Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed. Manole, p. 523-36, São Paulo, 2002.

LIMA, E.S.; CARATIN, R.F.; SOLIS, V.S. Peroxidação de Ácidos Graxos. In Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed. Manole, p. 405-418, São Paulo, 2002

LIU, P.T.; KENTISH, P.A.; SYMONS, A.M.; PARKE, D.V. The Effects of Ether Anaesthesia on Oxidative Stress in Rats–Dose Response. **Toxicol.**,v.80,p. 37-49, 1993.

LOCKIE, L.M.; NORCROSS, B. A Clinical Study on the Effects of Dimethyl Sulfoxide in 103 Patients with Acute and Chronic Musculoskeletal Injuries and Inflammation. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.141, p. 599-602, 1967.

LOEWUS, F.A. – Ascorbic Acid and Its Metabolic Products. In: Preiss, J. (Ed.) **The Biochemistry of Plants**. Acad Press NY, 1988

LUBREDO, L.; BARRIE, M.S.; WOLTERING, E.A. DMSO Protects Against Adriamycin-induced Skin Necrosis. **J. Surg. Res.**, v. 53, p. 62-5, 1992.

MAGARO, M.; ZOLI, A.; ALTOMONTE, L.; Effect of Fish Oil on Neutrophil Chemiluminescence Induced by Different Stimuli in Patients with Rheumatoid Arthritis. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 51, n.7, p. 877-80, 1992.

MAHEDERO, R.G.; MORAN PENCO, J.M.; SALAS, J.; BLANCO, M. – Absorption of Intralipid and Interferences from Nutrients Infused Into the Peritoneal Cavity of the Rat. **Am. J. Surg.**, v.164, n.1, p.45-50, 1992.

MAHEDERO, R.G.; MORAN, PENCO, M.G.; CABALLERO, L.M.J.; MARTNEZ, J.S.; BOTEJARA, E.A.M.; HERNANDEZ, E.L.M.Nutrient Absorption Rate from the Peritoneal Cavity in Rats. **Nutr. Hosp.**, v. 5, n.5, p. 322-7, 1990.

MALLOY, H.T.; EVELYN, K.A. The Determination of Bilirubin with the Photoelectric Colorimeter. **J. Biol. Chem.**, v.119, p. 481-90, 1937.

MARTINS, E.F.; CARPINELLI, A.R. Ácidos Graxos e Secreção de Insulina. In Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed. Manole, p. 271-86, São Paulo, 2002

MARX, J.L. Oxygen Free Radicals Linked to Many Diseases. **Science**, v.235, p. 529-31, 1985.

MASSEY, V.; BALLOU, D.; PALMER, G.Direct Demonstration of Superoxide Anion Production During the Oxidation of Reduced Flavin and Its Catalytic Decomposition by Erythrocyte. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v.36, n.6, p. 898-904, 1969.

MASON, R.P. Free Radical Intermediates in the Metabolism of Toxic Chemicals. In: Pryor, W.A. (ed.) **Free Radicals in Biology** v.5, Academic Press – NYC, 1982

MASSON, R.P.; CHIGNELL, C.F. Free Radicals in Pharmacology and Toxicology. **Pharmacol. Rev.**, v. 33, n.4, p.189-211, 1981.

MATHEW, T.; KARUNANITHY, R.; YEE, M.H.; NATRAJAN, P.N. Hepatotoxicity of Dimethylformamide and Dimethylsulfoxide at the Above the Levels Used in Some Aflatoxin Studies. **Lab. Invest.**, v.42, p. 257-62, 1980.

MATOS, F.J.A. – Plantas Medicinais Brasileiras: Um Desafio para a Química Orgânica
Ver. Ext. UFC, v. 1, p. 5-13, 1990.

MATSUMOTO, J. Clinical Trials of Dimethyl Sulfoxide in Rheumatoid Arthritis Patients in Japan. **Ann. NY Acad. Sci.**, v.141, p. 560-8, 1967.

McCORD, J.M.; FRIDOVICH, I. Superoxide Dismutase, An Enzymatic Function for Erythrocytes. **J. Biol. Chem.**, v. 244, p.6049-55,1969.

McCORD, J.M.; FRIDOVICH, I. The Utility of Superoxide Dismutase in Studying Free Radical Reactions.II. The Mechanism of the Mediation of Cytochrome C Reduction by a Variety of Electron Carriers. **J. Biol. Chem.**, v. 245, n.6, p. 1374-7,1970

McDERMOTT Jr., W.V.; GREENBERGER, N.J.; ISSELBACHER, K.J.; WEBER, A.L. Major Hepatic Resection: Diagnosis, Techniques and Metabolic Problems. **Surgery**, v.54, p. 56-66, 1963.

MEAD, J.F.; SLATER, R.B.A.; HOWTON, D.R.; POPJAK, D. **Lipids, Chemistry, Biochemistry and Nutrition**. Plenum Press, p.132-47, NYC, 1986

MENEGHINI, R. A Toxicidade do Oxigênio. **Ciência Hoje**, v.5, p.57-62, 1987.

MEISTER, A. – Mechanism and Regulation of the Glutamine-dependent Carbamyl Phosphate Synthetase of *Escherichia coli*.
Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., v. 62, p. 315-74, 1989.

MEISTER, A.; ANDERSON, M.E. Glutathione.
Annu. Rev. Biochem., v. 52, p. 711-60, 1983.

MEITES, S. Bilirubin, direct reacting and total, Modified Malloy-Evelyn Method. In: Faulkner, W.R. & Meites, S. (Ed.) – Selected Methods of Clinical Chemistry
Am. Ass. Clin. Chem., v. 9, p.119-25, 1982.

MICHALOPOULOS, G. Liver Regeneration: Molecular Mechanisms of Growth Control. **FASEB J.**, v. 4, p. 176-87, 1990.

MICHALOPOULOS, G.; DeFRANCES, M.C. Liver Regeneration.
Science, v. 276, p. 60-6, 1997.

MICHALOPOULOS, G. Liver Regeneration and Growth Factors: Old Puzzles and New Perspectives. **Lab. Invest.**, v. 67, p.413-5, 1992.

MICHALOPOULOS, G.; ZARNEGAR, R. Hepatocyte Growth Factor.

Hepatology, v.15, p. 149-55, 1992.

MILNE, L.S. – The Histology of Liver Tissue Regeneration.
J. Path. Bact., v.13, p. 127-60, 1909.

MINUK, G.Y. – Hepatic Regeneration: If ain't broke, don't fix it.
Can. J. Gastroenterol., v.17, n.7, p.418-24, 2003.

MISRA, H.P.; FRIDOVICH, I. The Role of Superoxide Dismutase Anion in the Autoxidation of Epinephrine and a Simple Assay for Superoxide Dismutase.
J. Biol. Chem., v. 247, p. 3170-5, 1972.

MONACO, A.P.; HALLGRIMSSON, J.; McDERMOTT, W.V.Jr. Multiple adenoma (hamartoma) of the Liver treated by Subtotal (90%) resection: morphological and functional studies of Regeneration. **Ann. Surg.**, v.159, p. 513-9, 1964.

MORAN PENCO, J.M.; RUIZ, G.M.; BOTEJARA, E.A.M.; MARJINEZ, J.S.; ALONSO, M.B. Interferences Between Nutrients in Their Absorption from the Peritoneal Cavity in Rats. **Cir. Pediatr.**, v. 3, n.4, p. 145-8, 1990.

MORAN PENCO, J.M.; BOTEJARA, E.M.; MARTINEZ, J.S.; MAHEDERO, R.G.; MATA, V.C.; SANTAMARIA, J.S.; VELASCO, L.M.V. Liver lipid composition and intravenous, intraperitoneal, and enteral administration of intralipid. **Nutrition**, v.10, n.1, p. 26-31, 1994

MORAN, J.M.; LIMON, M.; MAHEDERO, G.; MORILLO, M.; MOLINA, M.; NOGUERALES, F.; VINAGRE, L.M. Long-term Peritoneal Nutrition in Dogs: Metabolic and Histopathologic Results. **Nutrition**, v.5, n.2, p. 89-93, 1989.

NAGASUE, N.; YUKAYA, H.; OGAWA, Y.; KOHNO, H.; NAKAMURA, T. Human Liver Regeneration after Major Hepatic Resection. **Ann. Surg.**, v. 206, n.1, p. 30-39, 1987.

NAKATANI, T.; INOUE, M.; MIROCHNITCHENKO, O. Overexpression of Antioxidant Enzymes in Transgenic Mice Decreases cellular Ploidy during Liver Regeneration.
Exp. Cell. Res., v. 236, n.1, p.137-46, 1997.

NEWSHOLME, E.A.; START, C. **Regulation in Metabolism**.
John Wiley & Sons – New York, 1973

NICHOLLS, D.G.; BUDD, S.L. Mitochondria and Neuronal Survival.
Physiol. Rev., v. 80, p. 315-60, 2000.

NIJVELDT, J.R.; VAN NOOD, E.; VAN HOORN, D.E.C.; BOELEN, P.G.; VAN NORREN, K.; VAN LEEUWEN, P.A. Flavonoids: a Review of Probable Mechanisms of Action and Potential Applications. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 74, n.4, p. 418-25, 2001.

NOHL, H. Generation of Superoxide Radicals as Byproducts of Cellular Respiration. **Ann. Biol. Clin.**, v. 52, p. 199-204, 1994.

NOHL, H.; JORDAN, W.; HEGNER, D. Identification of Free Hydroxyl Radicals in Respiring Rat Heart Mitochondria by Spin Trapping with The Nitron DMPO. **FEBS Lett.**, v.123, n.2, p.241-4,1981.

NOORDEN, C.J. Effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acid-enriched diets on Lipid metabolism in periportal and pericentral compartments of female rat liver lobules and the consequences for cell proliferation after partial hepatectomy. **J. Lipid. Res.**, v. 36, n.8, p.1708-20, 1995.

OCKNER, R.K. Hepatic Metabolism in Liver Disease. In: Wyngaarden, J.B. & SMITH Jr., L.H. **Cecil Textbook of Medicine**, p.804-6, W.B. Saunders Co. - Japan, 1985

OGRYZLO, E.A. The Nature of Singlet Oxygen. In: Ranby,B.; Rabek, J.F.(ed.) **Singlet Oxygen: Reactions with Organic Compounds and Polymers**. John Wiley & Sons – NYC, 1978.

OK, E.; YILMAZ, Z.; KARAKUCUK, I.; AKGUN, H.; SAHIN, H. – Use of Olive Oil Based Emulsions as an Alternative to Soybean Oil Based Emulsions in Total Parenteral Nutrition and Their Effects on Liver Regeneration following Hepatic Resection In Rats. **Ann. Nutr. Metab.**, v.47, n.5, p. 221-7, 2003.

PAHLAVAN, P.S.; FELDMANN, Jr., R.E.; ZAVOS, C.; KOUNTOURAS, J. Prometheus' Challenge: Molecular, Cellular and Systemic Aspects of Liver Regeneration. **J. Surg. Res.**, v. 134, n.2, p. 238-51, 2006.

PANGANAMALA, R.V.; SHARMA, H.M.; HEIKKILA, R.E. Role of Hydroxyl Radical Scavengers, Dimethyl sulfoxide, Alcohols, and Methional in the Inhibition of Prostaglandin Synthesis. **Prostagland.**, v. 11, p. 599-607, 1976.

PAOLISSO, G.; D'AMORE, A.; GIUGLIANO, D.; CERIELLO, A.; VARRICCHIO, M.; D'ONOFRIO, F. Pharmacologic Doses of Vitamin E improve Insulin Action in Healthy Subjects and Non-Insulin-Dependent Diabetic Patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 57, n.5, p. 650-6, 1993.

PARMAR, N.S.; GHOSH, M.N. The Anti-inflammatory and Anti-Gastric Ulcer Activities of Some Bioflavonoids. **Bull. Jawaharlal Inst. Post-Grad. Med. Educ. Res.**, v.1, n.1, p. 6-11, 1976

PETENUSCI, S.O.; FREITAS, T.C.; ROSELINO, E.S.; MIGLIORINI, R.H. Glucose Homeostasis During the Early Stages of Liver Regeneration in Fasted Rats. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 61, p. 222-8, 1983.

PETROPOULOS, C.; ANDREWS, G.; TAMAOKI, T.; FAUSTO, N. Alpha-fetoprotein and Albumin mRNA Levels in Liver Regeneration and Carcinogenesis.

J. Biol. Chem., v. 258, p.4901-6,1983.

PICINATO, M.A.N.C.; SOUZA, M.E.J.; FRANCO, C.F.F.; SILVA Jr., O.C.
Constituintes Bioquímicos e Enzimáticos do Soro. In: CASTRO E SILVA Jr., O.;
ZUCOLOTO, S.; BEER Jr., A. (Ed.) **Modelos Experimentais de Pesquisa em
Cirurgia**.
Robe Ed., p. 89-94, São Paulo, 1998

POMPÉIA, C. Essencialidade dos Ácidos Graxos. In: Curi, R.; Pompéia, C.;
Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed.
Manole,
p.25-32, São Paulo, 2002.

PÓVOA FILHO, H. **Radicais Livres em Patologia Humana**.
Imago Ed., Rio de Janeiro,1995

PRICE, A.; LUCAS, P.W.; LEA, P.J. Age Dependent Damage and Glutathione
Metabolism in Ozone Fumigated Barley: A leaf Section Approach.
J. Exptl. Bot., v. 41, p. 1309-17, 1990.

PRIESTLEY, J. Experiments and Observations on Different Kinds of Air.
Alembic Club Reprint #7, v.2, n.3, p. 168-9, 1775

RABES, H.M.; WIRSHING, R.; TUCZEK, H.V.; ISELER, G. Analysis of Cell Cycle
Compartments of Hepatocytes After Partial Hepatectomy.
Cell. Tissue Kinet., v. 6, p.517-32, 1976.

RAJAGOPALAN, K.V. Xanthine Oxidase and Aldehyde Oxidase. In: Jakobi, W. (ed.)
Enzymatic Basis of Detoxication (v.1) Acad. Press., NYC, 1980

RAMALHO, F.S.;RAMALHO, L.N.Z.; ZUCOLOTO, S.;CASTRO e SILVA Jr., O.
Regeneração Hepática: Algumas Definições num Universo de Incertezas.
Acta Cir. Brás.,v. 8, p. 177-89, 1993.

RAMALHO,F.S.; RAMALHO,L.N.Z.; ZUCOLOTO,S.;CASTRO e SILVA Jr.,O.
Regeneração Hepática. In: CASTRO e SILVA JR., O.;ZUCOLOTO, S.; BEER JR.,A.
(Eds) **Modelos Experimentais de Pesquisa em Cirurgia**.
Robe Editorial, p. 243-58, São Paulo, 1998.

RAMMIER, D.H.; ZAFFARONI, A. Biological Implications of DMSO Based on a
Review of its Chemical Properties. **Ann. NY Acad. Sci.**, v. 141, p. 13-23, 1967.

RAO, C.V.; SIMI, B.; WYNN, T.T.; GARR, K.; REDDY, B. Modulating Effect of
Amount and Types of Dietary Fats on Colonic Mucosal Phospholipase A2
Phosphatidy-Linositol-Specific Phospholipase C Activities and Cyclooxygenase
Metabolite Formation During Different Stages of Colon Promotion im Male F344
Rats.
Cancer Res., v. 56, p. 532-7, 1996.

RAO, V.S.N.; FIGUEIREDO, E.G.; MELO, C.L.; VIANA, G.S.B.; MENEZES, D.B.; MATOS, M.S.F.; SILVEIRA, E.R. Protective Effect of Ternatin, a Flavonoid Isolated from *Egletes viscosa* Less in Experimental Liver Injury. **Pharm.**, v. 48, p. 392-97, 1994.

RAO, V.S.; SANTOS, F.A.; SOBREIRA, T.T.; SOUZA, M.F.; MELO, C.L.; SILVEIRA, E.R. Investigations on the Gastroprotective and Antidiarrhoeal Properties of Ternatin, a tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa*. **Plant. Med.**, v. 63, n.2, p. 146-9, 1997.

REINTGEN, D.S.; SABISTON, Jr., D.C. – The Liver. In: SABISTON, Jr., D.C. **Essentials of Surgery**. WB Saunders Co. Philadelphia, p. 513-50, 1987.

REITMAN, S.; FRANKEL, S. A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases. **Am. J. Clin. Path.**, v. 28, p. 56-63, 1957.

RENNENBERG, H, Glutathione Metabolism and Possible Biological Roles in Higher Plants. **Phytochem.**, v. 21, p. 2771-81, 1982.

RICE-EVANS, C.A. Formation of Free Radicals and Mechanisms of Action in Normal Biochemical Processes and Pathological States. In: Rice-Evans, C.A.; Burton, R.H. **Free Radical Damage and Its Control**. Elsevier – Amsterdam, 1994.

RIECKEHOFF I.G.; HOLMAN R.T.; BURR, G.O. Polyethenoid Fatty Acid Metabolism: Effect of Dietary Fat on Polyethenoid Fatty Acids on Rat Tissues. **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 20, p.331-40, 1949.

ROBAK, J.; GRYGLEWSKI, R.J. Flavonoids as Scavengers of Superoxide Anions. **Biochem. Pharmacol.**, v. 37, n.5, p. 837-41, 1988.

ROBERTS, E.; AHLUWALIA, M.B.; LEE, G.; CHAN, C.; SARMA, D.S.R.; FARBER, E. Resistance to Hepatotoxins Acquired by Hepatocytes During Liver Regeneration. **Cancer Res.**, v. 43, p. 28-34, 1983.

RONCO, M.T.; deALVAREZ, M.L.; MONTI, J.; CARRILLO, M.C.; PISANI, G.; LUGANO, M.C.; CARNOVALE, C.E. Modulation of Balance Between Apoptosis and Proliferation by Lipid Peroxidation During Rat Liver Regeneration. **Mol.Med.**, v.8, n.12, p. 808-17, 2002

ROSE, D.P. Effects of Dietary Fatty Acids on Breast and Prostate Cancer: Evidence from *in vitro* Experiments and Animal Studies. **Am.J.Clin.Nutr.**, v.66(S), p.1513-22, 1997.

ROSI, G.; PRINCIPATO, G.B.; LIOTTI, F.S.; GIOVANNINI, E.; MOCCI, P.; MOSCI, F.; FRONTICELLI, F. Changes of Certain Enzymes and Glutathione Status in Rat Liver Regeneration. **Riv. Biol.**, v. 74, n.1-2, p. 205-7, 1981.

RUBIN, J.; JONES, Q.; PLANCH, A.; BOWER, J. Intraperitoneal Feeding. **ASAIO Trans.**, v. 34, n.2, p. 125-30, 1988.

SAKO, I.; GRILL, V.E. A 48-hour Lipid Infusion in the rat time-dependently inhibits glucose-induced insulin secretion and B-cell Oxidation through a Process likely coupled to fatty acid Oxidation. **Endocrinol.**, v.127, p. 1580-9, 1990.

SALIM, A. Removing Oxygen-derived Free Radicals Delays Hepatic Metastases and Prolongs Survival in Colonic Cancer. **Oncol.**, v. 49, p. 58-62, 1992.

SALIM, A.S. Role of Oxygen-derived Free Radical Scavengers in the Management of Recurrent Attacks of Ulcerative Colitis: A New Approach. **J. Lab. Clin. Med.**, v.119, p.740-7, 1992.

SANTOS, L.; TIPPING, P.G. Attenuation of Adjuvant Arthritis in Rats by Treatment with Oxygen Radical Scavengers. **Immunol. Cell. Biol.**, v. 72, p. 406-14, 1994.

SANTOS, N.C.; FIGUEIRA-COELHO, J.; MARTINS-SILVA, J.; SALDANHA, C. Multidisciplinary Utilization of Dimethylsulfoxide: Pharmacological, Cellular, and Molecular Aspects. **Biochem. Pharmacol.**, v. 65, n.7, p. 1035-41, 2003.

SCANDALIAS, J.G. – Oxygen Stress and Superoxide Dismutase **Plant. Physiol.**, v. 101, p. 7-12, 1993.

SCHLAFER, M.; KANE, P.F.; KIRSCH, M. Effects of Dimethyl Sulfoxide on the Globally Ischemic Heart: Possible General Relevance to Hypothermic Organ Preservation. **Cryobiol.**, v. 19, p. 61-9, 1982.

SCHMID, R. Bilirubin Metabolism in Man. **New Engl. J. Med.**,v.287,n.14, p.703-9, 1972

SCHROY, C.B.; BIAGLOW, J.E. Use of na Oxidase Electrode to Determine Factors Affecting the *in vitro* production of Hydrogen Peroxide by Ehrlich Cells and 1-chloro-2,4-dinitrobenzene. **Biochem. Pharmacol.**, v. 30, n.23, p.3201-7, 1981.

SCHUCHERT, V.D.; BILLIAR, T.R. Inflammation. In: Greenfield, L.J. **Surgery: Scientific Principles and Practice**. Lippin. Will. & Wilk. Philadelphia, p.134-77, 2001.

SEDLAK, J.; LINDSAY, R.H. – Estimation of Total Protein-Bound, Non-Protein Sulphydril Group in Tissue with Ellman's Reagent. **Anal. Biochem.**, v. 25, p.192-205, 1968.

SHERLOCK, S. **Diseases of the Liver and Biliary System**. Blackwell Sci. Pub. Oxford, 1978.

SHI, Y.E.; YAGER, J.D. Effects of the liver tumor promoter ethinyl estradiol on epidermal growyh factor-induced DNA syntesis and epidermal growth factor receptor levels in cultured rat hepatocytes. **Cancer Res.**, v.49, p.3574-80, 1989.

SCHIAFFONATTI, L.; TIBERIO, L. Gene Expression in Liver After Toxic Injury: Analysis of Heat Shock Response and Oxidative Stress-inducible Genes.

Liver, v.17, n.4, p.183-91, 1997.

SHIRLEY, S.W.; STEWART, B.H.; MIRELMAN, S. Dimethyl Sulfoxide in Treatment of Inflammatory Genitourinary Disorders. **Urol.**, v. 11, p.215-20, 1978.

SIES, H. **Oxidative Stress, Oxidants, and Antioxidants**. Academic Press. London, 1991

SIES, H. Glutathione and Its Role in Cellular Functions. **Free Rad. Biol. Med.**, v. 27, n.9-10, p.916-21, 1999.

SIMPSON, G.E.C.; FINCKH, E.S. The Pattern of Regeneration of Rat Liver After Repeated Partial Hepatectomies **J. Path. Bact.**, v. 86, p. 361-70, 1963.

SINGH, D.; CHANDER, V.; CHOPRA, K. Protective effect of Catechin on Ischemia-reperfusion-induced Renal Injury in Rats. **Pharmacol. Rep.**, v. 57, n.1, p.70-6, 2005.

SLADE, R.; CRISSMAN, K.; NORWOOD, J.; HATCH, G. Comparison of Antioxidant Substances in Bronchoalveolar Lavage Cells and Fluid from Humans, guinea pigs, and Rats. **Exp. Lung Res.**, v.19, p. 469-84, 1993.

SLATER, T.F. Free Radical Mechanisms in Tissue Injury. **Biochem. J.**, v. 222, p. 1-15, 1984.

SLATER, T.F.; CHEESEMAN, K.H.; BENEDETTO, C.; COLLINS, M.; EMERY, S.; MADDIX, S.P.; NODES, J.T.; PROUDFOOT, K.; BURTON, G.W.; INGOLD, K.U. Studies on the Hyperplasia ("regeneration") of the Rat Liver following Partial Hepatectomy. Changes in Lipid Peroxidation and General Biochemical Aspects. **Biochem. J.**, v. 265, n.1, p. 51-9, 1990.

SLEIN *apud* VASCONCELOS, P.R.L. **Hepatic Metabolism During Sepsis**. Tese (PhD) – Oxford University. England, 1987

SOUTHORN, P.A.; POWIS, G. Free Radicals in Medicine. I. Chemical Nature and Biologic Reactions. **Mayo Clin. Proc.**, v. 63, p. 381-89, 1988.

SOUTHORN, P.A. Free Radical in Medicine. II. Involvement in Human Disease. **Mayo Clin. Proc.**, v. 63, p. 390-408, 1988.

SOUZA, M.E.J.; CASTRO E SILVA, O. Jr.; PICINATO, M.A.N.C.; FRANCO, C.F.F.; MAZETTO, S.A.; CENEVIVA, R.; ROSELINO, J.E.S.; Serum Transaminase Levels in the Acute Phase of Chronic Extrahepatic Cholestasis. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 23, p. 995-7, 1990.

SOUZA, M.F. **Atividade Anti-Inflamatória, Anti-Trombótica e Anti-Anafilática da Ternatina, Um Novo Flavonóide de *Egletes viscosa* Less**. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Departamento de Fisiologia e Farmacologia . Dissertação de Mestrado– Fortaleza, 1994.

SOUZA, M.F.; RAO, V.S.N.; SILVEIRA, E.R. Inhibition of Lipid Peroxidation by Ternatin, a Tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa* L. **Phytomed.**, v.4, p. 25-9, 1997.

SOUZA, M.F.; RAO, V.S.N.; SILVEIRA, E.R. Antianaphylactic and Anti-inflammatory Effects of Ternatin, a Flavonoid Isolated from *Egletes viscosa* Less. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 25, p. 1029-32, 1992.

SOUZA, M.F.; CUNHA, G.M.A.; FONTENELE, J.B.; RAO, V.S.N.; SILVEIRA, E.R. Antithrombotic Activity of Ternatin, a Tetramethoxyflavone from *Egletes viscosa* Less **Phytother. Res.**, v. 8, p. 478-81, 1994.

SOUZA, M.F.; RAO, V.S.N.; SILVEIRA, E.R. Prevention of Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity by Ternatin, a Bioflavonoid from *Egletes viscosa* Less. **Phytother. Res.**, v. 12, p. 557-61, 1998.

SOUZA, M.F.; TOMÉ, A.R.; RAO, V.S.N. Inhibition by the Bioflavonoid Ternatin of Aflatoxin B1-Induced Lipid Peroxidation in Rat Liver. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 51, p. 125-9, 1999.

STABILE, B.E.; CALABRIA, R. Intraperitoneal Nutritional Support: Inicial Results in a Canine Model. **J. Surg. Res.**, v. 42, n.4, p. 362-8, 1987.

STEER, C.J. Liver Regeneration. **FASEB J.**, v. 9, p. 1396-00, 1995.

STEIN, D.T.; ESSER, V.; STEVENSON, B.E.; LANE, K.E.; WHITESIDE J.H.; DANIELS, M.B.; CHEN, S.; McGARRY, J.D. Essentiality of Circulating Fatty Acids for Glucose-Stimulated Insulin Secretion in Fasted Rat. **J. Clin. Invest.**, v.97, n.12, p. 2728-35, 1996.

STEIN, D.T.; STEVENSON, B.E.; CHESTER, M.W.; BASIT, M.; DANIELS, M.B.; TURLEY, S.D.; McGARRY, J.D. The Insulinotropic Potency of Fatty Acids is Influenced Profoundly by Their Chain Length and Degree of Saturation. **J. Clin. Invest.**, v.100, n.2, p. 398-403, 1997.

STOREY, K.B. Oxidative Stress: Animal Adaptations in Nature.

Braz. J. Med. Biol. Res., v. 29, n.12, p. 1715-33, 1996.

SUC, B.; PANIS, Y.; BELGHITI, J.; FEKETE, F. "Natural History" of Hepatectomy. **Br. J. Surg.**, v. 79, n.1, p. 39-42, 1992.

SZMANT, H.H. **Physical Properties of Dimethyl Sulfoxide and Its Function in Biological Systems.** Dep of Chem. Univ of Detroit. Detroit, 2004.

TAKAHASHI, M.; TSUBOYAMA-KASAOKO, N.; NAKATANI, T.; ISHII, M.; TSUTSUMI, S.; ABURATANI, H.; EZAKI, O. Fish Oil Feeding alters Liver Gene Expression to Defend Against PPAR- α Activation and ROS Production. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 282, n.2, p.338-48, 2002.

TANDON, V.; GUPTA, B.M.; TANDON, R. Free Radicals/Reactive Oxygen Species. **JK-Practitioner**, v.12, n.3, p.143-8, 2005.

TARLÁ, M.R.; RAMALHO, F.S.; RAMALHO, L.N.; CASTRO E SILVA, T.; BRANDÃO, D.F.; FERREIRA, J.; CASTRO E SILVA, O.; ZUCOLOTO, S. A Molecular View of Liver Regeneration. **Acta Cir. Bras.**, v. 21, p. 58-62, 2006.

TAUBE, H. Mechanisms of Oxidation With Oxygen. **J. Gen. Physiol.**, v. 49 (Part 2), p. 29-50, 1965.

TAUBER, A.I.; FAY, J.R.; MARLETTA, M.A. Flavonoid Inhibition of the Human Neutrophil NADPH-oxidase. **Biochem. Pharmacol.**, v. 33, n.8, p. 1367-69, 1984.

TENHUNEN, R.; MARVER, H.S.; SCHMID, R. Microsomal Heme Oxygenase: Characterization of the Enzyme. **J. Biol. Chem.**, v. 244, n.23, p.6388-94, 1969.

THIRD, J.L.H.; BREMNER, W.F. Metabolismo dos Lipídios e das Lipoproteínas. In: Fischer, J.E. **Nutrição em Cirurgia**. MEDSI – Rio de Janeiro, p.187-210, 1985

TORRES, J.M.S. **Efeitos da L-Alanil-Glutamina Sobre as Concentrações *in vivo* de metabólitos em Ratos submetidos à Isquemia do Membro Pélvico Esquerdo seguida de Reperfusão**. Dissertação de Mestrado. UFC. Fortaleza, 2002.

TREJO-SOLIS, C.; CHAGOYA DE SANCHEZ, V.; ARANDA-FRAUSTRO, A.; SANCHEZ-SEVILLA, L.; GOMEZ-RUIZ, C.; HERNANDEZ-MUNOZ, R. Inhibitory Effect of Vitamin E Administration on the Progression of Liver Regeneration Induced By Partial Hepatectomy in Rats. **Lab. Invest.**, v. 83, n.11, p.1669-79, 2003.

TURRENS, J.F.; FREEMAN, B.A.; CRAPO, J.D. Hyperoxia Increases H₂O₂ Release by Lung Mitochondria and Microsomes **Arch. Biochem. Biophys.**, v. 217, p. 411-21, 1982.

TYLER, D.O. Polarographic Assay and Intracellular Distribution of Superoxide Dismutase in Rat Liver. **Biochem. J.**, v.147, 493-504,1975.

UBEDA, A .; ESTEVE, M.L.; ALCARAZ, M.J. Effects of Flavonoids on Cytochrome p450 from Rat Liver Microsomes: Inhibition of Enzyme Activities and Protection Against Peroxidative Damage. **Phytoter. Res.**, v. 9, p. 416-20, 1995.

UCHIYAMA, M.; MIHARA, M. Determination of Malonaldehyde in Tissues by Thiobarbituric Acid Test. **Analyt. Biochem.**, v. 86, p.271-78,1978.

VANNUCCHI, H.; IGLESIAS, A.C.R.G.; MORANDI, M.V. Determinação de Radicais Livres em Ensaio Biológicos In: CASTRO e SILVA JR., O.; ZUCOLOTO, S.; BEER JR.,A. (Ed) **Modelos Experimentais de Pesquisa em Cirurgia**. Robe Editorial – São Paulo, p. 159-72, 1998.

VASCONCELOS, P.R.L. **Hepatic Metabolism During Sepsis**. Tese (PhD) Oxford University – England, 1987.

WANG, R.J.; NIXON, B.T. Identification of Hydrogen Peroxide as a Photoproduct Toxic to Human Cells in Tissue Culture Medium Irradiated with “daylight fluorescent light”.

In Vitro, v. 14, n.8, p. 715-22, 1978.

WEISS, S.J.; LoBUGLIO, A.F. Phagocyte-generated Oxygen Metabolites and Cellular Injury. **Lab. Invest.**, v. 47, p. 5-18, 1982.

WONG, C.; OOI, V.; WONG, C. Effects of Dimethyl Sulfoxide Against Liver Injury Caused by Carbon Tetrachloride in Rats. **Tox. Mech. Meth.**, v. 14, p. 167-76, 2004.

WOUTERSEN, R.A.; APPEL, M.J.; GARDEREN-HOETMER, A.; WIJNANDS, M.V.W. Dietary Fat and Carcinogenesis. **Mut. Res.**, v. 443, p. 111-27, 1999.

WRIGHT, N.; ALISON, M. The Liver. In: **The Biology of the Epitelial Cell Population**, v.2, Clarendon Press – Oxford, p. 880-1229, 1984.

WU, G.; MEININGER, C.J. Regulation of Nitric Oxide Synthesis by Dietary Factors. **Ann. Rev. Nutr.**, v. 22, p.61-86, 2002.

WU, D.; MEYDANI, S.N. ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids and Immune Function **Proc. Nutr. Soc.**, v. 57, p. 503-9, 1998.

ZAIA, D.A.M. Os Lipídios e a Origem da Vida. In: Curi, R.; Pompéia, C.; Miyasaka, C.K.; Procópio, J. **Entendendo a Gordura – Os Ácidos Graxos**. Ed. Manole – São Paulo, p. 1-4, 2002.

APÊNDICE A

Dados Brutos

As tabelas abaixo exibem os valores brutos coletados na pesquisa, em seqüência [T1 (36h): 1 a 6, T2 (168h): 7 a 12, T3 (336h): 13 a 18], dos parâmetros Peso dos Animais utilizados na pesquisa (g), Evolução Cronológica do Fígado Residual (g), GSH no fígado ($\mu\text{mol}/\text{mg}$), GSH no sangue ($\mu\text{mol}/\text{mL}$), TBARS no fígado ($\mu\text{mol.MDA}/\text{mg}$), TBARS no sangue ($\mu\text{mol.MDA}/\text{mL}$), Glicemia (mg%), Brrrubinemia (mg%) eTGP no sangue (mUI/mL).

Project1:PESO dos ANIMAIS (g) - Mon Oct 30 22:48:41 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 172 | 162 | 186 | 150 | 125.0 | 101 |
| 2 | 150 | 157 | 198 | 154 | 132.0 | 107 |
| 3 | 135 | 160 | 219 | 135 | 144.0 | 102 |
| 4 | 130 | 155 | 196 | 152 | 120.0 | 105 |
| 5 | 125 | 144 | 212 | 135 | 153.5 | 104 |
| 6 | 120 | 150 | 184 | 157 | 120.0 | 121 |
| 7 | 155 | 150 | 222 | 135 | 141.5 | 103 |
| 8 | 170 | 133 | 220 | 145 | 152.0 | 118 |
| 9 | 160 | 170 | 222 | 144 | 152.0 | 117 |
| 10 | 116 | 123 | 222 | 122 | 143.0 | 120 |
| 11 | 140 | 127 | 235 | 122 | 162.0 | 108 |
| 12 | 165 | 120 | 178 | 122 | 130.0 | 108 |
| 13 | 137 | 147 | 230 | 137 | 137.0 | 100 |
| 14 | 163 | 140 | 203 | 116 | 148.0 | 107 |
| 15 | 140 | 150 | 230 | 121 | 157.0 | 108 |
| 16 | 125 | 135 | 195 | 115 | 148.0 | 113 |
| 17 | 165 | 138 | 222 | 120 | 137.0 | 103 |
| 18 | 150 | 165 | 232 | 114 | 141.0 | 120 |

Peso Médio Geral dos Ratos = 147,71 g

EVOLUÇÃO CRONOLÓGICA DO FÍGADO RESIDUAL posHP.pzf:Evolução Cronológica /Fígado Residual pos-HP (g) - Mon Oct 30 22:51:42 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 5.0 | 3.0 | 5.0 | 4.0 | 4.0 | 2.5 |
| 2 | 5.4 | 2.0 | 7.0 | 3.5 | 5.5 | 2.5 |
| 3 | 7.0 | 2.5 | 5.0 | 6.0 | 5.0 | 2.0 |
| 4 | 5.0 | 3.5 | 4.5 | 3.0 | 6.0 | 2.5 |
| 5 | 5.0 | 2.9 | 6.0 | 5.0 | 4.0 | 2.0 |
| 6 | 5.0 | 2.8 | 5.5 | 4.5 | 6.0 | 3.0 |
| 7 | 7.5 | 5.0 | 5.0 | 5.5 | 5.5 | 6.0 |
| 8 | 7.0 | 3.5 | 5.5 | 5.0 | 4.5 | 5.0 |
| 9 | 6.0 | 5.5 | 6.0 | 5.5 | 6.0 | 5.0 |
| 10 | 5.0 | 4.0 | 6.8 | 5.0 | 6.5 | 5.5 |
| 11 | 4.0 | 5.0 | 5.5 | 4.5 | 6.0 | 6.5 |
| 12 | 4.0 | 5.4 | 4.5 | 5.0 | 4.5 | 5.0 |
| 13 | 6.0 | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 8.0 | 8.0 |
| 14 | 7.0 | 6.5 | 7.0 | 7.0 | 8.0 | 6.0 |
| 15 | 6.5 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 7.0 | 7.0 |
| 16 | 8.0 | 6.0 | 7.0 | 6.5 | 8.0 | 6.0 |
| 17 | 8.0 | 5.8 | 5.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 |
| 18 | 5.5 | 6.0 | 7.0 | 7.0 | 7.0 | 6.0 |

GSH no Fígado posHP todos os grupos.pzf:GSH no Fígado posHP todos os tempos - Thu Oct 26 16:05:31 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 192.587 | 437.143 | 579.163 | 399.160 | 223.677 | 518.553 |
| 2 | 145.473 | 623.200 | 518.553 | 400.603 | 223.357 | 513.747 |
| 3 | 176.400 | 426.083 | 478.490 | 417.257 | 462.943 | 251.723 |
| 4 | 186.980 | 439.547 | 487.783 | 546.760 | 594.997 | 244.670 |
| 5 | 146.913 | 422.077 | 403.487 | 399.180 | 340.027 | 234.093 |
| 6 | 179.607 | 412.623 | 395.153 | 399.160 | 348.840 | 234.253 |
| 7 | 216.147 | 434.737 | 259.257 | 255.410 | 272.397 | 457.577 |
| 8 | 224.480 | 447.397 | 259.093 | 255.570 | 273.357 | 546.760 |
| 9 | 414.707 | 492.910 | 222.877 | 282.653 | 302.363 | 402.047 |
| 10 | 406.533 | 518.553 | 222.087 | 284.737 | 298.680 | 416.470 |
| 11 | 214.543 | 412.943 | 308.937 | 298.037 | 248.357 | 224.160 |
| 12 | 221.273 | 420.153 | 314.063 | 297.397 | 248.517 | 223.997 |
| 13 | 393.873 | 420.153 | 215.663 | 291.467 | 171.147 | 254.127 |
| 14 | 518.553 | 424.000 | 215.343 | 294.513 | 207.407 | 253.327 |
| 15 | 167.107 | 378.807 | 310.857 | 333.293 | 283.933 | 375.763 |
| 16 | 168.550 | 384.257 | 307.013 | 331.693 | 281.850 | 378.807 |
| 17 | 138.420 | 450.283 | 237.620 | 300.923 | 235.857 | 366.467 |
| 18 | 139.060 | 474.320 | 239.063 | 302.043 | 234.577 | 377.847 |

GSH no Sangue pos HP todos os gtempo.pzf:GSH no Sangue posHP todos os tempos - Thu Oct 26 16:12:05 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 6.377 | 72.520 | 139.303 | 146.740 | 59.317 | 120.847 |
| 2 | 5.133 | 72.660 | 201.603 | 153.820 | 60.853 | 121.235 |
| 3 | 13.427 | 93.800 | 202.757 | 89.823 | 65.087 | 130.587 |
| 4 | 13.043 | 93.157 | 127.263 | 159.430 | 62.520 | 121.230 |
| 5 | 22.783 | 69.443 | 139.817 | 177.700 | 133.023 | 126.100 |
| 6 | 14.837 | 73.033 | 137.510 | 146.740 | 56.753 | 117.127 |
| 7 | 25.990 | 99.440 | 131.997 | 157.620 | 62.520 | 129.433 |
| 8 | 26.500 | 101.490 | 138.663 | 158.403 | 59.060 | 76.110 |
| 9 | 28.297 | 101.747 | 135.970 | 158.020 | 59.187 | 68.417 |
| 10 | 28.810 | 98.540 | 137.637 | 153.020 | 52.780 | 68.450 |
| 11 | 25.603 | 102.130 | 141.740 | 184.427 | 53.293 | 70.853 |
| 12 | 25.220 | 36.757 | 136.483 | 133.920 | 55.470 | 62.010 |
| 13 | 107.740 | 89.697 | 136.520 | 50.727 | 59.700 | 74.057 |
| 14 | 28.630 | 50.217 | 119.820 | 49.823 | 61.623 | 69.700 |
| 15 | 48.037 | 65.207 | 121.103 | 47.140 | 62.263 | 64.573 |
| 16 | 58.933 | 111.360 | 118.923 | 48.550 | 51.113 | 69.053 |
| 17 | 71.237 | 95.850 | 119.437 | 51.857 | 60.213 | 71.303 |
| 18 | 72.647 | 74.313 | 122.257 | 50.857 | 52.267 | 70.853 |

TBARS no Fígado posHP todos os tempos.pzf:TBARS no Fígado Residual posHP - Thu Oct 26 15:45:57 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 0.150 | 0.191 | 0.135 | 0.141 | 0.143 | 0.176 |
| 2 | 0.145 | 0.132 | 0.137 | 0.142 | 0.140 | 0.180 |
| 3 | 0.143 | 0.150 | 0.136 | 0.147 | 0.162 | 0.177 |
| 4 | 0.143 | 0.153 | 0.138 | 0.142 | 0.156 | 0.174 |
| 5 | 0.126 | 0.150 | 0.139 | 0.150 | 0.143 | 0.179 |
| 6 | 0.140 | 0.149 | 0.137 | 0.145 | 0.140 | 0.179 |
| 7 | 0.135 | 0.134 | 0.145 | 0.142 | 0.135 | 0.176 |
| 8 | 0.131 | 0.134 | 0.152 | 0.142 | 0.138 | 0.169 |
| 9 | 0.136 | 0.133 | 0.139 | 0.141 | 0.135 | 0.168 |
| 10 | 0.137 | 0.139 | 0.141 | 0.144 | 0.140 | 0.168 |
| 11 | 0.144 | 0.133 | 0.141 | 0.141 | 0.168 | 0.169 |
| 12 | 0.143 | 0.133 | 0.141 | 0.139 | 0.144 | 0.169 |
| 13 | 0.139 | 0.133 | 0.126 | 0.143 | 0.140 | 0.144 |
| 14 | 0.138 | 0.134 | 0.128 | 0.141 | 0.136 | 0.137 |
| 15 | 0.136 | 0.136 | 0.128 | 0.146 | 0.147 | 0.145 |
| 16 | 0.138 | 0.142 | 0.130 | 0.135 | 0.138 | 0.141 |
| 17 | 0.167 | 0.124 | 0.142 | 0.142 | 0.243 | 0.143 |
| 18 | 0.166 | 0.127 | 0.139 | 0.137 | 0.234 | 0.144 |

TBARS no Sangue posHP todos os grupos.pzf:TBARS no Sangue posHP - Thu Oct 26 15:20:55 2006

| | A | B | C | D | E | F | G |
|----|--------------|---------------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+w-3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+w-6) | Data Set-G |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 0.005 | 0.002 | 0.015 | 0.016 | 0.016 | 0.014 | |
| 2 | 0.017 | 0.004 | 0.020 | 0.011 | 0.015 | 0.029 | |
| 3 | 0.004 | 0.009 | 0.007 | 0.009 | 0.009 | 0.024 | |
| 4 | 0.005 | 0.005 | 0.005 | 0.009 | 0.010 | 0.012 | |
| 5 | 0.021 | 0.008 | 0.010 | 0.013 | 0.008 | 0.009 | |
| 6 | 0.020 | 0.008 | 0.036 | 0.013 | 0.011 | 0.025 | |
| 7 | 0.007 | 0.011 | 0.013 | 0.016 | 0.013 | 0.017 | |
| 8 | 0.008 | 0.011 | 0.008 | 0.013 | 0.014 | 0.037 | |
| 9 | 0.006 | 0.015 | 0.012 | 0.017 | 0.010 | 0.046 | |
| 10 | 0.005 | 0.012 | 0.012 | 0.016 | 0.011 | 0.011 | |
| 11 | 0.012 | 0.010 | 0.012 | 0.010 | 0.012 | 0.013 | |
| 12 | 0.011 | 0.005 | 0.018 | 0.014 | 0.011 | 0.018 | |
| 13 | 0.009 | 0.011 | 0.016 | 0.012 | 0.014 | 0.020 | |
| 14 | 0.014 | 0.010 | 0.002 | 0.011 | 0.014 | 0.017 | |
| 15 | 0.008 | 0.010 | 0.006 | 0.013 | 0.015 | 0.008 | |
| 16 | 0.010 | 0.011 | 0.018 | 0.017 | 0.014 | 0.012 | |
| 17 | 0.011 | 0.010 | 0.017 | 0.014 | 0.012 | 0.012 | |
| 18 | 0.013 | 0.010 | 0.013 | 0.015 | 0.014 | 0.015 | |

GLICEMIA posHP.pzf:GLICEMIA - Thu Oct 26 16:20:50 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|---------------|------------|------------|-------------|------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+w-3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+w-6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 181 | 129 | 131 | 81 | 114 | 19 |
| 2 | 98 | 161 | 129 | 107 | 102 | 50 |
| 3 | 168 | 94 | 102 | 83 | 115 | 47 |
| 4 | 182 | 158 | 133 | 72 | 112 | 53 |
| 5 | 136 | 153 | 127 | 107 | 94 | 41 |
| 6 | 225 | 117 | 125 | 95 | 81 | 61 |
| 7 | 64 | 142 | 7 | 69 | 43 | 82 |
| 8 | 139 | 155 | 7 | 40 | 75 | 66 |
| 9 | 110 | 133 | 2 | 46 | 11 | 80 |
| 10 | 92 | 137 | 20 | 47 | 3 | 60 |
| 11 | 95 | 156 | 57 | 48 | 16 | 61 |
| 12 | 103 | 124 | 4 | 39 | 54 | 75 |
| 13 | 176 | 135 | 97 | 128 | 78 | 74 |
| 14 | 91 | 154 | 66 | 128 | 105 | 91 |
| 15 | 95 | 144 | 76 | 115 | 92 | 87 |
| 16 | 119 | 200 | 93 | 116 | 90 | 91 |
| 17 | 77 | 160 | 91 | 96 | 67 | 65 |
| 18 | 32 | 152 | 69 | 107 | 108 | 60 |

BILIRRUBINEMIA posHP.pzf:BILIRRUBINEMIA posHP - Thu Oct 26 16:24:43 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|---------------|------------|------------|-------------|------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+w-3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+w-6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 0.09 | 0.08 | 0.67 | 0.24 | 0.17 | 0.12 |
| 2 | 0.06 | 0.18 | 0.11 | 0.10 | 0.12 | 0.11 |
| 3 | 0.20 | 0.11 | 0.10 | 0.30 | 0.08 | 0.16 |
| 4 | 0.01 | 0.14 | 0.09 | 0.21 | 0.14 | 0.14 |
| 5 | 0.13 | 0.16 | 0.74 | 0.32 | 0.16 | 0.13 |
| 6 | 0.09 | 0.11 | 0.13 | 0.19 | 0.16 | 0.30 |
| 7 | 0.12 | 0.06 | 0.04 | 0.08 | 0.03 | 0.02 |
| 8 | 0.08 | 0.09 | 0.10 | 0.30 | 0.03 | 0.08 |
| 9 | 0.01 | 0.05 | 0.06 | 0.10 | 0.06 | 0.09 |
| 10 | 0.03 | 0.04 | 0.02 | 0.04 | 0.05 | 0.10 |
| 11 | 0.06 | 0.12 | 0.06 | 0.08 | 0.12 | 0.02 |
| 12 | 0.05 | 0.11 | 0.07 | 0.10 | 0.05 | 0.04 |
| 13 | 0.11 | 0.04 | 0.03 | 0.06 | 0.03 | 0.10 |
| 14 | 0.01 | 0.02 | 0.11 | 0.12 | 0.02 | 0.02 |
| 15 | 0.01 | 0.07 | 0.06 | 0.13 | 0.13 | 0.10 |
| 16 | 0.03 | 0.07 | 0.07 | 0.05 | 0.04 | 0.05 |
| 17 | 0.07 | 0.01 | 0.03 | 0.06 | 0.06 | 0.02 |
| 18 | 0.03 | 0.13 | 0.02 | 0.11 | 0.01 | 0.05 |

TGPemia posHP.pzf:TGPemia posHP - Thu Oct 26 16:22:56 2006

| | A | B | C | D | E | F |
|----|--------------|---------------|------------|------------|-------------|------------|
| | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+w-3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+w-6) |
| | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | 37 | 175 | 159 | 93 | 127 | 65 |
| 2 | 29 | 235 | 53 | 123 | 79 | 53 |
| 3 | 73 | 118 | 69 | 158 | 67 | 54 |
| 4 | 41 | 223 | 76 | 110 | 80 | 69 |
| 5 | 51 | 181 | 459 | 122 | 89 | 50 |
| 6 | 40 | 71 | 63 | 189 | 26 | 197 |
| 7 | 64 | 39 | 39 | 32 | 30 | 48 |
| 8 | 41 | 44 | 41 | 32 | 26 | 38 |
| 9 | 46 | 37 | 51 | 37 | 34 | 36 |
| 10 | 36 | 43 | 26 | 34 | 36 | 39 |
| 11 | 32 | 50 | 31 | 36 | 23 | 44 |
| 12 | 48 | 35 | 48 | 31 | 18 | 43 |
| 13 | 51 | 68 | 41 | 51 | 30 | 47 |
| 14 | 37 | 83 | 36 | 51 | 46 | 46 |
| 15 | 37 | 80 | 32 | 45 | 25 | 37 |
| 16 | 43 | 59 | 84 | 36 | 25 | 47 |
| 17 | 45 | 94 | 56 | 56 | 30 | 37 |
| 18 | 20 | 66 | 39 | 54 | 35 | 33 |

APÊNDICE B

Média, Desvio Padrão e Erro Padrão da Média (E.P.M.) do Peso dos Animais, da Evolução Cronológica do Fígado Residual e dos Grupos em cada tempo, para cada parâmetro.

PESO DOS ANIMAIS (g).pzf:Col Stats of PESO dos ANIMAIS (g):Column statistics - Mon Oct 30 23:25:50 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 116.0 | 120.0 | 178.0 | 114.0 | 120.0 | 100.0 |
| 4 | 25% Percentile | 127.5 | 134.0 | 195.5 | 120.5 | 131.0 | 103.0 |
| 5 | Median | 145.0 | 148.5 | 219.5 | 135.0 | 142.3 | 107.5 |
| 6 | 75% Percentile | 164.0 | 158.5 | 226.0 | 147.5 | 152.0 | 117.5 |
| 7 | Maximum | 172.0 | 170.0 | 235.0 | 157.0 | 162.0 | 121.0 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 145.4 | 145.9 | 211.4 | 133.1 | 141.3 | 109.2 |
| 10 | Std. Deviation | 18.08 | 14.55 | 18.02 | 14.57 | 12.31 | 7.131 |
| 11 | Std. Error | 4.260 | 3.430 | 4.248 | 3.435 | 2.902 | 1.681 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 136.5 | 138.7 | 202.5 | 125.9 | 135.2 | 105.6 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 154.4 | 153.1 | 220.4 | 140.4 | 147.4 | 112.7 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 2618 | 2626 | 3806 | 2396 | 2543 | 1965 |

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 4.000 | 2.000 | 4.500 | 3.000 | 4.000 | 2.000 |
| 4 | 25% Percentile | 5.000 | 2.950 | 5.000 | 4.500 | 4.750 | 2.500 |
| 5 | Median | 5.750 | 5.000 | 5.750 | 5.250 | 6.000 | 5.250 |
| 6 | 75% Percentile | 7.000 | 6.000 | 7.000 | 6.250 | 7.000 | 6.250 |
| 7 | Maximum | 8.000 | 6.500 | 7.000 | 7.000 | 8.000 | 8.000 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 5.939 | 4.522 | 5.850 | 5.333 | 6.028 | 4.861 |
| 10 | Std. Deviation | 1.261 | 1.479 | 0.9231 | 1.176 | 1.311 | 1.939 |
| 11 | Std. Error | 0.2973 | 0.3486 | 0.2176 | 0.2771 | 0.3091 | 0.4570 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 5.312 | 3.787 | 5.391 | 4.749 | 5.376 | 3.897 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 6.566 | 5.258 | 6.309 | 5.918 | 6.680 | 5.825 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 106.9 | 81.40 | 105.3 | 96.00 | 108.5 | 87.50 |

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 145.5 | 412.6 | 395.2 | 399.2 | 223.4 | 234.1 |
| 4 | 25% Percentile | 146.2 | 417.4 | 399.3 | 399.2 | 223.5 | 234.2 |
| 5 | Median | 178.0 | 431.6 | 483.1 | 399.9 | 344.4 | 248.2 |
| 6 | 75% Percentile | 189.8 | 531.4 | 548.9 | 482.0 | 506.5 | 516.2 |
| 7 | Maximum | 192.6 | 623.2 | 579.2 | 546.8 | 550.0 | 518.6 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 171.3 | 460.1 | 477.1 | 427.0 | 358.1 | 332.8 |
| 10 | Std. Deviation | 20.28 | 80.51 | 69.84 | 59.09 | 130.0 | 142.2 |
| 11 | Std. Error | 8.278 | 32.87 | 28.51 | 24.12 | 53.06 | 58.03 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 150.0 | 375.6 | 403.8 | 365.0 | 221.8 | 183.7 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 192.6 | 544.6 | 550.4 | 489.0 | 494.5 | 482.0 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 1028 | 2761 | 2863 | 2562 | 2149 | 1997 |

GSH no Figado posHP (T2).pzf:Col Stats of GSH no Figado posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 20:46:13 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 214.5 | 412.9 | 222.1 | 255.4 | 248.4 | 224.0 |
| 4 | 25% Percentile | 215.3 | 416.5 | 222.5 | 255.5 | 248.4 | 224.1 |
| 5 | Median | 222.9 | 441.1 | 259.2 | 283.7 | 272.9 | 409.3 |
| 6 | 75% Percentile | 410.6 | 505.7 | 311.5 | 297.7 | 300.5 | 502.2 |
| 7 | Maximum | 414.7 | 518.6 | 314.1 | 298.0 | 302.4 | 546.8 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 282.9 | 454.4 | 264.4 | 279.0 | 273.9 | 378.5 |
| 10 | Std. Deviation | 98.99 | 42.25 | 40.05 | 19.25 | 23.34 | 129.8 |
| 11 | Std. Error | 40.41 | 17.25 | 16.35 | 7.858 | 9.528 | 52.99 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 179.1 | 410.1 | 222.4 | 258.8 | 249.5 | 242.3 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 386.8 | 498.8 | 306.4 | 299.2 | 298.4 | 514.7 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 1698 | 2727 | 1586 | 1674 | 1644 | 2271 |

GSH no Figado posHP (T3).pzf:Col Stats of GSH no Figado posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:47:09 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 138.4 | 378.8 | 215.3 | 291.5 | 171.1 | 253.3 |
| 4 | 25% Percentile | 138.7 | 381.5 | 215.5 | 293.0 | 189.3 | 253.7 |
| 5 | Median | 167.8 | 422.1 | 238.3 | 301.5 | 235.2 | 371.1 |
| 6 | 75% Percentile | 456.2 | 462.3 | 308.9 | 332.5 | 282.9 | 378.3 |
| 7 | Maximum | 518.6 | 474.3 | 310.9 | 333.3 | 283.9 | 378.8 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 254.3 | 422.0 | 254.3 | 309.0 | 235.8 | 334.4 |
| 10 | Std. Deviation | 161.8 | 36.97 | 43.58 | 18.63 | 43.42 | 62.63 |
| 11 | Std. Error | 66.07 | 15.09 | 17.79 | 7.607 | 17.72 | 25.57 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 84.41 | 383.2 | 208.5 | 289.4 | 190.2 | 268.7 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 424.1 | 460.8 | 300.0 | 328.5 | 281.4 | 400.1 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 1526 | 2532 | 1526 | 1854 | 1415 | 2006 |

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 5.133 | 69.44 | 127.3 | 89.82 | 56.75 | 117.1 |
| 4 | 25% Percentile | 5.755 | 70.98 | 132.4 | 118.3 | 58.04 | 119.0 |
| 5 | Median | 13.24 | 72.85 | 139.6 | 150.3 | 61.69 | 121.2 |
| 6 | 75% Percentile | 18.81 | 93.48 | 202.2 | 168.6 | 99.05 | 128.3 |
| 7 | Maximum | 22.78 | 93.80 | 202.6 | 177.7 | 133.0 | 130.6 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 12.60 | 79.10 | 158.0 | 145.7 | 72.93 | 122.9 |
| 10 | Std. Deviation | 6.388 | 11.21 | 34.49 | 29.67 | 29.58 | 4.742 |
| 11 | Std. Error | 2.608 | 4.577 | 14.08 | 12.11 | 12.07 | 1.936 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 5.896 | 67.34 | 121.8 | 114.6 | 41.89 | 117.9 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 19.30 | 90.87 | 194.2 | 176.9 | 104.0 | 127.8 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 75.60 | 474.6 | 948.3 | 874.3 | 437.6 | 737.1 |

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 25.22 | 36.76 | 132.0 | 133.9 | 52.78 | 62.01 |
| 4 | 25% Percentile | 25.41 | 67.65 | 134.0 | 143.5 | 53.04 | 65.21 |
| 5 | Median | 26.25 | 100.5 | 137.1 | 157.8 | 57.27 | 69.65 |
| 6 | 75% Percentile | 28.55 | 101.9 | 140.2 | 171.4 | 60.85 | 102.8 |
| 7 | Maximum | 28.81 | 102.1 | 141.7 | 184.4 | 62.52 | 129.4 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 26.74 | 90.02 | 137.1 | 157.6 | 57.05 | 79.21 |
| 10 | Std. Deviation | 1.479 | 26.13 | 3.224 | 16.14 | 3.831 | 25.02 |
| 11 | Std. Error | 0.6037 | 10.67 | 1.316 | 6.588 | 1.564 | 10.21 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 25.18 | 62.60 | 133.7 | 140.6 | 53.03 | 52.96 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 28.29 | 117.4 | 140.5 | 174.5 | 61.07 | 105.5 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 160.4 | 540.1 | 822.5 | 945.4 | 342.3 | 475.3 |

GSH no Sangue posHP (T3).pzf.Col Stats of GSH no Sangue posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:50:20 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 26.63 | 50.22 | 118.9 | 47.14 | 51.11 | 64.57 |
| 4 | 25% Percentile | 37.33 | 57.71 | 119.2 | 47.85 | 51.69 | 66.81 |
| 5 | Median | 65.09 | 82.01 | 120.5 | 50.28 | 59.96 | 70.28 |
| 6 | 75% Percentile | 90.19 | 103.6 | 129.4 | 51.36 | 61.94 | 72.68 |
| 7 | Maximum | 107.7 | 111.4 | 136.5 | 51.86 | 62.26 | 74.06 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 64.20 | 81.11 | 123.0 | 49.83 | 57.86 | 69.92 |
| 10 | Std. Deviation | 27.27 | 22.18 | 6.729 | 1.723 | 4.884 | 3.140 |
| 11 | Std. Error | 11.13 | 9.055 | 2.747 | 0.7034 | 1.994 | 1.282 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 35.59 | 57.83 | 115.9 | 48.02 | 52.74 | 66.63 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 92.82 | 104.4 | 130.1 | 51.63 | 62.99 | 73.22 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 385.2 | 486.6 | 738.1 | 299.0 | 347.2 | 419.5 |

TBARS no Fgado posHP (T1).pzf.Col Stats of TBARS no Fgado posHP (T1):Column statistics - Mon Oct 30 20:56:09 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.1260 | 0.1320 | 0.1350 | 0.1410 | 0.1400 | 0.1740 |
| 4 | 25% Percentile | 0.1330 | 0.1405 | 0.1355 | 0.1415 | 0.1400 | 0.1750 |
| 5 | Median | 0.1430 | 0.1500 | 0.1370 | 0.1435 | 0.1430 | 0.1780 |
| 6 | 75% Percentile | 0.1475 | 0.1720 | 0.1385 | 0.1485 | 0.1590 | 0.1795 |
| 7 | Maximum | 0.1500 | 0.1910 | 0.1390 | 0.1500 | 0.1620 | 0.1800 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.1412 | 0.1542 | 0.1370 | 0.1445 | 0.1473 | 0.1775 |
| 10 | Std. Deviation | 0.008134 | 0.01955 | 0.001414 | 0.003507 | 0.009331 | 0.002258 |
| 11 | Std. Error | 0.003321 | 0.007981 | 0.0005773 | 0.001432 | 0.003809 | 0.0009220 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.1326 | 0.1337 | 0.1355 | 0.1408 | 0.1375 | 0.1751 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.1497 | 0.1747 | 0.1385 | 0.1482 | 0.1571 | 0.1799 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.8470 | 0.9250 | 0.8220 | 0.8670 | 0.8840 | 1.065 |

TBARS no Fígado posHP (T2).pzf:Col Stats of TBARS no Fígado posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 21:01:26 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.1310 | 0.1330 | 0.1390 | 0.1390 | 0.1350 | 0.1680 |
| 4 | 25% Percentile | 0.1330 | 0.1330 | 0.1400 | 0.1400 | 0.1350 | 0.1680 |
| 5 | Median | 0.1365 | 0.1335 | 0.1410 | 0.1415 | 0.1390 | 0.1690 |
| 6 | 75% Percentile | 0.1435 | 0.1365 | 0.1485 | 0.1430 | 0.1560 | 0.1725 |
| 7 | Maximum | 0.1440 | 0.1390 | 0.1520 | 0.1440 | 0.1680 | 0.1760 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.1377 | 0.1343 | 0.1432 | 0.1415 | 0.1433 | 0.1698 |
| 10 | Std. Deviation | 0.004967 | 0.002338 | 0.004750 | 0.001643 | 0.01255 | 0.003061 |
| 11 | Std. Error | 0.002028 | 0.0009545 | 0.001939 | 0.0006708 | 0.005123 | 0.001249 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.1325 | 0.1319 | 0.1382 | 0.1398 | 0.1302 | 0.1666 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.1429 | 0.1368 | 0.1482 | 0.1432 | 0.1565 | 0.1730 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.8260 | 0.8060 | 0.8590 | 0.8490 | 0.8600 | 1.019 |

TBARS no Fígado posHP (T3).pzf:Col Stats of TBARS no Fígado posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:58:34 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|-----------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+SF) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.1360 | 0.1240 | 0.1260 | 0.1350 | 0.1360 | 0.1370 |
| 4 | 25% Percentile | 0.1370 | 0.1255 | 0.1270 | 0.1360 | 0.1370 | 0.1390 |
| 5 | Median | 0.1385 | 0.1335 | 0.1290 | 0.1415 | 0.1435 | 0.1435 |
| 6 | 75% Percentile | 0.1665 | 0.1390 | 0.1405 | 0.1445 | 0.2385 | 0.1445 |
| 7 | Maximum | 0.1670 | 0.1420 | 0.1420 | 0.1460 | 0.2430 | 0.1450 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.1473 | 0.1327 | 0.1322 | 0.1407 | 0.1730 | 0.1423 |
| 10 | Std. Deviation | 0.01488 | 0.006439 | 0.006646 | 0.004033 | 0.05095 | 0.002944 |
| 11 | Std. Error | 0.006075 | 0.002629 | 0.002713 | 0.001647 | 0.02080 | 0.001202 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.1317 | 0.1259 | 0.1252 | 0.1364 | 0.1195 | 0.1392 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.1630 | 0.1394 | 0.1391 | 0.1449 | 0.2265 | 0.1454 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.8840 | 0.7960 | 0.7930 | 0.8440 | 1.038 | 0.8540 |

TBARS no Sangue pos HP (T1).pzf.Col Stats of TBARS no Sangue posHP (T1):Column statistics - Mon Oct 30 20:51:43 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0040 | 0.0020 | 0.0050 | 0.0090 | 0.0080 | 0.0090 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0045 | 0.0030 | 0.0060 | 0.0090 | 0.0085 | 0.0105 |
| 5 | Median | 0.0110 | 0.0065 | 0.0125 | 0.0120 | 0.0105 | 0.0190 |
| 6 | 75% Percentile | 0.0205 | 0.0085 | 0.0280 | 0.0145 | 0.0155 | 0.0270 |
| 7 | Maximum | 0.0210 | 0.0090 | 0.0360 | 0.0160 | 0.0160 | 0.0290 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.0120 | 0.0060 | 0.0155 | 0.01183 | 0.0115 | 0.01883 |
| 10 | Std. Deviation | 0.008149 | 0.002757 | 0.01143 | 0.002714 | 0.003271 | 0.008183 |
| 11 | Std. Error | 0.003327 | 0.001125 | 0.004667 | 0.001108 | 0.001335 | 0.003341 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.003449 | 0.003107 | 0.003502 | 0.008985 | 0.008067 | 0.01025 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.02055 | 0.008893 | 0.02750 | 0.01468 | 0.01493 | 0.02742 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.0720 | 0.0360 | 0.09300 | 0.0710 | 0.0690 | 0.1130 |

TBARS no Sangue pos HP (T2).pzf.Col Stats of TBARS no Sangue posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 20:52:53 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0050 | 0.0050 | 0.0080 | 0.0100 | 0.0100 | 0.0110 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0055 | 0.0075 | 0.0100 | 0.0115 | 0.0105 | 0.0120 |
| 5 | Median | 0.0075 | 0.0110 | 0.0120 | 0.0150 | 0.0115 | 0.0175 |
| 6 | 75% Percentile | 0.0115 | 0.0135 | 0.0155 | 0.0165 | 0.0135 | 0.0415 |
| 7 | Maximum | 0.0120 | 0.0150 | 0.0180 | 0.0170 | 0.0140 | 0.0460 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.008167 | 0.01067 | 0.0125 | 0.01433 | 0.01183 | 0.02367 |
| 10 | Std. Deviation | 0.002787 | 0.003266 | 0.003209 | 0.002582 | 0.001472 | 0.01433 |
| 11 | Std. Error | 0.001138 | 0.001333 | 0.001310 | 0.001054 | 0.0006009 | 0.005852 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.005242 | 0.007239 | 0.009132 | 0.01162 | 0.01029 | 0.008624 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.01109 | 0.01409 | 0.01587 | 0.01704 | 0.01338 | 0.03871 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.0490 | 0.0640 | 0.0750 | 0.0860 | 0.0710 | 0.1420 |

TBARS no Sangre pos HP (T3).pzf:Col Stats of TBARS no Sangre posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:55:06 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0080 | 0.0100 | 0.0020 | 0.0110 | 0.0120 | 0.0080 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0085 | 0.0100 | 0.0040 | 0.0115 | 0.0130 | 0.0100 |
| 5 | Median | 0.0105 | 0.0100 | 0.0145 | 0.0135 | 0.0140 | 0.0135 |
| 6 | 75% Percentile | 0.0135 | 0.0110 | 0.0175 | 0.0160 | 0.0145 | 0.0185 |
| 7 | Maximum | 0.0140 | 0.0110 | 0.0180 | 0.0170 | 0.0150 | 0.0200 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.01083 | 0.01033 | 0.0120 | 0.01367 | 0.01383 | 0.0140 |
| 10 | Std. Deviation | 0.002317 | 0.0005164 | 0.006542 | 0.002160 | 0.0009832 | 0.004243 |
| 11 | Std. Error | 0.0009458 | 0.0002108 | 0.002671 | 0.0008819 | 0.0004014 | 0.001732 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.008402 | 0.009791 | 0.005134 | 0.01140 | 0.01280 | 0.009548 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.01326 | 0.01088 | 0.01887 | 0.01593 | 0.01487 | 0.01845 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.0650 | 0.0620 | 0.0720 | 0.0820 | 0.0830 | 0.08400 |

GLICEMIA (T1).pzf:Col Stats of GLICEMIA posHP (T1):Column statistics - Mon Oct 30 20:30:23 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 98.00 | 94.00 | 102.0 | 72.00 | 81.00 | 19.00 |
| 4 | 25% Percentile | 117.0 | 105.5 | 113.5 | 76.50 | 87.50 | 30.00 |
| 5 | Median | 174.5 | 141.0 | 128.0 | 89.00 | 107.0 | 48.50 |
| 6 | 75% Percentile | 203.5 | 159.5 | 132.0 | 107.0 | 114.5 | 57.00 |
| 7 | Maximum | 225.0 | 161.0 | 133.0 | 107.0 | 115.0 | 61.00 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 165.0 | 135.3 | 124.5 | 90.83 | 103.0 | 45.17 |
| 10 | Std. Deviation | 43.55 | 26.72 | 11.38 | 14.51 | 13.51 | 14.43 |
| 11 | Std. Error | 17.78 | 10.91 | 4.646 | 5.924 | 5.514 | 5.890 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 119.3 | 107.3 | 112.6 | 75.61 | 88.83 | 30.03 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 210.7 | 163.4 | 136.4 | 106.1 | 117.2 | 60.31 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 990.0 | 812.0 | 747.0 | 545.0 | 618.0 | 271.0 |

GLICEMIA posHP(T2).pzf:Col Stats of GLICEMIA posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 20:32:50 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 64.00 | 124.0 | 2.000 | 39.00 | 3.000 | 60.00 |
| 4 | 25% Percentile | 78.00 | 128.5 | 3.000 | 39.50 | 7.000 | 60.50 |
| 5 | Median | 99.00 | 139.5 | 7.000 | 46.50 | 29.50 | 70.50 |
| 6 | 75% Percentile | 124.5 | 155.5 | 38.50 | 58.50 | 64.50 | 81.00 |
| 7 | Maximum | 139.0 | 156.0 | 57.00 | 69.00 | 75.00 | 82.00 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 100.5 | 141.2 | 16.17 | 48.17 | 33.67 | 70.67 |
| 10 | Std. Deviation | 24.55 | 12.58 | 20.97 | 10.87 | 28.20 | 9.626 |
| 11 | Std. Error | 10.02 | 5.134 | 8.561 | 4.438 | 11.51 | 3.930 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 74.74 | 128.0 | -5.841 | 36.76 | 4.076 | 60.56 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 126.3 | 154.4 | 38.17 | 59.57 | 63.26 | 80.77 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 603.0 | 847.0 | 97.00 | 289.0 | 202.0 | 424.0 |

GLICEMIA posHP(T3).pzf:Col Stats of GLICEMIA posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:34:27 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 32.00 | 135.0 | 66.00 | 96.00 | 67.00 | 60.00 |
| 4 | 25% Percentile | 54.50 | 139.5 | 67.50 | 101.5 | 72.50 | 62.50 |
| 5 | Median | 93.00 | 153.0 | 83.50 | 115.5 | 91.00 | 80.50 |
| 6 | 75% Percentile | 147.5 | 180.0 | 95.00 | 128.0 | 106.5 | 91.00 |
| 7 | Maximum | 176.0 | 200.0 | 97.00 | 128.0 | 108.0 | 91.00 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 98.33 | 157.5 | 82.00 | 115.0 | 90.00 | 78.00 |
| 10 | Std. Deviation | 47.71 | 22.55 | 13.33 | 12.36 | 15.66 | 13.62 |
| 11 | Std. Error | 19.48 | 9.208 | 5.441 | 5.046 | 6.393 | 5.562 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 48.27 | 133.8 | 68.01 | 102.0 | 73.57 | 63.70 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 148.4 | 181.2 | 95.99 | 128.0 | 106.4 | 92.30 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 590.0 | 945.0 | 492.0 | 690.0 | 540.0 | 468.0 |

Bilirubinemia posHP (T1).pzf:Col Stats of Bilirubinemia Total posHP (T1):Column statistics - Mon Oct 30 20:36:36 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0100 | 0.0800 | 0.0900 | 0.1000 | 0.0800 | 0.1100 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0350 | 0.0950 | 0.0950 | 0.1450 | 0.1000 | 0.1150 |
| 5 | Median | 0.0900 | 0.1250 | 0.1200 | 0.2250 | 0.1500 | 0.1350 |
| 6 | 75% Percentile | 0.1650 | 0.1700 | 0.7050 | 0.3100 | 0.1650 | 0.2300 |
| 7 | Maximum | 0.2000 | 0.1800 | 0.7400 | 0.3200 | 0.1700 | 0.3000 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.09667 | 0.1300 | 0.3067 | 0.2267 | 0.1383 | 0.1600 |
| 10 | Std. Deviation | 0.06439 | 0.03688 | 0.3096 | 0.07992 | 0.03371 | 0.07071 |
| 11 | Std. Error | 0.02629 | 0.01506 | 0.1264 | 0.03263 | 0.01376 | 0.02887 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.02909 | 0.09130 | -0.01826 | 0.1428 | 0.1030 | 0.08579 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.1642 | 0.1687 | 0.6316 | 0.3105 | 0.1737 | 0.2342 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.5800 | 0.7800 | 1.840 | 1.360 | 0.8300 | 0.9600 |

Bilirubinemia posHP (T2).pzf:Col Stats of Bilirubinemia Total posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 20:37:34 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0100 | 0.0400 | 0.0200 | 0.0400 | 0.0300 | 0.0200 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0200 | 0.0450 | 0.0300 | 0.0600 | 0.0300 | 0.0200 |
| 5 | Median | 0.0550 | 0.0750 | 0.0600 | 0.0900 | 0.0500 | 0.0600 |
| 6 | 75% Percentile | 0.1000 | 0.1150 | 0.0850 | 0.2000 | 0.0900 | 0.0950 |
| 7 | Maximum | 0.1200 | 0.1200 | 0.1000 | 0.3000 | 0.1200 | 0.1000 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.05833 | 0.07833 | 0.05833 | 0.1167 | 0.05667 | 0.05833 |
| 10 | Std. Deviation | 0.03869 | 0.03312 | 0.02714 | 0.09245 | 0.03327 | 0.03601 |
| 11 | Std. Error | 0.01579 | 0.01352 | 0.01108 | 0.03774 | 0.01358 | 0.01470 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.01773 | 0.04358 | 0.02985 | 0.01965 | 0.02176 | 0.02054 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.09893 | 0.1131 | 0.08682 | 0.2137 | 0.09158 | 0.09612 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.3500 | 0.4700 | 0.3500 | 0.7000 | 0.3400 | 0.3500 |

Bilirubinemia posHP (T3).pzf:Col Stats of Bilirubinemia Total posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:38:35 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 0.0100 | 0.0100 | 0.0200 | 0.0500 | 0.0100 | 0.0200 |
| 4 | 25% Percentile | 0.0100 | 0.0150 | 0.0250 | 0.0550 | 0.0150 | 0.0200 |
| 5 | Median | 0.0300 | 0.0550 | 0.0450 | 0.0850 | 0.0350 | 0.0500 |
| 6 | 75% Percentile | 0.0900 | 0.1000 | 0.0900 | 0.1250 | 0.0950 | 0.1000 |
| 7 | Maximum | 0.1100 | 0.1300 | 0.1100 | 0.1300 | 0.1300 | 0.1000 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 0.04333 | 0.05667 | 0.05333 | 0.08833 | 0.04833 | 0.05667 |
| 10 | Std. Deviation | 0.03933 | 0.04367 | 0.03386 | 0.03545 | 0.04355 | 0.03615 |
| 11 | Std. Error | 0.01606 | 0.01783 | 0.01382 | 0.01447 | 0.01778 | 0.01476 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 0.002061 | 0.01084 | 0.01780 | 0.05113 | 0.002630 | 0.01873 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 0.08461 | 0.1025 | 0.08887 | 0.1255 | 0.09404 | 0.09460 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 0.2600 | 0.3400 | 0.3200 | 0.5300 | 0.2900 | 0.3400 |

TGPemia posHP (T1).pzf:Col Stats of TGPemia posHP (T1):Column statistics - Mon Oct 30 20:40:33 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 29.00 | 71.00 | 53.00 | 93.00 | 26.00 | 50.00 |
| 4 | 25% Percentile | 33.00 | 94.50 | 58.00 | 101.5 | 46.50 | 51.50 |
| 5 | Median | 40.50 | 178.0 | 72.50 | 122.5 | 79.50 | 59.50 |
| 6 | 75% Percentile | 62.00 | 229.0 | 309.0 | 173.5 | 108.0 | 133.0 |
| 7 | Maximum | 73.00 | 235.0 | 459.0 | 189.0 | 127.0 | 197.0 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 45.17 | 167.2 | 146.5 | 132.5 | 78.00 | 81.33 |
| 10 | Std. Deviation | 15.37 | 62.67 | 157.8 | 34.96 | 32.72 | 57.15 |
| 11 | Std. Error | 6.274 | 25.58 | 64.42 | 14.27 | 13.36 | 23.33 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 29.04 | 101.4 | -19.10 | 95.82 | 43.67 | 21.36 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 61.29 | 232.9 | 312.1 | 169.2 | 112.3 | 141.3 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 271.0 | 1003 | 879.0 | 795.0 | 468.0 | 488.0 |

TGPemia posHP (T2).pzf:Col Stats of TGPemia posHP (T2):Column statistics - Mon Oct 30 20:41:25 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 32.00 | 35.00 | 26.00 | 31.00 | 18.00 | 36.00 |
| 4 | 25% Percentile | 34.00 | 36.00 | 28.50 | 31.50 | 20.50 | 37.00 |
| 5 | Median | 43.50 | 41.00 | 40.00 | 33.00 | 28.00 | 41.00 |
| 6 | 75% Percentile | 56.00 | 47.00 | 49.50 | 36.50 | 35.00 | 46.00 |
| 7 | Maximum | 64.00 | 50.00 | 51.00 | 37.00 | 36.00 | 48.00 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 44.50 | 41.33 | 39.33 | 33.67 | 27.83 | 41.33 |
| 10 | Std. Deviation | 11.27 | 5.465 | 9.606 | 2.422 | 6.824 | 4.457 |
| 11 | Std. Error | 4.603 | 2.231 | 3.921 | 0.9888 | 2.786 | 1.820 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 32.67 | 35.60 | 29.25 | 31.12 | 20.67 | 36.66 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 56.33 | 47.07 | 49.41 | 36.21 | 34.99 | 46.01 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 267.0 | 248.0 | 236.0 | 202.0 | 167.0 | 248.0 |

TGPemia posHP (T3).pzf:Col Stats of TGPemia posHP (T3):Column statistics - Mon Oct 30 20:42:33 2006

| | | A | B | C | D | E | F |
|----|----------------------|--------------|---------------|---------------------|------------|-------------|---------------------|
| | | G1(Simulado) | G2(HP+Salina) | G3(HP+ ω -3) | G4(HP+TRT) | G5(HP+DMSO) | G6(HP+ ω -6) |
| | | Y | Y | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Number of values | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| 2 | | | | | | | |
| 3 | Minimum | 20.00 | 59.00 | 32.00 | 36.00 | 25.00 | 33.00 |
| 4 | 25% Percentile | 28.50 | 62.50 | 34.00 | 40.50 | 25.00 | 35.00 |
| 5 | Median | 40.00 | 74.00 | 40.00 | 51.00 | 30.00 | 41.50 |
| 6 | 75% Percentile | 48.00 | 88.50 | 70.00 | 55.00 | 40.50 | 47.00 |
| 7 | Maximum | 51.00 | 94.00 | 84.00 | 56.00 | 46.00 | 47.00 |
| 8 | | | | | | | |
| 9 | Mean | 38.83 | 75.00 | 48.00 | 48.83 | 31.83 | 41.17 |
| 10 | Std. Deviation | 10.63 | 12.93 | 19.44 | 7.305 | 7.885 | 6.210 |
| 11 | Std. Error | 4.339 | 5.279 | 7.937 | 2.982 | 3.219 | 2.535 |
| 12 | | | | | | | |
| 13 | Lower 95% CI of mean | 27.68 | 61.43 | 27.60 | 41.17 | 23.56 | 34.65 |
| 14 | Upper 95% CI of mean | 49.99 | 88.57 | 68.40 | 56.50 | 40.11 | 47.68 |
| 15 | | | | | | | |
| 16 | Sum | 233.0 | 450.0 | 288.0 | 293.0 | 191.0 | 247.0 |

APÊNDICE C

Teste de Kruskal-Wallis dos Dados Brutos

PESO DOS ANIMAIS (g).pzf:1way ANOVA of PESO dos ANIMAIS (g):Tabular results - Mon Oct 30 23:27:30 2006

| | | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | PESO dos ANIMAIS (g) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 75.15 | | |

ÇÃO CRONOLÓGICA DO FÍGADO RESIDUAL posHP.pzf:1way ANOVA of Evolução Cronológica /Fígado Residual pos-HP (g):Tabular results - Mon Oct 30 23:32:1

| | | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | Evolução Cronológica /Fígado Residual po | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0417 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | * | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 11.53 | | |

GSH no Figado posHP (T1).pzf:1way ANOVA of GSH no Figado posHP (T1):Tabular results - Fri Oct 27 15:07:56 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Figado posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0020 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 18.94 | | |

Project1:1way ANOVA of GSH no Figado posHP (T2):Tabular results - Fri Oct 27 15:35:46 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Figado posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0112 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | * | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 14.81 | | |

Project1:1way ANOVA of GSH no Figado posHP (T3):Tabular results - Fri Oct 27 16:01:20 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Figado posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0033 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 17.73 | | |

Project1:1way ANOVA of GSH no Sangue posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 14:05:37 2006

| | Parameter | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Sangue posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 29.12 | | |

Project1:1way ANOVA of GSH no Sangue posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 14:21:07 2006

| | Parameter | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Sangue posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 31.65 | | |

Project1:1way ANOVA of GSH no Sangue posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 14:43:12 2006

| | Parameter | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GSH no Sangue posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0002 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 24.00 | | |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Figado posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 15:03:29 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Figado posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0006 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 21.62 | | |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Figado posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 15:15:32 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Figado posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0003 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 23.18 | | |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Figado posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 15:26:45 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Figado posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0152 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | * | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 14.06 | | |

TBARS no Sangue pos HP (T1).pzf:1way ANOVA of TBARS no Sangue posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 19:08:03 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0483 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | * | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 11.16 | | |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Sangue posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 19:23:07 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0069 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 15.98 | | |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Sangue posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 19:32:40 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0724 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ns | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | No | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 10.10 | | |

Project1:1way ANOVA of GLICEMIA (T1):Tabular results - Sat Oct 28 19:52:29 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GLICEMIA (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 26.07 | | |

Project1:1way ANOVA of GLICEMIA posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 20:05:13 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GLICEMIA posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 28.79 | | |

Project1:1way ANOVA of GLICEMIA posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 20:20:40 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | GLICEMIA posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0006 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | *** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 21.56 | | |

Project1:1way ANOVA of Bilirubinemia Total posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 21:08:43 2006

| | | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.1348 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ns | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | No | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 8.414 | | |

Project1:1way ANOVA of Bilirubinemia Total posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 21:18:58 2006

| | | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.4399 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ns | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | No | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 4.807 | | |

Project1:1way ANOVA of Bilirubinemia Total posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 22:15:13 2006

| | | A | B | C |
|---|--|------------------------|------------|------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.4006 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ns | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | No | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 5.127 | | |

Project1:1way ANOVA of TGPemia posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 20:39:16 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TGPemia posHP (T1) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0035 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 17.57 | | |

Project1:1way ANOVA of TGPemia posHP (2):Tabular results - Sat Oct 28 20:47:19 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TGPemia posHP (2) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0073 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 15.83 | | |

Project1:1way ANOVA of TGPemia posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 20:55:26 2006

| | | A | B | C |
|-----------|--|------------------------|------------|------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C |
| | | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | |
| 2 | TGPemia posHP (T3) | | | |
| 3 | Kruskal-Wallis test | | | |
| 4 | P value | 0.0013 | | |
| 5 | Exact or approximate P value? | Gaussian Approximation | | |
| 6 | P value summary | ** | | |
| 7 | Do the medians vary signif. (P < 0.05) | Yes | | |
| 8 | Number of groups | 6 | | |
| 9 | Kruskal-Wallis statistic | 19.88 | | |

APÊNDICE D

ANOVA & Teste Comparativo de Dunnett de Cada Grupo, em Cada Tempo

GSH no Fígado posHP (T1).pzf:1way ANOVA of GSH no Fígado posHP (T1):Tabular results - Fri Oct 27 15:45:05 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Fígado posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 8.777 | | | |
| 9 | R squared | 0.5940 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 15.54 | | | |
| 13 | P value | 0.0083 | | | |
| 14 | P value summary | ** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 383000 | 5 | 76590 | |
| 19 | Residual (within columns) | 261800 | 30 | 8727 | |
| 20 | Total | 644800 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 288.8 | 5.354 | P < 0.01 | 145.3 to 432.3 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -16.99 | 0.3151 | P > 0.05 | -160.5 to 126.5 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 33.09 | 0.6136 | P > 0.05 | -110.4 to 176.6 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 102.0 | 1.891 | P > 0.05 | -41.49 to 245.4 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 127.3 | 2.360 | P > 0.05 | -16.19 to 270.7 |

Project1:1way ANOVA of GSH no Figado posHP (T2):Tabular results - Fri Oct 27 15:40:07 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Figado posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0002 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 6.918 | | | |
| 9 | R squared | 0.5355 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 24.52 | | | |
| 13 | P value | 0.0002 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 178400 | 5 | 35680 | |
| 19 | Residual (within columns) | 154800 | 30 | 5159 | |
| 20 | Total | 333200 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 171.5 | 4.136 | P < 0.01 | 61.19 to 281.8 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 190.1 | 4.583 | P < 0.01 | 79.76 to 300.4 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 175.5 | 4.232 | P < 0.01 | 65.17 to 285.8 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 180.5 | 4.353 | P < 0.01 | 70.20 to 290.8 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 75.95 | 1.831 | P > 0.05 | -34.36 to 186.3 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Figado posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0020 | | | |
| 5 | P value summary | ** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 4.939 | | | |
| 9 | R squared | 0.4515 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 25.62 | | | |
| 13 | P value | 0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 146600 | 5 | 29320 | |
| 19 | Residual (within columns) | 178100 | 30 | 5936 | |
| 20 | Total | 324700 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 167.7 | 3.770 | P < 0.01 | 49.39 to 286.0 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 167.7 | 3.770 | P < 0.01 | 49.39 to 286.0 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 113.0 | 2.540 | P > 0.05 | -5.343 to 231.3 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 186.2 | 4.185 | P < 0.01 | 67.85 to 304.5 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 87.58 | 1.969 | P > 0.05 | -30.74 to 205.9 |

Project1:1way ANOVA of GSH no Sangue posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 14:06:42 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Sangue posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 33.94 | | | |
| 9 | R squared | 0.8498 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 24.39 | | | |
| 13 | P value | 0.0002 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 88660 | 5 | 17730 | |
| 19 | Residual (within columns) | 15670 | 30 | 522.4 | |
| 20 | Total | 104300 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 66.50 | 5.040 | P < 0.01 | 31.40 to 101.6 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -78.94 | 5.982 | P < 0.01 | -114.0 to -43.84 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -66.61 | 5.048 | P < 0.01 | -101.7 to -31.51 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 6.177 | 0.4681 | P > 0.05 | -28.92 to 41.28 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -43.75 | 3.316 | P < 0.05 | -78.85 to -8.652 |

| | | A | B | C | D |
|-----------|--|------------|------------|------------|------------------|
| Parameter | | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Sangué posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 54.01 | | | |
| 9 | R squared | 0.9000 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 42.52 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 71860 | 5 | 14370 | |
| 19 | Residual (within columns) | 7982 | 30 | 266.1 | |
| 20 | Total | 79840 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 63.28 | 6.719 | P < 0.01 | 38.23 to 88.33 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -47.06 | 4.997 | P < 0.01 | -72.12 to -22.01 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -67.55 | 7.173 | P < 0.01 | -92.60 to -42.50 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 32.97 | 3.500 | P < 0.01 | 7.915 to 58.02 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 10.81 | 1.147 | P > 0.05 | -14.25 to 35.86 |

Project1:1way ANOVA of GSH no Sangué posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 14:44:14 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GSH no Sangué posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 18.63 | | | |
| 9 | R squared | 0.7564 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 42.58 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 20460 | 5 | 4091 | |
| 19 | Residual (within columns) | 6586 | 30 | 219.5 | |
| 20 | Total | 27040 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 16.90 | 1.976 | P > 0.05 | -5.852 to 39.66 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -41.90 | 4.898 | P < 0.01 | -64.66 to -19.15 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 31.28 | 3.657 | P < 0.01 | 8.526 to 54.04 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 23.24 | 2.717 | P < 0.05 | 0.4887 to 46.00 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 11.18 | 1.307 | P > 0.05 | -11.57 to 33.94 |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Figado posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 15:04:24 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TBARS no Figado posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 13.72 | | | |
| 9 | R squared | 0.6958 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 35.83 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.006345 | 5 | 0.001269 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.002774 | 30 | 0.00009247 | |
| 20 | Total | 0.009119 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+SF) vs G1(Simulado) | 0.0130 | 2.342 | P > 0.05 | -0.001768 to 0.02777 |
| 24 | G2(HP+SF) vs G3(HP+w-3) | 0.01717 | 3.092 | P < 0.05 | 0.002399 to 0.03193 |
| 25 | G2(HP+SF) vs G4(HP+TRT) | 0.009667 | 1.741 | P > 0.05 | -0.005101 to 0.02443 |
| 26 | G2(HP+SF) vs G5(HP+DMSO) | 0.006833 | 1.231 | P > 0.05 | -0.007934 to 0.02160 |
| 27 | G2(HP+SF) vs G6(HP+w-6) | -0.02333 | 4.203 | P < 0.01 | -0.03810 to -0.008566 |

| | A | B | C | D |
|---|------------|------------|------------|-----------------------|
| Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | Y | Y | Y | Y |
| 1 Table Analyzed | | | | |
| 2 TBARS no Figado posHP (T2) | | | | |
| 3 One-way analysis of variance | | | | |
| 4 P value | P<0.0001 | | | |
| 5 P value summary | *** | | | |
| 6 Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 Number of groups | 6 | | | |
| 8 F | 26.00 | | | |
| 9 R squared | 0.8125 | | | |
| 10 | | | | |
| 11 Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 Bartlett's statistic (corrected) | 24.87 | | | |
| 13 P value | 0.0001 | | | |
| 14 P value summary | *** | | | |
| 15 Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | |
| 17 ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 Treatment (between columns) | 0.004816 | 5 | 0.0009632 | |
| 19 Residual (within columns) | 0.001111 | 30 | 0.00003704 | |
| 20 Total | 0.005927 | 35 | | |
| 21 | | | | |
| 22 Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 G2(HP+SF) vs G1(Simulado) | -0.003333 | 0.9487 | P > 0.05 | -0.01268 to 0.006013 |
| 24 G2(HP+SF) vs G3(HP+w-3) | -0.008833 | 2.514 | P > 0.05 | -0.01818 to 0.0005132 |
| 25 G2(HP+SF) vs G4(HP+TRT) | -0.007167 | 2.040 | P > 0.05 | -0.01651 to 0.002180 |
| 26 G2(HP+SF) vs G5(HP+DMSO) | -0.009000 | 2.561 | P > 0.05 | -0.01835 to 0.0003465 |
| 27 G2(HP+SF) vs G6(HP+w-6) | -0.03550 | 10.10 | P < 0.01 | -0.04485 to -0.02615 |

| Parameter | | A | B | C | D |
|-----------|--|------------|------------|------------|-----------------------|
| | | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TBARS no Figado posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0352 | | | |
| 5 | P value summary | * | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 2.783 | | | |
| 9 | R squared | 0.3168 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 52.97 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.006789 | 5 | 0.001358 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.01464 | 30 | 0.0004880 | |
| 20 | Total | 0.02143 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+SF) vs G1(Simulado) | -0.01467 | 1.150 | P > 0.05 | -0.04859 to 0.01926 |
| 24 | G2(HP+SF) vs G3(HP+w-3) | 0.0005000 | 0.03920 | P > 0.05 | -0.03343 to 0.03443 |
| 25 | G2(HP+SF) vs G4(HP+TRT) | -0.008000 | 0.6272 | P > 0.05 | -0.04193 to 0.02593 |
| 26 | G2(HP+SF) vs G5(HP+DMSO) | -0.04033 | 3.162 | P < 0.05 | -0.07426 to -0.006407 |
| 27 | G2(HP+SF) vs G6(HP+w-6) | -0.009667 | 0.7579 | P > 0.05 | -0.04359 to 0.02426 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0687 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 2.311 | | | |
| 9 | R squared | 0.2780 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 16.68 | | | |
| 13 | P value | 0.0052 | | | |
| 14 | P value summary | ** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.0005579 | 5 | 0.0001116 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.001449 | 30 | 0.00004829 | |
| 20 | Total | 0.002007 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | -0.0060 | 1.496 | P > 0.05 | -0.01667 to 0.004672 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -0.0095 | 2.368 | P > 0.05 | -0.02017 to 0.001172 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.005833 | 1.454 | P > 0.05 | -0.01651 to 0.004839 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | -0.0055 | 1.371 | P > 0.05 | -0.01617 to 0.005172 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -0.01283 | 3.199 | P < 0.05 | -0.02351 to -0.002161 |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Sangue posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 19:24:08 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0047 | | | |
| 5 | P value summary | ** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 4.275 | | | |
| 9 | R squared | 0.4161 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 34.63 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.0008658 | 5 | 0.0001732 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.001215 | 30 | 0.00004051 | |
| 20 | Total | 0.002081 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 0.002500 | 0.6804 | P > 0.05 | -0.007274 to 0.01227 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -0.001833 | 0.4989 | P > 0.05 | -0.01161 to 0.007941 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.003667 | 0.9979 | P > 0.05 | -0.01344 to 0.006107 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | -0.001167 | 0.3175 | P > 0.05 | -0.01094 to 0.008607 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -0.0130 | 3.538 | P < 0.01 | -0.02277 to -0.003226 |

Project1:1way ANOVA of TBARS no Sangue posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 19:33:47 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TBARS no Sangue posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.2871 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 1.308 | | | |
| 9 | R squared | 0.1790 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 29.71 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.00007856 | 5 | 0.00001571 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.0003603 | 30 | 0.00001201 | |
| 20 | Total | 0.0004389 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | -0.0005000 | 0.2499 | P > 0.05 | -0.005822 to 0.004822 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -0.001667 | 0.8329 | P > 0.05 | -0.006989 to 0.003656 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.003333 | 1.666 | P > 0.05 | -0.008656 to 0.001989 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | -0.003500 | 1.749 | P > 0.05 | -0.008822 to 0.001822 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -0.003667 | 1.832 | P > 0.05 | -0.008989 to 0.001656 |

Project1:1way ANOVA of GLICEMIA (T1):Tabular results - Sat Oct 28 19:53:29 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GLICEMIA (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 18.30 | | | |
| 9 | R squared | 0.7531 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 14.18 | | | |
| 13 | P value | 0.0145 | | | |
| 14 | P value summary | * | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 50970 | 5 | 10190 | |
| 19 | Residual (within columns) | 16710 | 30 | 556.9 | |
| 20 | Total | 67670 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | -29.67 | 2.177 | P > 0.05 | -65.91 to 6.575 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 10.83 | 0.7951 | P > 0.05 | -25.41 to 47.07 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 44.50 | 3.266 | P < 0.05 | 8.259 to 80.74 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 32.33 | 2.373 | P > 0.05 | -3.908 to 68.57 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 90.17 | 6.618 | P < 0.01 | 53.93 to 126.4 |

Project1:1way ANOVA of GLICEMIA posHP (T2):Tabular results - Sat Oct 28 20:06:11 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GLICEMIA posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 34.83 | | | |
| 9 | R squared | 0.8531 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 8.878 | | | |
| 13 | P value | 0.1140 | | | |
| 14 | P value summary | ns | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | No | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 64050 | 5 | 12810 | |
| 19 | Residual (within columns) | 11030 | 30 | 367.8 | |
| 20 | Total | 75080 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 40.67 | 3.673 | P < 0.01 | 11.22 to 70.12 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 125.0 | 11.29 | P < 0.01 | 95.55 to 154.5 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 93.00 | 8.400 | P < 0.01 | 63.55 to 122.5 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 107.5 | 9.709 | P < 0.01 | 78.05 to 137.0 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 70.50 | 6.368 | P < 0.01 | 41.05 to 99.95 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | GLICEMIA posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 8.873 | | | |
| 9 | R squared | 0.5966 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 15.75 | | | |
| 13 | P value | 0.0076 | | | |
| 14 | P value summary | ** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 26220 | 5 | 5244 | |
| 19 | Residual (within columns) | 17730 | 30 | 591.0 | |
| 20 | Total | 43950 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 59.17 | 4.216 | P < 0.01 | 21.83 to 96.50 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 75.50 | 5.379 | P < 0.01 | 38.17 to 112.8 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 42.50 | 3.028 | P < 0.05 | 5.166 to 79.83 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 67.50 | 4.809 | P < 0.01 | 30.17 to 104.8 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 79.50 | 5.664 | P < 0.01 | 42.17 to 116.8 |

Project1:1way ANOVA of Bilirubinemia Total posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 21:09:35 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|--------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.1277 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 1.879 | | | |
| 9 | R squared | 0.2385 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 36.08 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.1783 | 5 | 0.03567 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.5695 | 30 | 0.01898 | |
| 20 | Total | 0.7478 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 0.03333 | 0.4190 | P > 0.05 | -0.1783 to 0.2449 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | -0.1767 | 2.221 | P > 0.05 | -0.3883 to 0.03493 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.09667 | 1.215 | P > 0.05 | -0.3083 to 0.1149 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | -0.008333 | 0.1048 | P > 0.05 | -0.2199 to 0.2033 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -0.0300 | 0.3771 | P > 0.05 | -0.2416 to 0.1816 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|---------------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.2439 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 1.425 | | | |
| 9 | R squared | 0.1919 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 11.63 | | | |
| 13 | P value | 0.0403 | | | |
| 14 | P value summary | * | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.01696 | 5 | 0.003391 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.07140 | 30 | 0.00238 | |
| 20 | Total | 0.08836 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 0.0200 | 0.7101 | P > 0.05 | -0.05492 to 0.09492 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 0.0200 | 0.7101 | P > 0.05 | -0.05492 to 0.09492 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.03833 | 1.361 | P > 0.05 | -0.1133 to 0.03659 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 0.02167 | 0.7692 | P > 0.05 | -0.05326 to 0.09659 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 0.0200 | 0.7101 | P > 0.05 | -0.05492 to 0.09492 |

Project1:1way ANOVA of Bilirubinemia Total posHP (T3):Tabular results - Sat Oct 28 22:15:56 2006

| | Parameter | A Value | B Data Set-B | C Data Set-C | D Data Set-D |
|----|--|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | Bilirubinemia Total posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.4367 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 0.9963 | | | |
| 9 | R squared | 0.1424 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 0.5488 | | | |
| 13 | P value | 0.9902 | | | |
| 14 | P value summary | ns | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | No | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 0.007522 | 5 | 0.001504 | |
| 19 | Residual (within columns) | 0.0453 | 30 | 0.00151 | |
| 20 | Total | 0.05282 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 0.01333 | 0.5943 | P > 0.05 | -0.04634 to 0.07301 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 0.003333 | 0.1486 | P > 0.05 | -0.05634 to 0.06301 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | -0.03167 | 1.411 | P > 0.05 | -0.09134 to 0.02801 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 0.008333 | 0.3714 | P > 0.05 | -0.05134 to 0.06801 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | -0.000000003725 | 0.0000001660 | P > 0.05 | -0.05968 to 0.05968 |

Project1:1way ANOVA of TGPemia posHP (T1):Tabular results - Sat Oct 28 20:40:04 2006

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TGPemia posHP (T1) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0681 | | | |
| 5 | P value summary | ns | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | No | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 2.317 | | | |
| 9 | R squared | 0.2786 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 27.49 | | | |
| 13 | P value | P<0.0001 | | | |
| 14 | P value summary | *** | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 66850 | 5 | 13370 | |
| 19 | Residual (within columns) | 173100 | 30 | 5770 | |
| 20 | Total | 240000 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 122.0 | 2.782 | P < 0.05 | 5.339 to 238.7 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 20.67 | 0.4712 | P > 0.05 | -95.99 to 137.3 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 34.67 | 0.7904 | P > 0.05 | -81.99 to 151.3 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 89.17 | 2.033 | P > 0.05 | -27.49 to 205.8 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 85.83 | 1.957 | P > 0.05 | -30.83 to 202.5 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|-----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TGPemia posHP (T2) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | 0.0051 | | | |
| 5 | P value summary | ** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 4.219 | | | |
| 9 | R squared | 0.4128 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 11.70 | | | |
| 13 | P value | 0.0391 | | | |
| 14 | P value summary | * | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | Yes | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 1130 | 5 | 226.1 | |
| 19 | Residual (within columns) | 1608 | 30 | 53.59 | |
| 20 | Total | 2738 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | -3.167 | 0.7492 | P > 0.05 | -14.41 to 8.076 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 2.000 | 0.4732 | P > 0.05 | -9.242 to 13.24 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 7.667 | 1.814 | P > 0.05 | -3.576 to 18.91 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 13.50 | 3.194 | P < 0.05 | 2.258 to 24.74 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 0.0000 | 0.0000 | P > 0.05 | -11.24 to 11.24 |

| | | A | B | C | D |
|----|--|------------|------------|------------|----------------|
| | Parameter | Value | Data Set-B | Data Set-C | Data Set-D |
| | | Y | Y | Y | Y |
| 1 | Table Analyzed | | | | |
| 2 | TGPemia posHP (T3) | | | | |
| 3 | One-way analysis of variance | | | | |
| 4 | P value | P<0.0001 | | | |
| 5 | P value summary | *** | | | |
| 6 | Are means signif. different? (P < 0.05) | Yes | | | |
| 7 | Number of groups | 6 | | | |
| 8 | F | 9.916 | | | |
| 9 | R squared | 0.6230 | | | |
| 10 | | | | | |
| 11 | Bartlett's test for equal variances | | | | |
| 12 | Bartlett's statistic (corrected) | 8.851 | | | |
| 13 | P value | 0.1152 | | | |
| 14 | P value summary | ns | | | |
| 15 | Do the variances differ signif. (P < 0.05) | No | | | |
| 16 | | | | | |
| 17 | ANOVA Table | SS | df | MS | |
| 18 | Treatment (between columns) | 6712 | 5 | 1342 | |
| 19 | Residual (within columns) | 4061 | 30 | 135.4 | |
| 20 | Total | 10770 | 35 | | |
| 21 | | | | | |
| 22 | Dunnett's Multiple Comparison Test | Mean Diff. | q | P value | 95% CI of diff |
| 23 | G2(HP+Salina) vs G1(Simulado) | 36.17 | 5.384 | P < 0.01 | 18.30 to 54.04 |
| 24 | G2(HP+Salina) vs G3(HP+w-3) | 27.00 | 4.019 | P < 0.01 | 9.131 to 44.87 |
| 25 | G2(HP+Salina) vs G4(HP+TRT) | 26.17 | 3.895 | P < 0.01 | 8.298 to 44.04 |
| 26 | G2(HP+Salina) vs G5(HP+DMSO) | 43.17 | 6.426 | P < 0.01 | 25.30 to 61.04 |
| 27 | G2(HP+Salina) vs G6(HP+w-6) | 33.83 | 5.037 | P < 0.01 | 15.96 to 51.70 |

ANEXO A
Aprovação da Pesquisa pela Comissão de
de Ética em Pesquisa Animal da U.F.C.



Universidade Federal do Ceará
Comissão de Ética em Pesquisa Animal – CEPA
Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
Cep: 60430-970 Fortaleza-CE
Tel: (85) 3366-8338 Fax (85) 3366-8333

DECLARAÇÃO

Declaramos que o protocolo para uso de animais em experimentação nº 14/06, sobre o projeto intitulado: **“Estresse oxidativo sob regeneração hepática induzida por hepatectomia parcial à Higgins-Anderson: efeitos da administração de ácidos graxos essenciais”** está de acordo com os Princípios Éticos na Experimentação Animal adotados pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Declaramos ainda que o referido projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal CEPA em reunião realizada em 11 de agosto de 2006.

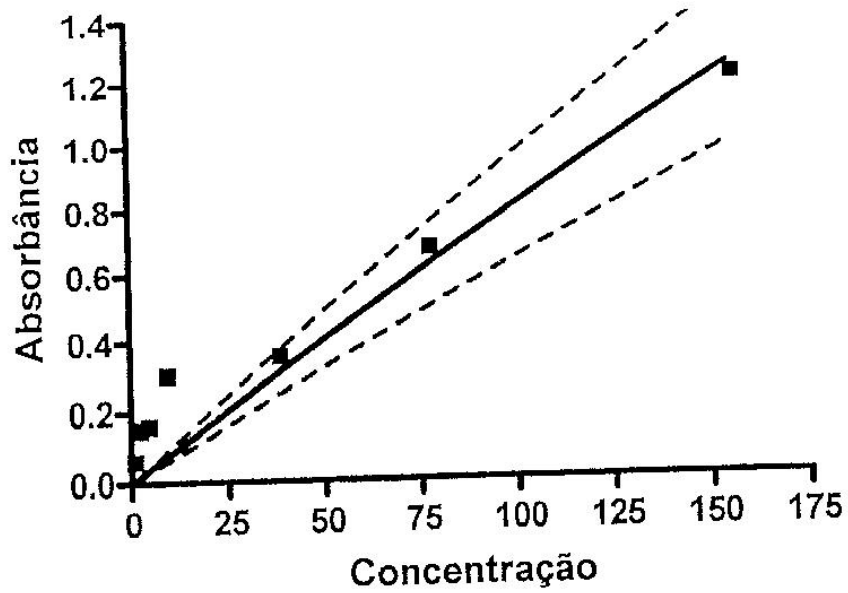
Fortaleza, 11 de setembro de 2006

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Gisela', written over a horizontal line.

Profa. Dra. Gisela Costa Camarão
Coordenadora da Comissão de Ética em Pesquisa Animal - CEPA

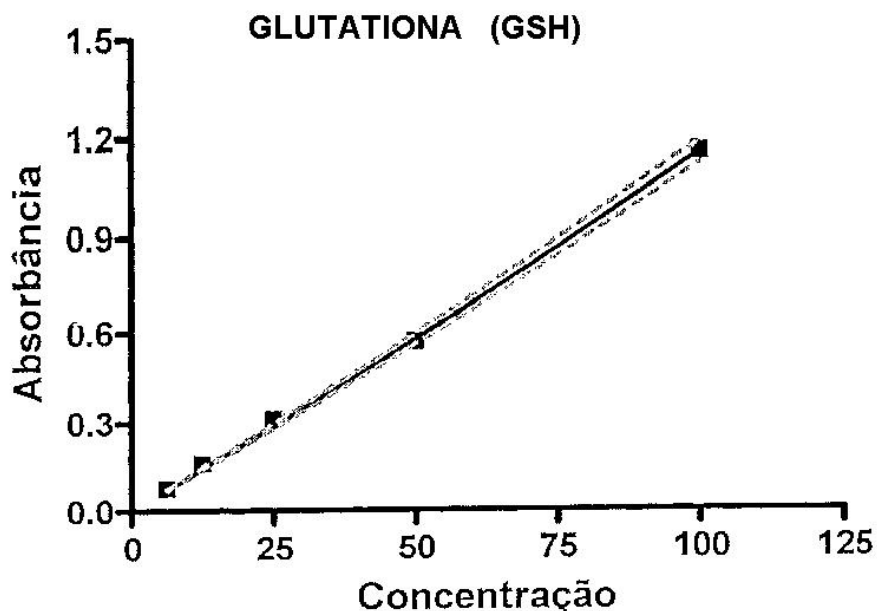
ANEXO B
Curva Padrão para Cálculo de
Concentração de MDA

TBARS



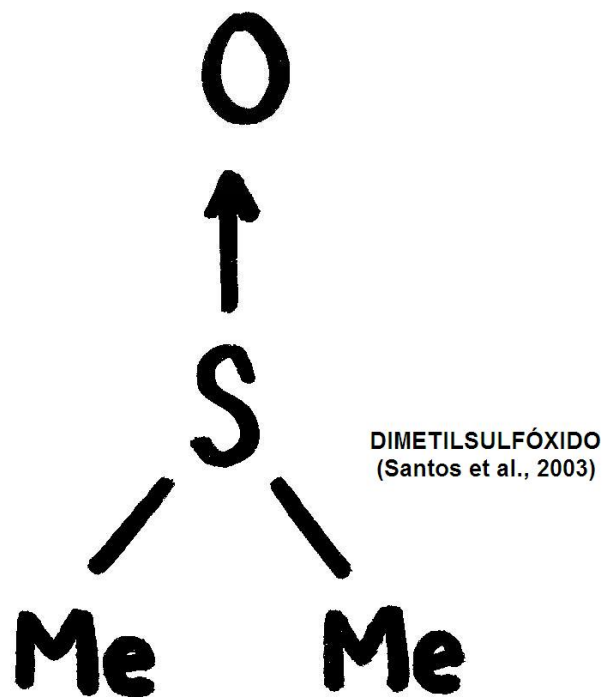
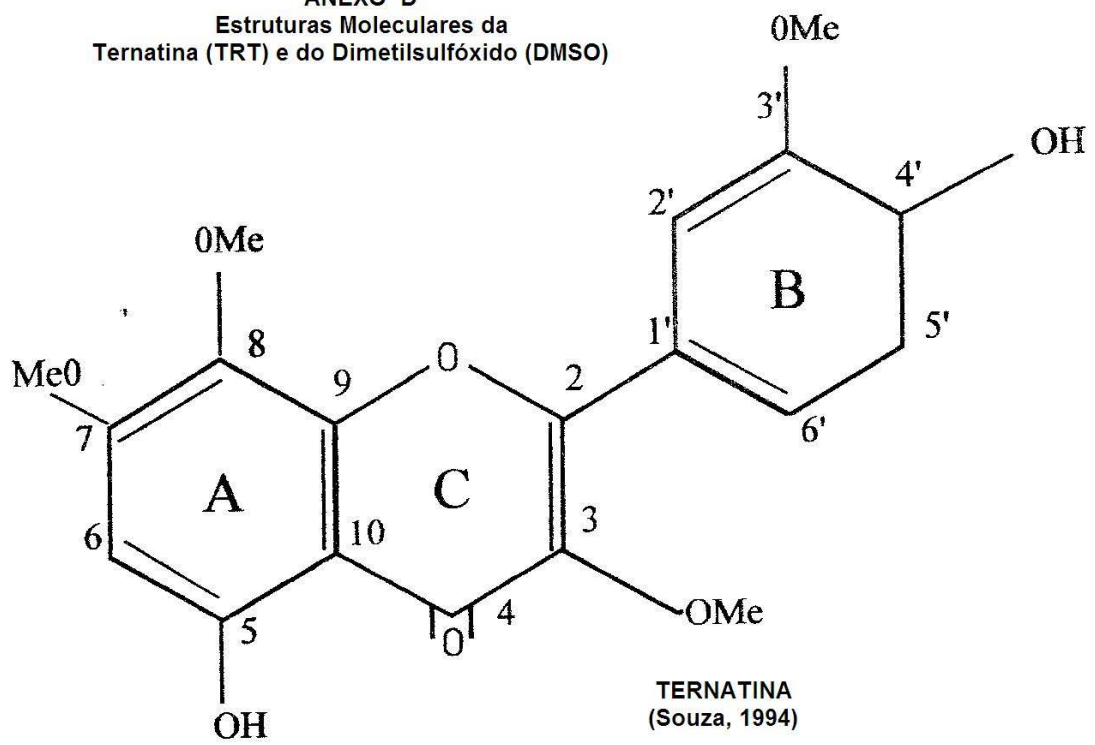
| Absorbância | |
|----------------------------------|----------------------|
| Best-fit values | |
| Slope | 0.008049 ± 0.0006774 |
| Y-intercept when X=0.0 | 0,0000 |
| X-intercept when Y=0.0 | 0,0000 |
| 1/slope | 124,2 |
| 95% Confidence Intervals | |
| Slope | 0.006392 to 0.009707 |
| Goodness of Fit | |
| Sy.x | 0,1212 |
| Is slope significantly non-zero? | |
| t | 11,88 |
| DF | 6,000 |
| P value | < 0.0001 |
| Deviation from zero? | Significant |
| Data | |
| Number of X values | 7 |
| Maximum number of Y replicates | 1 |
| Total number of values | 7 |
| Number of missing values | 0 |

ANEXO C
Curva Padrão para o Cálculo da Concentração de GSH



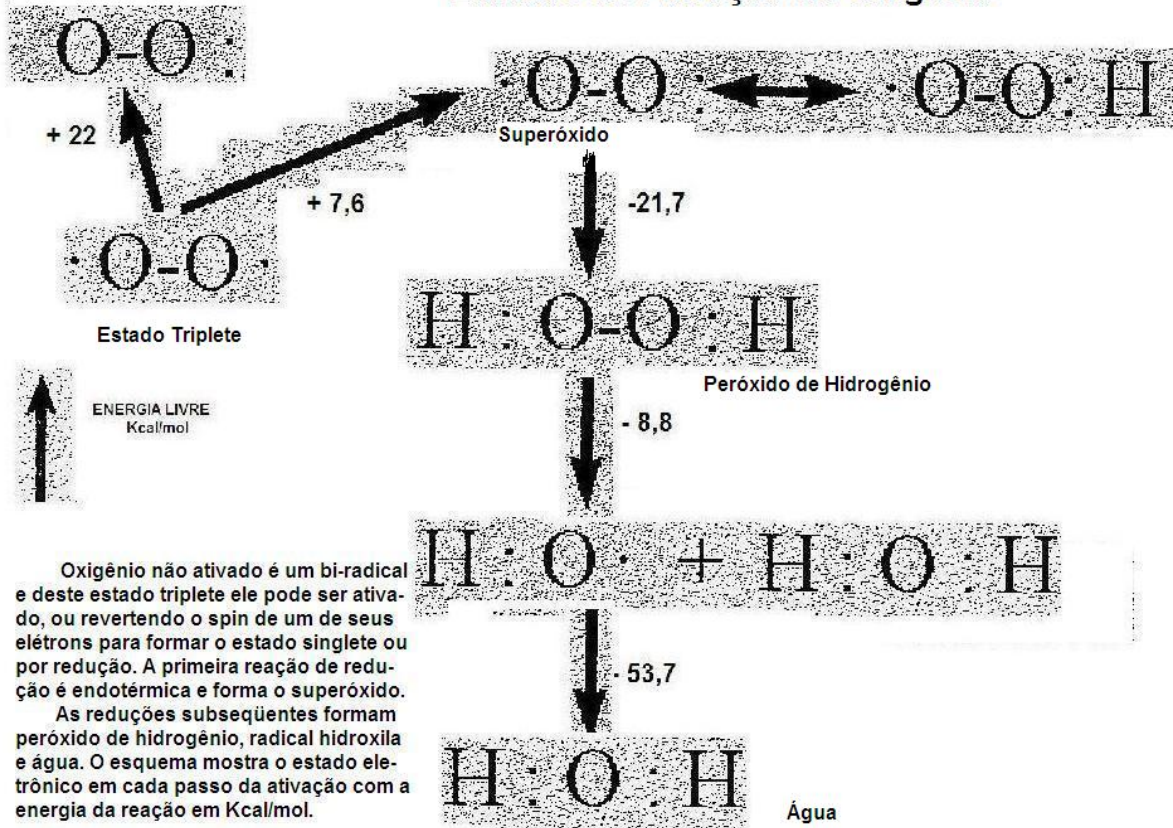
| Absorbância | |
|----------------------------------|---------------------|
| Best-fit values | |
| Slope | 0.01156 ± 0.0001251 |
| Y-intercept when X=0.0 | 0,0000 |
| X-intercept when Y=0.0 | 0,0000 |
| 1/slope | 86,50 |
| 95% Confidence Intervals | |
| Slope | 0.01121 to 0.01191 |
| Goodness of Fit | |
| Sy.x | 0,01443 |
| Is slope significantly non-zero? | |
| t | 92,44 |
| DF | 4,000 |
| P value | < 0.0001 |
| Deviation from zero? | Significant |
| Data | |
| Number of X values | 5 |
| Maximum number of Y replicates | 1 |
| Total number of values | 5 |
| Number of missing values | 0 |

ANEXO D
Estruturas Moleculares da
Ternatina (TRT) e do Dimetilsulfóxido (DMSO)



ANEXO E Estados de Ativação do Oxigênio

Estado Singlete



Oxigênio não ativado é um bi-radical e deste estado triplete ele pode ser ativado, ou revertendo o spin de um de seus elétrons para formar o estado singlete ou por redução. A primeira reação de redução é endotérmica e forma o superóxido.

As reduções subsequentes formam peróxido de hidrogênio, radical hidroxila e água. O esquema mostra o estado eletrônico em cada passo da ativação com a energia da reação em Kcal/mol.