

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA MULTI-INSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOTECNOLOGIA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISAS DA AMAZÔNIA
COORDENAÇÃO DE PESQUISAS EM SOCIEDADE, AMBIENTE E SAÚDE**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-LEISHMANIA INDUZIDA POR
COMPLEXOS METÁLICOS DE COBRE**

ANA FLÁVIA DA SILVA CHAGAS

MANAUS – AM

Setembro, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA MULTI-INSTITUCIONAL DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
BIOTECNOLOGIA

INSTITUTO NACIONAL DE PESQUISA DA AMAZÔNIA
COORDENAÇÃO DE PESQUISAS EM SOCIEDADE, AMBIENTE E SAÚDE

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-LEISHMANIA INDUZIDA POR
COMPLEXOS METÁLICOS DE COBRE

ANA FLÁVIA DA SILVA CHAGAS

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação Multi-institucional em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, área de concentração em Biotecnologia para a Saúde.

Orientação: Antonia Maria Ramos Franco, PhD, INPA, MCTI, BR

Co-orientação: Claudia Dantas Comandolli Wyrepkowski, PhD, INPA, MCTI, BR

Francesco Tisato, PhD, IENI-CNR, IT

MANAUS - AM

Setembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA

ANA FLÁVIA DA SILVA CHAGAS

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-LEISHMANIA INDUZIDA POR
COMPLEXOS METÁLICOS DE COBRE**

Dissertação apresentada à banca examinadora, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Biotecnologia, no programa de Pós-Graduação Multi-institucional em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas.

Aprovado em 10 de setembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA

PhD. Antonia Maria Ramos Franco (INPA)

PhD. Thais Tibery Espir (INPA)

PhD. Dominique Fernandes de Moura do Carmo (UFAM)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por toda dedicação, incentivo, paciência e carinho dados a mim por todos esses anos;

Agradeço a doutora Antonia Maria Ramos Franco, que me recebeu no laboratório, me aceitou como orientanda e me deu a oportunidade de iniciar minha vida na pesquisa;

Ao doutor Francesco Tisato e a doutora Marina Porchia pela parceria e colaboração com o laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, permitindo que essa pesquisa fosse desenvolvida;

À Msc. Maricleide Naiff por todos os conselhos, incentivo e ensinamentos, sempre em busca de manter a paz e o equilíbrio no laboratório;

Meus agradecimentos à MSc. Claudia Dantas Comandolli Wyrepkowski, por toda a paciência em ensinar, repetidamente, até que eu pudesse acompanhar sua tamanha inteligência, pela dedicação em estar presente durante todos os procedimentos e por ter aceito ser minha co-orientadora, com certeza será um exemplo como pessoa e como profissional que levarei para vida toda;

Agradeço à Pauline de Faria Soldera, amiga e parceira de bancada durante toda essa jornada, compartilhando horas de trabalho, tristezas e alegrias, espero que possamos ser grandes profissionais, esse trabalho é tanto meu quanto seu e de um grande trabalho surgiu uma grande amizade, agradeço imensamente por todos os dias, por toda a parceria e que venham muito mais experiências em nossas vidas;

À MSc. Fabiane Veloso Soares por todos os ensinamentos, com toda certeza grande parte deste trabalho pertence a você e a tudo que me ensinou durante os últimos anos, não teria conseguido chegar ao fim sem sua grande ajuda e ensinamentos;

Ao Msc. Pedro Rael pelas discussões construtivas, ensinamentos, incentivo e pela parceria no laboratório, por ter mostrado como a auto estima é de grande importância nessa caminhada;

Aos técnicos do laboratório que facilitam o desenvolvimento das pesquisas, em especial a doutora Francimeire Gomes que acompanhou e deu suporte para que essa pesquisa fosse desenvolvida e ao técnico Lorival que tem transmitido seus conhecimentos de longas datas aos que se interessam;

Aos meus amigos fora das bancadas do laboratório, não há necessidade de citar nomes, refiro-me somente aos que estiveram presentes no dias de extrema felicidade quando os

resultados começavam a sair e aos dias de extrema tristeza quando algo errado acontecia durante o processo de pesquisa. Agradeço ao tempo que muitos gastaram me incentivando, me apoiando, sendo presente, me dando suporte e principalmente aos que acreditaram que eu chegaria ao fim desse mestrado, quando muitas vezes eu mesma não acreditei, considero-os presentes de Deus;

Agradeço ao programa de Pós Graduação em Biotecnologia na UFAM, ao INPA, CAPES, ao CNPq, ao consórcio Europeu, projeto Vaikutus (Programa quadro europeu FP7-People-2011-IRSES), pela colaboração e parceria com o laboratório, possibilitando que essa pesquisa fosse realizada;

Por fim e não menos importante à Deus, por me ter me dado pessoas especiais durante os últimos dois anos, pessoas que considero presentes; com toda certeza esse trabalho não foi realizado só por mim e sim por todos que me ensinaram, incentivaram e participaram dessa pesquisa. Agradeço a Deus por toda as forças e paciência que me deu nos últimos dois anos e agradeço a mim mesma por todo o meu esforço, trabalho, dedicação e persistência.

EPÍGRAFE

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus.

Muito, nos aproxima.”

Louis Pasteur

RESUMO

A Leishmaniose Tegumentar Americana caracteriza-se como uma doença infecto-parasitária, não contagiosa, causada por parasitos do gênero *Leishmania*, que possui um ciclo de vida heteroxênico, alternando entre hospedeiros invertebrados e vertebrados. A leishmaniose é uma doença negligenciada e acomete 98 países, estimando 1,3 milhões de novos casos a cada ano. Os pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana podem apresentar quadro clínico diferenciado, sendo eles: a forma cutânea e mucocutânea. A forma cutânea é a mais frequente e mais amplamente distribuída, caracterizando-se por lesões localizadas na pele, podendo apresentar um quadro de cura espontânea, dependendo da resposta imune do hospedeiro e da espécie de *Leishmania*. A forma mucocutânea manifesta-se como lesões na mucosa, normalmente ulcerativas, podendo produzir lesões desfigurantes. No Brasil a leishmaniose apresenta-se endêmica, apresentando notificações de casos de leishmaniose em todos os estados. O medicamento de primeira escolha utilizado no Brasil é o antimoniato pentavalente de N-metilglucamina (Glucantime®) e sua administração é feita por meio de injeções diárias. Como drogas de segunda escolha estão estibogluconato de sódio (Pentostan®), isetionato de pentamidina, anfotericina B, anfotericina B lipossomal, miltefosina, entre outras. Apesar desses fármacos normalmente apresentarem eficácia, alguns problemas podem ser citados como a alta toxicidade que induz a uma gama de efeitos colaterais que muitas vezes impossibilitam a continuidade do tratamento e a resistência de algumas espécies de *Leishmania*. Nesse contexto faz-se necessário a busca por novas composições que apresentem atividade anti-*Leishmania* e com baixa toxicidade ao paciente. Com base em estudos sobre a atividade de complexos metálicos, principalmente com atividade antitumoral, tem-se visto a possibilidade de utilizar esses complexos para o tratamento de leishmaniose cutânea. Estudos tem demonstrado o potencial do cobre para o tratamento de patologias apresentando atividade promissora com ação antimicrobiana, antitumoral e anti-inflamatória. O presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade leishmanicida de seis complexos de cobre contra as formas promastigota e amastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*, tendo os complexos $[Cu(thp)_4]PF_6$ e $[Cu(PCN)(HBPz_3)]$ apresentado maior atividade leishmanicida, respectivamente.

Palavras – chave: cobre; leishmaniose; *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensis*; tratamento

ABSTRACT

The American Cutaneous Leishmaniasis is characterized as an infectious parasitic disease, not contagious, caused by parasites of the genus *Leishmania*, which has a heteroxenic life cycle, alternating between hosts invertebrates and vertebrates. Leishmaniasis is a neglected disease, affecting 98 countries, estimated 1.3 million new cases each year. Patients with American cutaneous leishmaniasis may present different clinical picture, namely: the cutaneous and mucocutaneous. The cutaneous form is the most frequent and widely distributed characterized by localized skin lesions, and can display a spontaneous healing above, depending on the host immune response and *Leishmania* species. The mucocutaneous form manifests as lesions in the mucosa, usually ulcerative and can produce disfiguring lesions. In Brazil leishmaniasis has become endemic, with notifications of cases of leishmaniasis in all states. The first-line drug used in Brazil is the pentavalent antimoniate N- methylglucamine (Glucantime®) and its management is done through daily injections. As second choice drugs are sodium stibogluconate (Pentostan®), pentamidine isethionate, amphotericin B, liposomal amphotericin B, miltefosine, among others. Although efficacy of these drugs usually present, some problems may be cited as the high toxicity which induces an array of side effects which often preclude treatment continuity and resistance of some species of *Leishmania*. In this context it is necessary to search for new compositions which have anti- *Leishmania* activity and low toxicity to the patient. Based on studies on the activity of metal complexes, especially with antitumor activity, we have seen the possibility of using such complexes for the treatment of cutaneous leishmaniasis. Studies have demonstrated the potential to cover the treatment of disorders showing promising activity antimicrobial, antitumor and anti-inflammatory. This study aimed to evaluate the leishmanicidal activity six copper complexes against promastigote forms and amastigote *Leishmania (Leishmania) amazonensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* , and the complexes $[Cu(thp)_4]PF_6$ and $[Cu(PCN)(HBPz_3)]$ showed higher leishmanicidal activity, respectively.

Key-words: copper; leishmaniasis; *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; *Leishmania (Viannia) guyanensis*; treatment

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Curva de crescimento da forma promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	36
Figura 2. Atividade leishmanicida do Pentacarinat [®] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	38
Figura 3. Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp) ₄]PF ₆ contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	38
Figura 4 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat [®] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	41
Figura 5 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp) ₄]PF ₆ contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	41
Figura 6. Curva de crescimento da forma promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	43
Figura 7 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat [®] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	44
Figura 8 - Avaliar atividade leishmanicida do complexo [Cu(PCN)(HBPz ₃)] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	45
Figura 9 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat [®] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	47
Figura 10 - Macrófagos J774 aderentes em lamínulas de vidro infectados com <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	50
Figura 11 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp) ₄]BF ₄ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	65
Figura 12 - Atividade leishmanicida do complexo 70% [Cu(thp) ₄]BF ₄ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	65
Figura 13 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PCN)(HBPz ₃)] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	65
Figura 14 – Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)(HBPz ₃)] contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	66
Figura 15 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA) ₄]BF ₄ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	66
Figura 16 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp) ₄]BF ₄ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	75

Figura 17 - Atividade leishmanicida do complexo 70% $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{BF}_4$ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	75
Figura 18 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PCN})(\text{HBPz}_3)]$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	75
Figura 19 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})(\text{HBPz}_3)]$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	76
Figura 20 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	76
Figura 21 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	85
Figura 22 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{BF}_4$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	85
Figura 23 - Atividade leishmanicida do complexo 70% $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{BF}_4$ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	85
Figura 24 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})(\text{HBPz}_3)]$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	86
Figura 25 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	86
Figura 26 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	95
Figura 27 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{BF}_4$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	95
Figura 28 - Atividade leishmanicida do complexo 70% $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{BF}_4$ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	95
Figura 29 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})(\text{HBPz}_3)]$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	96
Figura 30 - Atividade leishmanicida do complexo $[\text{Cu}(\text{PTA})_4]\text{BF}_4$ contra formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores de EC ₅₀ das formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	37
Tabela 2. Viabilidade parasitária de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> após exposição ao complexo de cobre [Cu(thp) ₄]PF ₆ e à Pentacarinat [®] ..	39
Tabela 3. Resultados do teste colorimétrico MTT: Valores de EC ₅₀ das formas promastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	40
Tabela 4. Viabilidade parasitária de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> após exposição ao complexo de cobre [Cu(thp) ₄]PF ₆ e à Pentacarinat [®] ..	42
Tabela 5. Valores de EC ₅₀ das formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> ...44	
Tabela 6. Viabilidade parasitária de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> após exposição ao complexo [Cu(PCN)(HBPz ₃)] e à Pentacarinat [®] ..	46
Tabela 7. Resultados do testes colorimétrico (MTT): Valores de EC ₅₀ das formas promastigotas de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	47
Tabela 8. Viabilidade parasitária de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> após exposição à Pentacarinat [®] ..	48
Tabela 9. Efeitos dos complexos de cobre e pentamidina sobre a viabilidade celular de macrófagos J774.....	49
Tabela 10. Infecção de macrófagos J774 por <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Cu(1) – [Cu(thp)₄]PF₆

Cu(2) – [Cu(thp)₄]BF₄

Cu(3) – 70% [Cu(thp)₄] BF₄ + thp = 0 30%

Cu(4) – [Cu(PCN)(HBPz₃)]

Cu(5) - [Cu(PTA)(HBPz₃)]

Cu(6) - [Cu(PTA)₄]BF₄

DMSO - dimetilsufóxido

DNA – ácido desoxirribonucleico

LC – leishmaniose cutânea

LM – leishmaniose mucosa

LV – leishmaniose visceral

MTT – (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium Bromide)

SFBi – soro fetal bovino inativado

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
2	Revisão Bibliográfica	17
2.1	Agentes etiológicos, vetores, hospedeiros e ciclo biológico	18
2.1.1	O gênero <i>Leishmania</i>	18
2.1.2	Insetos vetores	19
2.1.3	Hospedeiros vertebrados.....	20
2.1.4	Ciclo biológico	20
2.1.5	Manifestações clínicas da leishmaniose	21
2.2	Epidemiologia.....	22
2.3	Tratamento.....	23
2.4	Utilização de metais na medicina	26
2.4.1	Complexos de cobre	28
3	OBJETIVOS.....	30
3.1	Objetivo Geral	30
3.2	Objetivos Específicos	30
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	31
4.1	Atividade in vitro anti- <i>Leishmania</i> em formas promastigotas	31
4.2	Citotoxicidade.....	34
4.3	Atividade anti- <i>Leishmania</i> in vitro em amastigota.....	35
5	RESULTADOS	36
5.1	Curva de crescimento da <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i>	36
5.2	Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	36
5.3	Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT)	40
5.4	Curva de crescimento da <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	43
5.5	Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	43
5.6	Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT)	46
5.7	Avaliação da citotoxicidade em macrófagos J774	48
5.8	Atividade dos complexos de cobre contra amastigotas de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> e <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i>	49
6	DISCUSSÃO de RESULTADOS	52
7	CONCLUSÕES	57
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58

ANEXO I - Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	65
ANEXO II – teste de Tukey: Atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	67
ANEXO III – atividade contra promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT)	75
ANEXO IV – teste de Tukey: atividade contra promastigota de <i>Leishmania (Leishmania) amazonensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT).....	77
ANEXO V - atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	85
ANEXO VI – TESTE DE TUKEY: atividade contra formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer	87
ANEXO VII - Atividade formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT)	95
ANEXO VIII – teste de Tukey: Atividade formas promastigota de <i>Leishmania (Viannia) guyanensis</i> , utilizando teste colorimétrico (MTT)	97

1 INTRODUÇÃO

As leishmanioses são doenças parasitárias, não contagiosas, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, incluindo o subgênero *Leishmania*, com aspecto clínico tegumentar e visceral tanto no Velho Mundo quanto no Novo Mundo, e o subgênero *Viannia* que apresenta somente aspecto clínico tegumentar no Novo Mundo (OLIVEIRA et al., 2011).

Os agentes etiológicos causadores das leishmanioses são transmitidos pela picada de insetos da família Psychodidae durante o repasto sanguíneo (CURTI et al., 2011). São conhecidas pelo menos 20 espécies de *Leishmania* causadoras das leishmanioses que são transmitidas por cerca de 30 espécies diferentes de insetos vetores (SINGH, SRIVASTAVA e SINGH, 2012).

As leishmanioses podem apresentar três formas clínicas diferenciadas: a leishmaniose visceral (LV), a leishmaniose cutânea (LC) e a leishmaniose mucocutânea (LMC) [WHO, 2014].

Nas Américas, são atualmente reconhecidas 11 espécies dermatrópicas de *Leishmania* causadoras de doença humana e oito espécies descritas, somente em animais. No entanto, no Brasil, já foram identificadas sete espécies, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*, sendo elas: *Leishmania (Viannia) braziliensis*, *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Viannia) shawi*, *Leishmania (Viannia) lindenbergi* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (NEVES, 2009).

A leishmaniose afeta crianças e adultos, com um quadro de morbidade e mortalidade em desenvolvimento em todo o mundo (SINGH, SRIVASTAVA e SINGH, 2012). No Brasil, mesmo levando-se em conta as falhas de notificação, é evidente o crescente número de casos. A doença tem sido notificada em todos os estados, mas apresenta distribuições regionais diferentes, vetores e espécies de *Leishmania* distintos, além de outros determinantes como problemas ambientais, sócio econômicos e políticos (CARVALHO, 2011; LESSA et al., 2007).

Por se tratar de uma doença de países subdesenvolvidos, a busca por terapias alternativas e o desenvolvimento de fármacos tem sido negligenciado, devido ao grande investimento e baixo retorno financeiro (SILVA, 2008).

A droga de primeira escolha utilizada para o tratamento da leishmaniose no Brasil é o antimonial pentavalente aplicado de forma parenteral, como antimoniato de N-

metilglucamina. Os medicamentos de segunda escolha incluem anfotericina B e pentamidina, utilizadas quando o tratamento com antimoniais pentavalentes não são promissores ou quando o uso é impossibilitado (OLIVEIRA et al., 2011).

Embora os atuais fármacos para o tratamento de LC apresentem bons resultados clínicos, cada um dos fármacos empregados apresenta eficácia limitada e algumas desvantagens, tais como: efeitos adversos, toxicidade, administração parenteral diária, tratamento longo e muitas vezes necessidade de hospitalização (FRÉZARD, DEMICHELI e RIBEIRO, 2009). Além disso, tem sido relatada a resistência das leishmanias aos fármacos empregados, podendo ocorrer, frequentes recidivas da doença (SAMPAIO e MARSDEN, 1997).

Sendo assim, faz-se necessário uma busca por novos compostos que possam abrir novas perspectivas para o desenvolvimento de medicamentos mais eficazes (SILVA, 2008).

Atualmente relatos de atividades exercidas por íons metálicos nos meios biológicos têm estimulado a pesquisa e o desenvolvimento de compostos inorgânicos como agentes terapêuticos (ROCHA et al., 2011). O cobre é um metal essencial no meio biológico, desempenhando funções importantes, sendo encontrado em uma grande variedade de organismos, incluindo plantas, animais e microrganismos (SILVEIRA, 2008).

Estudos com a utilização do cobre complexado demonstraram que esse metal é biologicamente ativo, apresentando atividade antiviral, antitumoral e anti-inflamatório, diante desse comportamento o cobre vem despertando grande interesse na comunidade científica em busca de novas atividades que o cobre possa desenvolver (WEST e LIBERTA, 1993; SILVEIRA, 2008).

Considerando as atividades promissoras dos complexos metálicos, especificamente do cobre, pretende-se com esse estudo averiguar a atividade de complexos de cobre como um agente anti-leishmania contra *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guaynensis*.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O primeiro relato do parasito da *Leishmania* foi feito em 1885, na Índia, por Cunningham. Em 1898, na Rússia, Peter Fokitsch Borovsky fez a primeira descrição deste parasito, porém, somente em 1903, na Índia, James Homer Wright, William Leishman e Charles Donovan descreveram o protozoário causador do calazar, Laveran e Mesnil deram a ele o nome de *Piroplasma donovani*. Mas, logo em seguida, Ronald Ross verificou que não se tratava de um esporozoário e criou o gênero *Leishmania*, chamando a espécie de *Leishmania donovani* (ALTAMIRANO-ENCISO, 2003; NEVES, 2009).

Em 1904, Rogers constatou que o parasito descrito por Leishman e Donovan desenvolvia-se no sangue humano. Também em 1904 Laveran e Cathoire publicaram estudos sobre casos de calazar em crianças na Tunísia, denominando-a de *Leishmania infantum* (MONTEIRO, 2013).

No Brasil, até o início do século XX não eram relatados casos de leishmaniose, apesar de no Peru e Equador a leishmaniose ser relatada pelos conquistadores espanhóis e pelas cerâmicas incas. Mas os primeiros casos a serem descritos no Brasil foi em 1909 por Lindenber e Carini - Paranhos. Em 1911, Gaspar de Oliveira Vianna denominou e descreveu o agente etiológico de *Leishmania braziliensis* e em 1912 descobriu a cura das leishmanioses pelo tártaro emético (NEVES, 2009).

Posteriormente, as características clínicas e geográficas da doença foram sendo complementadas pelo estudo do comportamento do parasito, dos hospedeiros e vetores, fortalecendo a base para a classificação e compreensão para os seres humanos (ALTAMIRANO-ENCISO, 2003; MONTEIRO, 2013).

Quanto à transmissão das leishmanioses, atualmente, é conhecido um grande número de espécies de *Lutzomyia* responsável pela transmissão das leishmanioses nas Américas, mas os primeiros conhecimentos sobre os transmissores foi em 1921, que Sergent conseguiu transmitir o botão do oriente inoculando triturados de *Phlebotomus papatasi* em soldados. Cerqueira (1920) e Aragão (1922) conseguiram infectar um cão a partir de fêmeas de *Lutzomyia intermedia* que haviam realizado repasto sanguíneo de um paciente com leishmaniose tegumentar (NEVES, 2009).

Sabe-se atualmente que as espécies de leishmanias pertencem à ordem Kinetoplastida, família Trypanosomatidae e ao gênero *Leishmania*, e a leishmaniose é considerada como uma das doenças mais negligenciadas do mundo; sendo uma das cinco doenças infecto-parasitárias endêmicas de maior relevância e um problema de saúde pública mundial, afetando

principalmente países mais pobres e em desenvolvimento (ALMEIDA e SANTOS, 2011; GUERRA et al., 2007).

2.1 Agentes etiológicos, vetores, hospedeiros e ciclo biológico

O gênero *Leishmania* compreende protozoários, com um ciclo de vida digenético (heteroxênico), vivendo alternadamente em hospedeiros vertebrados e insetos vetores, estes últimos são responsáveis pela transmissão dos parasitos de um mamífero para o outro (GONTIJO E CARVALHO, 2003).

2.1.1 O gênero *Leishmania*

Os parasitos que causam as leishmanioses são protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, apresentando um DNA extranuclear (kDNA) na organela mitocondrial (LESSA et al., 2007).

O gênero *Leishmania* foi agrupado em dois subgêneros:

- Subgênero *Leishmania* (Safjanova, 1982): parasitos de humanos e de outros mamíferos com desenvolvimento nos insetos vetores, limitado ao estômago nas regiões anterior e posterior;
- Subgênero *Viannia* (Lainson e Shaw, 1987): parasitos de humanos e outros mamíferos. As paramastigotas encontram-se aderidas pelo flagelo às paredes do intestino e as promastigotas são formas livres que migram do intestino para a região posterior e anterior do estômago (NEVES, 2009).

Acredita-se que existam em torno de 20 espécies de *Leishmania* reconhecidas dentro dos subgêneros *Viannia* e *Leishmania* relacionadas com a potencialidade de causar a leishmaniose (CIMERMAN, 2008).

As leishmanioses são causadas por diferentes espécies de *Leishmania*, cada uma determinando uma característica da doença. No Brasil atualmente existem sete espécies de *Leishmania* conhecidas responsáveis pela leishmaniose em humanos, sendo elas: *L. (L.) amazonensis*, nas regiões norte, nordeste e sudeste; *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.)*

naiffi, *L. (V.) lainsoni* e *L. (V.) lindenbergi*, na região Amazônica e *L. (V.) braziliensis* em todas as regiões do Brasil (BASANO e CAMARGO, 2004; CASTRO et al., 2002).

As espécies de *Leishmania* apresentam duas formas no seu ciclo de vida:

- Amastigota: apresenta-se desta forma em hospedeiros vertebrados, arredondada ou ovalada, não possui flagelo livre, possui forma de vida intracelular parasitando o sistema fagocítico-mononuclear, onde vive e se multiplica por divisão assexuada;
- Promastigota: fusiforme ou alongadas, apresenta núcleo central, possui flagelo livre saindo da extremidade anterior do parasito sendo geralmente maior que o corpo e possui forma de vida extracelular. No sistema digestivo de seus vetores, multiplica-se por aparente divisão simples e assexuada (PEREIRA, SACRAMENTO e MARQUES, 2011).

2.1.2 Insetos vetores

Os flebotomíneos (Ordem Diptera; Família Psychodidae, Sub-Família Phlebotominae), são insetos hematófagos, responsáveis pela transmissão das espécies de *Leishmania*. Esses insetos são pertencentes a várias espécies e estão agrupadas sistematicamente em seis gêneros. Entre os principais gêneros vetores das leishmanioses estão *Lutzomyia*, no Novo Mundo e *Phlebotomus*, no Velho Mundo (BASANO e CAMARGO, 2004; PEREIRA, SACRAMENTO e MARQUES, 2011).

Os vetores ou hospedeiros intermediários da leishmaniose são insetos muito pequenos, geralmente não ultrapassando a 0,5 cm de comprimento. Tem como características o corpo e as asas cobertas de cerdas, pernas longas e delgadas, tronco curto, cor de palha ou castanho-claro e vôo saltitante. Facilmente reconhecível pelas atitudes que adotam quando pousados, pois as asas permanecem entreabertas e ligeiramente levantadas. Apresentam vários nomes populares: asa dura, asa branca, cangalha, cangalhinha, mosquito-palha, birigui, ligeirinho, pela-égua, arrupiado, tatuquira, entre outros (BASANO e CAMARGO, 2004; CIMERMAN, 2008; REY, 1992).

Somente as fêmeas são hematófagas, possuindo um aparelho bucal adaptado para picar a pele de vertebrados e sugar o sangue. Esses insetos necessitam de refeições sanguíneas para por seus ovos, mas sugam também plantas, como fazem os machos. Os animais silvestres constituem suas fontes normais de alimentação, mas a adaptação do flebotomíneo ao ambiente peridomiciliar ou até mesmo domiciliar propicia a transmissão das espécies de *Leishmania* a animais domésticos e ao homem (GUERRA et al., 2007; REY, 1992).

2.1.3 Hospedeiros vertebrados

Várias espécies de animais silvestres são incriminadas como reservatórios primários e secundários; os principais hospedeiros silvestres são roedores (paca, rato), edentados (tatu, preguiça, tamanduá) e marsupiais (gambá); no ambiente doméstico, canídeos e ungulados (cavalo, jumento) são encontrados infectados, no entanto, já foram encontrados alguns felinos infectados. O homem é considerado um hospedeiro acidental, sendo infectado somente quando penetra neste ambiente onde circula o parasito (CIMERMAN, 2008; LIMA, 2010).

2.1.4 Ciclo biológico

O ciclo de vida desse protozoário inclui uma fase extracelular, dentro do trato digestivo do invertebrado (vetor), e uma fase intracelular, dentro de macrófagos dos mamíferos (hospedeiros) [CIMERMAN, 2008].

O vetor pode infectar-se ao ingerir sangue de um hospedeiro vertebrado contendo amastigota. As amastigotas potencialmente reprodutivas (procíclicas) são não infectantes e aderem as microvilosidades do intestino médio do inseto. No interior do intestino dos vetores as amastigotas passam por um processo denominado metaciclogênese, durante esse processo as amastigotas sofrem modificações bioquímicas, perdendo sua capacidade de adesão as microvilosidades do intestino dos vetores, e como resultado desse processo as formas amastigotas deixam de se reproduzir e tornam-se infectantes (promastigotas metacíclicas). As promastigotas infectantes migram para a probóscide do inseto e são inoculados com a saliva durante o próximo repasto sanguíneo, sendo transferidas para o hospedeiro (CIMERMAN, 2008; REY, 1992).

As promastigotas inoculadas sobrevivem aos mecanismos de defesa inatos e então infectam os macrófagos do hospedeiro. Dentro dos macrófagos forma-se o fagossomo onde as formas promastigotas se diferenciam em amastigotas, reproduzindo-se por divisão binária simples, razão pela qual o número de parasitos vai crescendo, até que, pela sua quantidade e pela destruição da célula hospedeira as formas amastigotas rompem as células hospedeiras, sendo liberadas, tornando a infectar novas células, repetindo o ciclo e propagando a infecção (CIMERMAN, 2008; REY, 1992).

Apesar do macrófago ser considerado a principal célula hospedeira, atualmente passou-se a considerar que nos momentos iniciais da infecção há a participação de neutrófilos. Os neutrófilos são recrutados para os sítios de infecção e fagocitam as formas

promastigotas. Eventualmente, os neutrófilos liberam as promastigotas e estas são fagocitadas por macrófagos, onde irão transforma-se em amastigotas (FALCÃO, 2013; NATHAN, 2006).

2.1.5 Manifestações clínicas da leishmaniose

A leishmaniose pode apresentar manifestações clínicas diferenciadas que irá depender da espécie do parasito envolvido, do estado imunológico e genético do indivíduo afetado. Por apresentarem características clínicas e epidemiológicas diferentes em cada área geográfica, foram consideradas doenças distintas, e as manifestações clínicas podem dividir-se em dois grupos: a leishmaniose dermatrópica/mucotrópica e a leishmaniose viscerotrópica (ALTAMIRANO-ENCISO et al., 2003; BRASIL, 2010).

A leishmaniose dermatrópica/mucotrópica afeta a estrutura da pele, das mucosas das vias aéreas superiores, sendo conhecidas duas apresentações clínicas em geral diferenciadas: leishmaniose cutânea (LC) e leishmaniose mucosa (LM). A leishmaniose viscerotrópica, afeta órgãos internos como baço, fígado, linfonodos e medula óssea, sendo denominada como leishmaniose visceral (LV) [NEVES, 2008; REY, 1992].

A LC também conhecida como ferida brava ou úlcera de bauru apresenta-se na forma de lesões exclusivamente na pele que se iniciam no ponto de inoculação das promastigotas infectantes, podendo manifestar-se de modo localizado, disseminado ou cutâneo difuso (CARVALHO, 2011).

A forma cutânea localizada é mais comum, pode ocorrer como uma lesão única ou múltipla, em geral ulcerosa e desenvolve um espectro clínico localizado, geralmente no rosto, braços e pernas. Caracteriza-se por uma pápula eritematosa, que evolui para ulcerações com bordas elevada, contornos irregulares, endureadas e fundo com tecidos de granulações grosseiras, configurando a clássica lesão com borda em moldura (ALMEIDA e SANTOS, 2011; GONTIJO e CARVALHO, 2003).

Por sua vez, as lesões disseminadas são ulceradas e pequenas, às vezes acneiformes, distribuídas por todo o corpo, distante do sítio de inoculação primária. Provavelmente essa disseminação do parasito se dá de forma hematogênica ou linfática (CARVALHO, 2011).

Entre as formas mais raras, porém muito grave de LC encontra-se a LC difusa, ocorre geralmente em pacientes com deficiência específica na resposta imune celular, considerados anérgicos. De início insidioso, como lesão única não responsiva ao tratamento, tem uma evolução de forma arrastada com formação de placas infiltradas constituindo lesões papulosas

ou nodulares deformantes, não se observando ulcerações das lesões. Estas se distribuem amplamente na superfície corporal, sendo encontradas grandes quantidades de macrófagos, repletos de amastigotas (CIMERMAN, 2008; GONTIJO e CARVALHO, 2003; PEREIRA, SACRAMENTO e MARQUES, 2011).

As lesões de LC localizada e LC disseminada podem curar-se espontaneamente, deixando cicatrizes visíveis, geralmente respondem ao tratamento medicamentoso habitual, mas podem persistir por um ano ou mais se deixadas sem tratamento, porém em alguns casos se não for feito o tratamento adequado e não ocorrer uma resposta celular pode ocorrer um agravamento para LC difusa ou LM (CIMERMAN, 2008; NEVES, 2008). A LC difusa se apresenta raramente, não cura espontaneamente, apresenta difícil tratamento, podendo até mesmo apresentar recaídas após a terapia (PEREIRA, SACRAMENTO e MARQUES, 2011).

A leishmaniose mucosa, também denominada espúndia ou nariz de tapir (anta), é de difícil tratamento e prognóstico reservado quanto à possibilidade de cura. Estima-se que 90% dos casos de LM ocorrem na Bolívia, Brasil e Peru (WHO, 2014).

A LM se caracteriza por lesões primárias em forma de úlceras e lesões secundárias, tardias, com acometimento de mucosas e cartilagens faciais. Apresenta extensa destruição da cavidade oronasal, faríngea e tabique auricular, que se estende progressivamente aos tecidos moles, com inflamações, ulcerações e posteriormente a lesão se aprofunda. A característica marcante da LM é a capacidade de formar lesões desfigurantes, mutilações da face e grande sofrimento ao paciente (GONTIJO e CARVALHO, 2003; PEREIRA, SACRAMENTO e MARQUES, 2011).

2.2 Epidemiologia

Uma análise recente mostra que mais de 98 países e territórios são endêmicos para leishmaniose cutânea, afetando principalmente países pobres ou em desenvolvimento, muitos destes países estão localizados na África, Ásia e a América Latina, e está associada à desnutrição, deslocamento da população, condições precárias de habitação, sistema imunológico fraco e falta de recursos (WHO, 2014).

A LC possui cerca de um terço dos casos que ocorrem em cada uma das três regiões epidemiológicas, as Américas, a bacia do Mediterrâneo e Ásia ocidental do Oriente Médio para a Ásia Central, apresentando cerca de 700.000 - 1.200.000 novos casos por ano em todo o mundo (WHO, 2014).

Os dez países com as contagens de casos mais estimados são: Afeganistão, Argélia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Etiópia, Irã, Peru, Sudão e Síria, e juntos, representam 70% a 75% da incidência global estimada de LC (WHO, 2014).

No Brasil a incidência da LC não apresenta dados fidedignos, no entanto, sabe-se que o Brasil está entre os seis países com maior número de casos, representando um grave problema de saúde pública (BASANO e CAMARGO, 2004; WHO, 2014).

Estimativas feitas pelo Ministério da Saúde (2014) demonstram que entre as regiões mais acometidas pela LC e LM recebem destaque a região norte com maior número de casos relatados nos últimos anos, seguido da região nordeste e centro-oeste.

As espécies mais importantes no Brasil são *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*. Vários estudos apontam para ocorrência de LC e seus vetores em todo o território brasileiro. A transmissão pode ocorrer no ambiente silvestre, relacionada à exploração desordenada da floresta e derrubada das matas, por motivo ocupacional ou lazer; no ambiente rural e periurbano, está relacionada ao processo migratório, ocupação de encostas e aglomerados, associada às matas secundárias ou residuais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

No estado do Amazonas circulam pelo menos quatro espécies conhecidas, sendo elas: *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) naiffi*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*, predominando a forma cutânea, principalmente na região de Manaus. No município de Manaus a espécie predominante é *L. (V.) guyanensis* (FIGUEIRA et al., 2008).

O ciclo epidemiológico dos vetores e hospedeiros variam de acordo com a espécie de *Leishmania*. As lesões causadas por *L. (V.) guyanensis* caracterizam-se pela benignidade de suas lesões, sendo geralmente múltiplas lesões cutâneas, porém sem acometimento das mucosas e possuem maiores chance de cura espontânea, já, a *L. (L.) amazonensis*, está associada à LC localizada e difusa. A doença manifesta-se pela produção de lesões únicas ou limitadas em número, geralmente rica em parasitos (CIMERMAN, 2008).

2.3 Tratamento

A leishmaniose, como a maioria das doenças causadas por protozoários, é um problema principalmente de países em desenvolvimento e, portanto, oferece pouco incentivo comercial para indústrias farmacêuticas para que desenvolvam drogas baratas e eficazes (NEVES, 2008).

Várias modalidades de tratamento para leishmaniose já foram empregadas, porém, nenhuma demonstrou ser boa suficiente para ser usada como droga de primeira escolha para tratar pacientes em todos os cenários de epidemia (ARANA et al., 2001).

Os relatórios de eficácia de drogas costumam diferir de uma região para outra, tanto porque a droga é usada para pacientes com diferentes formas clínicas, como por causa da variação entre as espécies de *Leishmania* responsáveis pela infecção (ARANA et al., 2001).

Em 1912, Gaspar Vianna foi o primeiro a relatar a eficácia de um composto para o tratamento de leishmaniose. O tratamento consistia na utilização de antimônio trivalente (Sb^{3+}), chamado tártaro emético. O tratamento obteve sucesso, visto que naquela época não existiam outras possibilidades de tratamento conhecidos e 90% dos casos evoluíam para óbito (LAINSON e SHAW, 1978). No entanto, este composto apresentava alta toxicidade e difícil administração, sendo necessária a busca por medicamentos mais seguros e eficazes (MONTEIRO, 2013).

Com a introdução em 1937 do estibogluconato de sódio, houve redução de alguns efeitos colaterais e da toxicidade. Esse composto é um medicamento derivado do ácido estibônico, em que o antimônio está na forma pentavalente (Sb^{5+}) [RATH, 2003].

Os antimoniais pentavalentes (Sb^{5+}) permanecem como as drogas de primeira escolha no tratamento das leishmanioses, entretanto, o regime terapêutico mais eficaz ainda não foi definido. Os antimoniais pentavalentes são mais recomendados devido à rápida eliminação renal do antimônio pentavalente e sua limitada acumulação nos tecidos, o que torna dispensáveis as interrupções do tratamento após curtos períodos de cura. Duas formulações encontram-se disponíveis no comércio: o antimoniato de meglumina, utilizado em países de língua francesa, espanhola e no Brasil e o estibogluconato de sódio, utilizado em países de língua inglesa (CIMERMAN, 2008; DEMICHELI e FRÉZARD, 2005; REY, 1992).

O mecanismo preciso da ação do medicamento não é totalmente conhecido, mas dois modelos foram sugeridos para o mecanismo de ação dos antimoniais pentavalente. O primeiro mecanismo sugerido é que em meios biológicos ocorre a redução de Sb^{5+} em Sb^{3+} pelos tióis. E o segundo modelo sugerido é que o Sb^{5+} forma complexos com ribonucleosídeos, e que essa interação poderia ter implicações no mecanismo de ação dos antimoniais (DEMICHELI e FRÉZARD, 2005). Em geral o medicamento provoca regressão das manifestações clínicas e hematológicas da doença, bem como leva a cura clínica (RATH et al., 2003).

O Ministério da Saúde do Brasil recomenda 10 a 20 mg/Kg/dia de antimoniato de meglumina intravenoso ou intramuscular, por um período de 20 dias, no tratamento das

formas cutâneas localizadas e disseminadas. Se não houver cicatrização completa três meses após o término do tratamento, deverá ser repetido o ciclo por um período de 30 dias. Persistindo o insucesso terapêutico, deve ser utilizada uma das drogas de segunda escolha (ALMEIDA e SANTOS, 2011).

Os pacientes deverão ser avaliados clínica e laboratorialmente antes e, se possível, durante o tratamento. O cuidado deve ser redobrado em pacientes idosos, chagásicos, cardiopatas, nefropatas, hepatopatas, o tratamento é contra indicado em gestantes (CIMERMAN, 2008).

Embora sejam os fármacos de primeira escolha e apresentem bons resultados clínicos no tratamento de leishmaniose, os medicamentos ainda apresentam eficácia limitada e desvantagens como administração parenteral diária, efeitos adversos, toxicidade, tratamento longo, necessidade de hospitalização e acompanhamento constante. Além disso, tem sido relatada a resistência dos parasitos a esses fármacos (CHAKRAVARTY e SUNDAR, 2010).

Em caso de insucesso com a utilização de antimônio pentavalente, seja pelo aparecimento de resistência ao tratamento ou por reação de hipersensibilidade, podem-se utilizar outros fármacos como pentamidina e anfotericina B (BERMAN, 1997).

A pentamidina é um derivado sintético de amidina, eficaz contra um grande número de protozoários patogênicos. A descoberta da atividade contra protozoários das diaminas foi consequente à procura por compostos hipoglicemiantes que pudessem comprometer o metabolismo energético dos parasitos. O mecanismo de ação da pentamidina ocorreria por inibição de diferentes processos celulares, ainda não totalmente elucidadas (BOURREAU et al., 2009; WERBOVETZ et al., 2006).

Em relação aos custos dos tratamentos, considerando-se exclusivamente as despesas com as drogas, a pentamidina custa quase duas vezes mais do que o antimonial. Entretanto, o tratamento parenteral prolongado com o antimonial gera despesas indiretas, relacionadas a insumos hospitalares, eventuais necessidades de afastamento do trabalho ou internação. Assim, a pentamidina constituiria importante opção terapêutica face ao seu custo/benefício, além de ser segura para o tratamento de cardiopatas (TALHARI, 1988).

Os principais efeitos adversos são dor, abscessos estéreis e endureções nos locais de aplicação, hipotensão, náuseas, desconforto abdominal, vômito, tontura, mialgias, cefaleia, hipoglicemia e hiperglicemia. É contra indicado na gravidez, diabetes, insuficiência renal e hepática, cardiopatias graves e crianças com menos de 8 kg de peso (CIMERMAN, 2008).

A anfotericina B, foi descoberta em 1956 por Gold e cols., é um antibiótico macrolídeo poliênico, que interage com o ergosterol da membrana celular, formando poros que alteram a permeabilidade celular e o balanço iônico, causando a morte da célula (TRACY e WEBSTER, 1996). É uma droga eficaz apesar de sua toxicidade e da necessidade de ambiente hospitalar para a sua administração (BERMAN, 1986). Apresenta efeitos colaterais, reações febris, calafrios, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, entre outros sintomas. A droga não deve ser administrada em gestantes, cardiopatas e nefropatas graves (CIMERMAN, 2008; NEVES, 2009).

Uma formulação da anfotericina B também pode ser incorporada em lipossomas, e estudos demonstraram que a formulação em lipossomas apresenta menor toxicidade, depois de testes clínicos bem sucedidos, chegou a ser aprovada para o tratamento do calazar (TIUMAN et al., 2011).

O grande desafio das pesquisas que avaliam drogas para o tratamento da leishmaniose é encontrar um medicamento que seja tão eficaz quanto os antimonialis, porém de fácil administração e de baixa toxicidade (ALMEIDA e SANTOS, 2011).

2.4 Utilização de metais na medicina

Diversos metais são encontrados em proteínas, enzimas e cofatores, os quais são requeridos em vários processos biológicos. Além da importância biológica dos metais nos seres vivos, estudos relatam o uso de metais na medicina (SILVA, 2008).

Complexos metálicos têm sido utilizados tanto no diagnóstico quanto no tratamento de várias doenças. A compreensão dos mecanismos de ação farmacológica destes composto é de fundamental importância no desenvolvimento de novos medicamentos mais eficientes e seguros ao organismo. A diversidade de compostos inorgânicos e suas aplicações medicinais abrangem, por exemplo, agentes microbianos, inibidores enzimáticos, o tratamento do câncer e da artrite (BAKHTIAR e OCHIAI, 1999; BENITE et al., 2007).

O uso de metais e seus compostos com fins terapêuticos vêm desde a antiguidade. Os experimentos com estes elementos foram inicialmente realizados baseando-se na observação de suas capacidades em processos biológicos e no conhecimento de suas propriedades tóxicas (BAKHTIAR e OCHIAI, 1999).

A utilização dos metais na medicina existe há aproximadamente 5.000 anos, por volta de 3.500 a.C. os Egípcios utilizavam o cobre para esterilizar água. Vários fármacos à base de ferro foram utilizados no Egito cerca de 1.500 a.C. e no mesmo período foi descoberto que

zinco auxiliava no processo de cicatrização (MERCHANT, 1998; METZLER-NOLTE, 2001; STOCHEL et al., 1998).

No fim do século XIX foi descoberto os efeitos citotóxicos *in vitro* de sais de ouro contra bacilos de tuberculose (GRAY, 2003), no século XX recebem destaque o sais de mercúrio utilizado para o tratamento de infecções, o nitrato de prata e compostos de boro apresentando atividade antimicrobiana e a cisplatina particularmente ativa no tratamento de câncer (PERUSSI et al., 2003).

Atualmente, são utilizados complexos de ouro no tratamento de artrite, complexos de prata no tratamento de infecções antibacterianas e novos complexos metálicos de paládio (II), rutênio (II) e ouro (II) têm sido pesquisado e descrito como potenciais antitumorais (BENITE et al., 2007). Outras aplicações incluem complexos de tecnécio e gadolínio como agente de contraste, compostos de vanádio para o tratamento da diabetes, complexos de ferro como anti-hipertensivos e complexos à base de lítio em psiquiatria (BENITE et al., 2007 e REEDIJK et al., 1987).

Um número crescente de compostos inorgânicos tem sido avaliados com relação aos seus efeitos farmacológicos na esperança de se encontrar a cura para um grande número de doenças.

Antigamente os elementos inorgânicos eram pouco considerados quanto a sua importância para os sistemas biológicos. No entanto, atualmente sabe-se que os elementos inorgânicos, apresentam papéis importantes nos sistemas vivos, mesmo que sejam em pequenas quantidades (PARRILHA, 2012).

Durante muitos anos, a química medicinal foi quase exclusivamente baseada em produtos naturais ou compostos orgânicos. No entanto, tem sido observado nos últimos tempos a importância do uso de íons metálicos e principalmente em substâncias inorgânicas (SIGEL e SIGEL, 2000).

Metais de coordenação com diferentes ligantes tem sido uma nova estratégia para encontrar novas drogas leishmanicidas que combinam baixa toxicidade e alta atividade. Atualmente diversos autores vêm publicando avanços em pesquisas com a utilização de metais de coordenação com atividade leishmanicida (TAHGHI, 2014).

Salas et al., (2001) apresentou uma inibição do crescimento de formas promastigotas de *L. (L.) donovani* quando expostas a complexos de rutênio. Tfouni et al., (2012) e Martínez et al. (2013) também utilizaram complexos de rutênio contra formas promastigotas *L. (L.) major*.

Ramírez-Macías (2011) utilizou complexos de cobalto e relata em seu estudo que obteve uma atividade leishmanicida promissora contra promastigotas de *L. (L.) infantum* e *L. (V.) braziliensis*. E estudo feitos contra formas promastigotas de *L. (L.) mexicana* utilizando complexos de platina apresentou inibição do crescimento das formas promastigotas (VISBAL et al. 2007).

2.4.1 Complexos de cobre

O cobre é o elemento 29 na tabela periódica e pertence ao grupo dos metais de transição, com três estados de oxidação acessíveis: Cu^0 , Cu^+ e o Cu^{2+} , sendo os dois últimos encontrados nos sistemas biológicos. Atualmente, sabe-se que o cobre é um elemento essencial aos organismos que vivem em ambientes ricos em oxigênio, assim sendo, um elemento biologicamente ativo e de grande importância aos organismos (SABINO, 2014).

Biologicamente o cobre é essencial para o funcionamento de várias enzimas e proteínas, e sua presença ou ausência pode estar relacionada a diversas doenças como doença de Wilson, doença de Menkes, neurodegeneração (TISATO, 2010).

Seu uso medicinal é de fato, milenar. Os egípcios, a 3.000 a.C., utilizavam o cobre como um antisséptico para esterilizar água de beber, por volta de 1.500 a.C., há relatos do uso de unguentos a base de cobre. É conhecido, também, o uso de braceletes de cobre como um remédio popular para o tratamento de artrite. No entanto, o cobre foi reconhecido pela primeira vez como elemento biológico essencial apenas em 1920, quando foi descoberto que sais de cobre corrigiam quadros de anemia (SILVA, 2008).

As principais características geométricas dos complexos metálicos foram identificadas pelo suíço Alfred Werner (1866 – 1919). Complexos metálicos referem-se a quando um único átomo metálico ou íon central está rodeado por vários íons ou átomos, têm papel importante na química inorgânica, especialmente para os elementos do bloco *d* (MAFFEI, 2009; SHRIVER e ATKINS, 2008).

O íon Cu^+ , tem configuração eletrônica d^{10} . A química dos complexos de Cu^+ tem sido amplamente investigada, variando entre catálises industriais e atividades biomédicas (MELNIK, KABESOVA et al., 2000; SHRIVER e ATKINS, 2008).

Pesquisas sobre complexos anti-tumorais têm sido realizadas sob a inspiração dos derivados de Cu^+ . Marzano et al. (2007) e Gandin et al. (2012), apresentaram resultados de pesquisas em que os complexos $[\text{Cu}(\text{thp}_4)]\text{PF}_6$ e $[\text{Cu}(\text{bhpe})_2]\text{PF}_6$ são capazes de inibir

crescimento de células tumorais *in vitro*. Alidore et al. (2008) e Porchia et al. (2013), também desenvolveram pesquisas com novos complexos de Cu^+ com diferentes ligantes em busca de atividade anti-proliferativa de células cancerígenas.

Complexos antitumorais contendo metais foram testados contra parasitos kinetoplastidas e os mesmo apresentaram atividade. Recentemente, têm-se voltado a atenção para a síntese de complexos inorgânicos que possuam atividade leishmanicida (TAHGHIGHI, 2014).

Navarro et al. (2003), desenvolveu pesquisas com diferentes complexos de cobre para avaliar a atividade leishmanicida *in vitro* contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) mexicana*, em seus resultados os complexos de cobre apresentaram atividade leishmanicida, sugerindo que a atividade deve-se a uma possível ligação dos complexos de cobre ao DNA do parasito.

Maffei (2009) e Portas (2012), utilizaram complexos de cobre contra formas promastigota de *L. (L.) amazonensis* e em seus estudos relatam a atividade leishmanicida dos complexos de cobre testados em seus estudo. Ramírez-Macías (2011) também utilizou complexos de cobre contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) infantum*, e também apresentou resultados significativos quanto a atividade leishmanicida dos complexos de cobre.

Considerando as atividades biológicas do cobre e do seu uso medicinal relatados na literatura, faz-se necessário estudos com esse elemento químico, visando à realização de pesquisas que envolvam o conhecimento de novos complexos de cobre em busca de formulações e medicamentos que possam ser utilizadas para o tratamento de LC.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a atividade anti-*Leishmania in vitro* de complexos solúveis de cobre para o tratamento de formas cutâneas da leishmaniose.

3.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a atividade dos complexos de cobre quanto à atividade anti-*Leishmania* para as formas promastigotas da *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*;
- Determinar a citotoxicidade *in vitro* dos complexos de cobre em macrófagos J774;
- Ponderar a atividade anti-*Leishmania* de complexos de cobre em macrófagos de linhagem J774 com formas amastigotas de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido nos laboratórios:

Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, CSAS, Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia – INPA, coordenado pela Dra. Antonia Maria Ramos Franco.

Istituto per l'Energetica e le Interfasi, IENI, CNR, Pádua, Itália, Conselho Nacional de Pesquisas da Itália – Padova, Itália, colaboração com o Dr. Francesco Tisato e Dra. Marina Porchia – Projeto Vaikutus (FP7-PEOPLE-IRES-2011-295262).

A síntese dos seis complexos de cobre foram desenvolvidos no Istituto per l'Energetica e le Interfasi, IENI, CNR, Pádua, Itália, Conselho Nacional de Pesquisas da Itália – Padova, Itália e os bioensaios *in vitro* foram desenvolvidos no Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, CSAS, Instituto Nacional de Pesquisa da Amazônia – INPA, Manaus, Brasil.

Os complexos foram diluídos em DMSO (4%) e em meio Schneider, filtrados em filtro com membrana com poros de 0,22 µm, em condições estéreis, para a obtenção da solução dos complexos na concentração de 320 µM/mL.

4.1 Atividade *in vitro* anti-*Leishmania* em formas promastigotas

- **Manutenção dos parasitos e preparo de massa parasitária *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*:** foram utilizadas as espécies, *L. (L.) amazonensis* (MHOM/BR/2009/IM5584) e *L. (V.) guyanensis* (MHOM/BR/75/M4147), mantidas e criopreservadas no Laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas, CSAS, INPA. Os parasitos foram cultivados em meio completo de Schneider, suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado (SFBi), para os bioensaios e criopreservação. As amostras foram criopreservadas após amplificação em cultivo. As formas promastigotas de *L. amazonensis* e *L. guyanensis* para utilização nos bioensaios *in vitro* foram mantidas e cultivadas em meio completo de Schneider suplementado com 10% de SFBi e mantidos em estufa à 25° C para obtenção de massa parasitária.
- **Curva de crescimento de formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*:** a massa parasitária obtida no

cultivo foi centrifugada a 4.400 rpm por 15 minutos, o sobrenadante foi descartado e o sedimento foi ressuspensão em 1 mL de meio Schneider completo. Em seguida foi retirada uma alíquota de 10 µL contado em câmara de Neubauer e ajustadas para obtenção da concentração parasitária de 2×10^6 promastigotas/mL e incubados em estufa a 25° C por sete dias. A cada 24 horas foram retiradas alíquotas de 10 µL e quantificadas em câmara de Neubauer, com o auxílio de microscópio óptico em aumento de 400X, até a verificação da morte parasitária em observação. A curva foi construída utilizando o GraphPad Prism 6.

- **Determinação da atividade anti-Leishmania dos complexos cobre:** a atividade anti-Leishmania dos complexos foi avaliada pela inibição do crescimento e mortalidade das formas promastigotas de *L.(L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*. O controle negativo será constituído de meio e parasito e o controle positivo será o Pentacarinat[®] nas concentrações de 147 µM/mL. Para a realização do bioensaio, a massa parasitária foi centrifugada a 4.400 rpm por 15 minutos, o sobrenadante foi descartado e o sedimento foi ressuspensão em 1 mL de meio Schneider completo. Em seguida foi retirado uma alíquota de 10 µL e contado em câmara de Neubauer e ajustadas para obtenção da concentração parasitária de 2×10^6 promastigotas/mL. Em uma placa com 96 poços foi adicionado inicialmente 100 µL de meio Schneider acrescido de SFBi 20% em todos os poços, em seguida foi adicionado no primeiro poço de cada triplicata 100 µL dos complexos e controles em teste, em seguida foi feito uma diluição seriada com todos os complexos e controles em teste para a obtenção de cinco concentrações diferentes e por fim foi acrescentado 100 µL de promastigota em cada poço. A atividade das amostras nas concentrações de 160 – 10 µM/mL foi avaliada pela inibição do crescimento e mortalidade de promastigotas de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* após incubação na presença das mesmas nos períodos de 24, 48 e 72 horas, na temperatura de 25° C em estufa. Para avaliar a viabilidade celular foi empregado o método de contagem nos períodos de 24, 48 e 72 horas de células vivas (utilizando o corante Azul de Tripán e avaliando a motilidade celular) em câmara de Neubauer, em microscópio óptico, aumento de 400X. Os dados foram analisados no GraphPad Prism 6.

- **Avaliação da viabilidade parasitária utilizando o método colorimétrico MTT:** o MTT é utilizado em ensaios colorimétricos que permitem a determinação da viabilidade celular e a citotoxicidade a qual a célula está exposta. A viabilidade celular pode ser definida como o número de células saudáveis numa amostra. Os parâmetros mais importantes na utilização dessa técnica é a atividade metabólica do DNA. Os danos celulares inevitavelmente resultam em perda da capacidade da célula para manter e fornecer energia para a função metabólica e o crescimento celular. Os ensaios de atividade metabólica são com base nesta premissa, normalmente, medem a atividade mitocondrial. As células são incubadas com um substrato colorimétrico (MTT), no ensaio o MTT é reduzido pelas células viáveis para um sal de formazan, insolúvel em água. Depois o sal de formazan é solubilizado e pode ser facilmente e rapidamente quantificado. Como sais de tetrazólio são reduzidos a um sal de formazan corado apenas por células metabolicamente ativas, este ensaio é utilizado na detecção de células viáveis, exclusivamente (ROCHE, 2008). No presente estudo a técnica, foi utilizada em promastigotas de *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*. Como controle negativo fora utilizado meio e parasito. E como controle positivo foi utilizado a Pentacarinat[®] (147 µM/mL). Para a realização do bioensaio, a massa parasitária foi centrifugada a 4.400 rpm por 15 minutos, o sobrenadante foi descartado e o sedimento foi ressuspenso em 1 mL de meio Schneider completo. Em seguida foi retirado uma alíquota de 10 µL e contado em câmara de Neubauer e ajustadas para obtenção da concentração parasitária de 10⁶ promastigotas/mL. Para a realização do bioensaio, a massa parasitária foi centrifugada a 4.400 rpm por 15 minutos, o sobrenadante foi descartado e o sedimento foi ressuspenso em 1 mL de meio Schneider completo. Em seguida foi retirado uma alíquota de 10 µL e contado em câmara de Neubauer e ajustadas para obtenção da concentração parasitária de 2x10⁶ promastigotas/mL. Em uma placa com 96 poços foi adicionado inicialmente 100 µL de meio Schneider acrescido de SFBi 20% em todos os poços, em seguida foi adicionado no primeiro poço de cada triplicata 100 µL dos complexos e controles em teste, em seguida foi feito uma diluição seriada com todos os complexos e controles em teste para a obtenção de cinco concentrações diferentes e por fim foi acrescentado 100 µL de promastigota em cada poço. As placas com as promastigotas foram incubadas em estufa a 25° C, durante 24, 48 e 72 horas. Após o período de incubação do parasito com as drogas, foram adicionados 10µL de MTT (Roche[®]) em cada poço, e as placas

foram novamente incubadas por 4 horas em estufa a 25° C. Após este período, foi adicionado 100 µL de solução de DMSO e incubadas por mais 12 horas a 25° C. Após esse período de incubação a placa foi submetida à leitura em espectrofotômetro com o comprimento de onda de 590 nm. Os dados foram analisados no GraphPad Prism 6.

4.2 Citotoxicidade

- **Cultivo e manutenção de macrófagos de linhagem (J774):** macrófagos J774 foram mantido no laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas – INPA, criopreservados em freezer - 80°. Para o cultivo os macrófagos foram descongelados e cultivados em meio RPMI completo com SFBi a 10% e incubados em estufa a 37° C em atmosfera úmida com 5% de CO₂. A troca de meio destes macrófagos foi realizado a cada dois dias, até se processarem os experimentos.
- **Ensaio de citotoxicidade dos complexos de cobre sobre macrófagos (MTT):** as células foram quantificadas em câmara de Neubauer e ajustadas para 10⁵ células/mL, em seguida foram incubadas em placa de 96 poços em meio completo de Schneider a 37° C em estufa por 4 horas para aderência dos macrófagos aos poços. Após o período de incubação os poços foram lavados três vezes com meio completo de Schneider para remover possíveis células não aderentes, em seguida os macrófagos aderidos à placa foram incubados na presença do complexo de cobre que apresentou maior potencial de atividade anti-Leishmania no bioensaio promastigota *in vitro*, como controle positivo foi utilizado o pentacarinat[®] e o controle negativo correspondeu à células sem a presença das substâncias testadas. A substância controle e os complexos de cobre diluídos foram adicionados aos poços nas mesmas concentrações testadas em promastigotas. As culturas permaneceram expostas aos compostos durante 48 horas e incubadas a 37° C. Após os períodos de incubação, foram adicionados aos poços 10 µL da solução MTT (Roche®). As placas foram novamente incubadas por 4 horas a 37°C, em seguida foi adicionado 100 µL de DMSO e novamente incubadas por 12 horas a 37°C e posteriormente as placas foram submetidas à leitura em espectrofotômetro com um comprimento de onda de 590 nm.

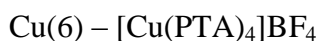
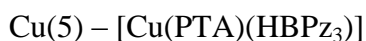
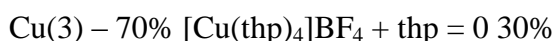
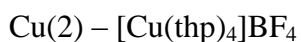
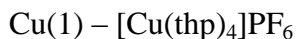
4.3 Atividade anti-Leishmania *in vitro* em amastigota

- **Cultivo e manutenção de macrófagos de linhagem (J774):** macrófagos J774 foram mantido no laboratório de Leishmaniose e Doença de Chagas – INPA, criopreservados em freezer - 80°. Para o cultivo os macrófagos foram descongelados e cultivados em meio RPMI completo com SFBi a 10% e incubados em estufa a 37° C em atmosfera úmida com 5% de CO₂. A troca de meio destes macrófagos foi realizado a cada dois dias, até se processarem os experimentos.
- **Determinação da atividade anti-Leishmania dos complexos de cobre em amastigotas interiorizados em macrófagos – Ensaios *in vitro*:** os macrófagos foram incubados em placa de 12 poços em uma concentração de 10⁵ células/mL, em meio Schneider completo em estufa à 37° C por 24 horas. Os macrófagos foram infectados com 2x10⁶ promastigotas/mL por no máximo de duas horas com as espécies *L. (V.) guyanensis* e *L. (L.) amazonensis*. Após o período de infecção os poços foram lavados com meio Schneider completo para a remoção dos promastigotas não interiorizadas. Os macrófagos infectados com promastigotas foram incubados por 48 horas na presença dos complexos de cobre que apresentaram maior potencial de inibição e atividade anti-Leishmania no bioensaio promastigota *in vitro*, como controle positivo foi utilizado o Pentacarinat[®], e o controle negativo correspondeu às células infectadas com os parasitos. A substância controle e os complexos de cobre foram adicionados aos poços nas mesmas quantidades e concentrações testadas em promastigotas. Após o período de incubação em estufa a 37° C, os poços foram lavados com água destilada, em seguida fixadas e coradas utilizando o método panótico, as lamínulas de vidro foram removidas da placa e montadas em lâminas para posterior análise. Foram avaliados o número de macrófagos infectados, a avaliação foi realizada através de observação em microscópio óptico em aumento de 1000x.

5 RESULTADOS

Os resultados apresentados neste trabalho referem-se à avaliação da atividade biológica de complexos de cobre contra formas promastigotas e amastigotas de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* e a avaliação da citotoxicidade dos complexos de cobre em macrófagos de linhagem J774.

Os complexos de cobre foram identificados da seguinte forma:



5.1 Curva de crescimento da *Leishmania (Leishmania) amazonensis*

No presente estudo a *L. (L.) amazonensis* apresentou uma fase log sem grande diferenciação para a fase estacionária, apresentando um crescimento acelerado e entrando rapidamente em declínio. A curva de crescimento (Figura 1) da espécie *L. (L.) amazonensis* apresentou a fase exponencial tardia no terceiro dia (72 horas).

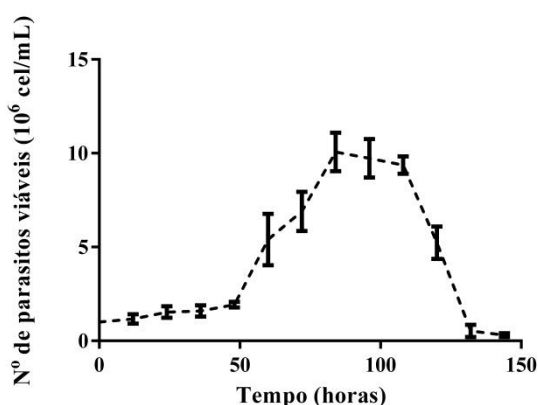


Figura 1. Curva de crescimento da forma promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

5.2 Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

A atividade dos complexos de cobre foi determinada pela inibição do crescimento ou morte parasitária das formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis in vitro*, utilizando a técnica de contagem de células viáveis em câmara de Neubauer. As formas promastigotas foram expostas ao Pentacarinat[®] e aos seis complexos de cobre, por três dias.

Os resultados expressos em EC₅₀ podem ser visualizados na Tabela 1. Para a *L. (L.) amazonensis* um complexo de cobre foi considerado ativo, Cu(1). Os outros cinco complexos de cobre foram considerados não ativos.

Tabela 1. Valores de EC₅₀ (µM ± Desvio Padrão) dos complexos de cobre após 24, 48 e 72 horas de incubação com promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Substâncias	Valores EC50/Período de Incubação		
	24 h	48 h	72 h
Cu(1)	0,01 ± 0,03	26,45 ± 0,24	24,61 ± 0,28
Cu(2)	103,70 ± 0,08	95,36 ± 0,52	103,02 ± 0,38
Cu(3)	107,00 ± 0,06	69,02 ± 0,39	36,32 ± 0,17
Cu(4)	105,83 ± 0,13	103,04 ± 0,38	78,05 ± 0,61
Cu(5)	102,88 ± 0,10	87,17 ± 0,76	62,11 ± 0,42
Cu(6)	110,50 ± 0,05	89,26 ± 0,79	75,03 ± 0,65
Pentacarinat[®]	110,28 ± 0,11	66,28 ± 0,18	27,45 ± 0,61

Nos dados obtidos pelo EC₅₀ pode-se observar que somente o Cu(1) dentre todos os seis complexos de cobre testados apresentou uma atividade promissora em todo o período de incubação quando comparado ao controle com Pentacarinat[®]

Quando comparado o EC₅₀ do Cu(1) com o Pentacarinat[®], foi observado que o Cu(1) em todo o período de incubação apresentou um menor EC₅₀. No entanto, houve um crescimento do EC₅₀ do Cu(1) durante o período de incubação.

Os resultados expressos em gráficos podem ser vistos a seguir, serão apresentados somente o gráfico do Cu(1) que apresentou melhor atividade leishmanicida em comparação com o controle negativo (meio de cultivo e parasito) e controle positivo (Pentacarinat[®]). Os gráficos das demais substâncias podem ser visualizadas no Anexo I.

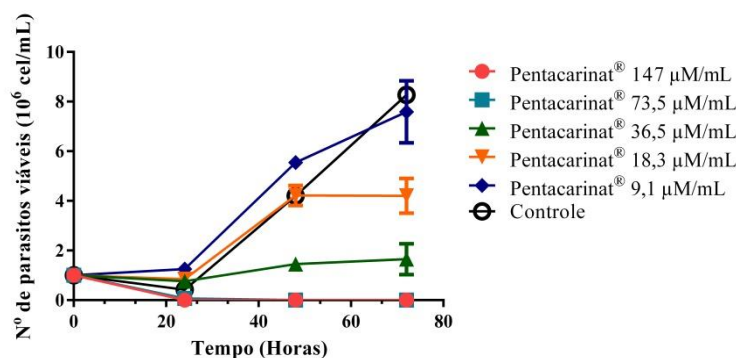


Figura 2. Atividade leishmanicida do Pentacarinat® contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

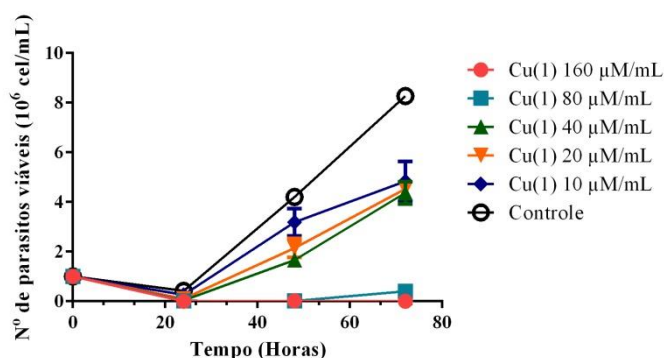


Figura 3. Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(thp)_4]PF_6$ contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Na Figura 2 e 3 está representado graficamente a curva de crescimento ou morte dos parasitos quando expostos ao Pentacarinat® e ao Cu(1), respectivamente, como controle negativo para ambos foi utilizado a forma promastigota somente em presença de meio de cultivo.

Observa-se na figura 2 que a concentração de 147 µM/mL de Pentacarinat® apresentou morte dos parasitos em todo o período de incubação. A concentração de 73,5 µM/mL apresentou parasitos viáveis em 24 e 48 horas e em 72 horas morte dos parasitos, as demais concentrações apresentaram um constante aumento de parasitos viáveis durante todo o período de incubação.

Quando comparado as diferentes concentrações de Pentacarinat® com o controle negativo é possível inferir que em 24 horas não houve diferença estatística do número de parasitos viáveis. Em 48 e 72 horas houve diferença significativa entre o controle negativo e as maiores concentrações (147 – 36,7 µM/mL).

A Figura 3 apresenta graficamente os resultados obtidos quando as formas promastigotas foram expostas ao Cu(1) em comparação ao controle negativo. Somente a concentração de 160 $\mu\text{M}/\text{mL}$ em 72 horas apresentou morte dos parasitos.

Em 24 horas não houve diferença estatística quanto ao número de parasitos viáveis quando comparado as diferentes concentrações de Cu(1) e controle negativo. Em 48 e 72 horas há diferença estatística entre as maiores concentrações (160 - 40 $\mu\text{M}/\text{mL}$) testadas de Cu(1) quando comparado ao controle negativo, podendo ser observado que todas as concentrações testadas de Cu(1) apresentaram menor número de parasitos viáveis quando comparado ao controle negativo.

Na Tabela 2 é demonstrado a diferença estatística entre os diferentes tratamentos utilizando para a análise o teste de Tukey ($p < 0,05$). Foi exposto somente os dados do controle negativo, Cu(1) que obteve a melhor atividade leishmanicida e Pentacarinat[®] (utilizando as maiores concentrações). Diferenças estatísticas quanto a viabilidade do parasito entre os tratamentos foram identificados com letras diferentes e tratamentos que não obtiveram diferenças estatísticas foram identificados com a mesma letra.

Tabela 2. Viabilidade parasitária de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* após exposição ao complexo de cobre $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ e à Pentacarinat[®]. Letras diferentes representam diferença significativa segundo teste de Tukey ($p < 0,05$).

Substâncias	Concentrações	Tempo (horas)		
		24 horas	48 horas	72 horas
Controle	-	0,42 \pm 0,08 ^a	4,20 \pm 0,10 ^b	8,27 \pm 0,08 ^d
	160 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,00 \pm 0,00 ^a	0,02 \pm 0,03 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a
Cu(1)	80 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,02 \pm 0,01 ^a	0,01 \pm 0,00 ^a	0,01 \pm 0,00 ^a
	40 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,04 \pm 0,03 ^a	1,67 \pm 0,25 ^c	4,36 \pm 0,45 ^b
	147 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a
Pentacarinat [®]	73,5 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,07 \pm 0,01 ^a	0,00 \pm 0,01 ^a	0,00 \pm 0,00 ^a
	36,7 $\mu\text{M}/\text{mL}$	0,76 \pm 0,21 ^a	1,45 \pm 0,28 ^c	1,65 \pm 0,62 ^c

Percebe-se que pelos dados expostos na Tabela 2, somente em 24 horas os tratamentos com Pentacarinat[®] e Cu(1) não obtiveram diferença estatística quando comparado com o controle negativo, nos demais períodos de incubação houve diferenças estatísticas entre os tratamentos apresentados quando comparados ao controle negativo.

Durante todos o período de incubação não houve diferença estatística entre as maiores concentrações de Cu(1) (160 - 80 $\mu\text{M}/\text{mL}$) com as maiores concentrações de Pentacarinat[®] (147 - 73,5 $\mu\text{M}/\text{mL}$).

Os dados completos do teste de Tukey ($p < 0,05$) com o Cu(1) que apresentou melhor atividade quando avaliado no EC_{50} serão apresentados na tabela no Anexo II.

5.3 Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

A atividade dos complexos de cobre foi determinada pela absorbância obtida das formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis in vitro*, utilizando o teste colorimétrico (MTT). As formas promastigotas foram expostas a Pentacarinat[®] e aos seis complexos de cobre, por três dias.

Os resultados expressos em EC_{50} podem ser visualizados na Tabela 3. Para a *L. (L.) amazonensis* o Cu(1) foi considerado ativo em 24 horas e 48 horas. Os outros cinco complexos de cobre testados foram considerados não ativos.

Tabela 3. Resultados do teste colorimétrico MTT: Valores de EC_{50} ($\mu\text{M} \pm$ Desvio Padrão) dos complexos de cobre após 24, 48 e 72 horas de incubação com promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Substâncias	Valores de EC_{50} /Tempo de incubação		
	24 h	48 h	72 h
Cu(1)	0,01 \pm 0,005	53,30 \pm 0,040	256,88 \pm 0,035
Cu(2)	164,70 \pm 0,007	69,21 \pm 0,020	66,81 \pm 0,020
Cu(3)	103,59 \pm 0,025	6,17 \pm 0,030	23,93 \pm 0,016
Cu(4)	74,78 \pm 0,004	20,99 \pm 0,010	34,11 \pm 0,026
Cu(5)	630,28 \pm 0,027	63,88 \pm 0,030	97,56 \pm 0,023
Cu(6)	152,02 \pm 0,024	47,09 \pm 0,010	69,57 \pm 0,018
Pentacarinat [®]	17,99 \pm 0,005	0,00 \pm 0,010	0,00 \pm 0,007

Nos dados obtidos pelo EC_{50} pode-se observar que somente o Cu(1) dentre todos os seis complexos de cobre testados apresentou uma atividade promissora quando comparado ao controle com Pentacarinat[®].

Quando comparado o EC_{50} do Cu(1) com o Pentacarinat[®], foi observado que o Cu(1) em 24 horas apresentou um EC_{50} menor e em 48 e 72 horas o Cu(1) teve um EC_{50} maior que o observado em Pentacarinat[®].

Os resultados expressos em gráficos podem ser vistos a seguir, serão apresentados somente o gráfico do Cu(1) que apresentou melhor atividade leishmanicida em comparação com o controle negativo (meio de cultivo e parasito) e controle positivo (Pentacarinat[®]). Os gráficos das demais substâncias podem ser visualizadas no Anexo III.

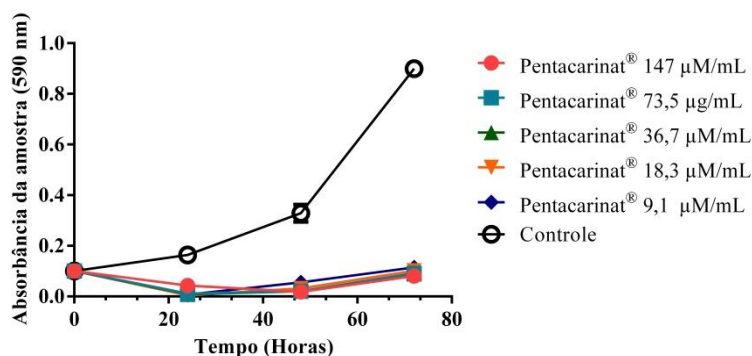


Figura 4 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat[®] contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

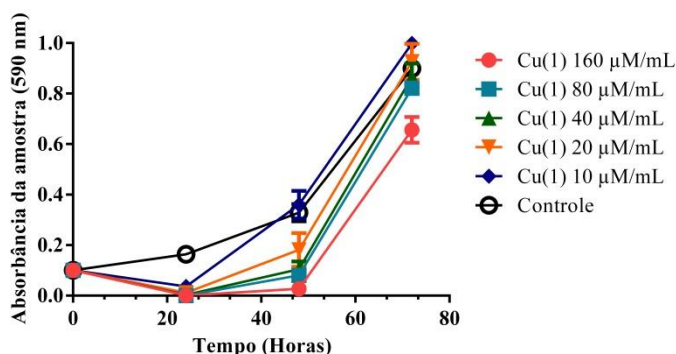


Figura 5 - Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(thp)_4]PF_6$ contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

Na Figura 4 e 5 está representado graficamente a curva de crescimento ou morte dos parasitos quando expostos ao Pentacarinat[®] e ao Cu(1), respectivamente, como controle negativo para ambos foi utilizado a forma promastigota somente em presença de meio de cultivo.

Na Figura 4, observa-se que não houve morte total dos parasitos em nenhuma das concentrações de Pentacarinat[®] e ainda é possível observar que houve crescimento parasitário durante o período de incubação, sugerindo-se que não houve inibição do crescimento parasitário.

Quando comparado as diferentes concentrações de Pentacarinat[®] com o controle negativo é possível inferir que houve diferença significativa no número de parasitos viáveis durante todo o período de incubação.

A Figura 5 apresenta graficamente os resultados obtidos quando as formas promastigotas foram expostas ao Cu(1) em comparação ao controle negativo. Nenhuma das concentrações de Cu(1) apresentaram morte total dos parasitos e sugere-se que não houve inibição do crescimento dos parasitos.

Em todo o período de incubação houve diferença estatística quanto ao número de parasitos viáveis quando comparado as maiores concentrações (180 – 40 µM/mL) de Cu(1) e controle negativo.

Na Tabela 4 é demonstrado a diferença estatística entre os diferentes tratamento utilizando para a análise o teste de Tukey (p<0,05). Foi exposto somente os dados do controle negativo, Cu(1) que obteve a melhor atividade leishmanicida e Pentacarinat[®] (utilizando as maiores concentrações). Diferenças estatísticas quanto a viabilidade do parasito entre os tratamentos foram identificados com letras diferentes e tratamentos que não obtiveram diferenças estatísticas foram identificados com a mesma letra.

Tabela 4. Viabilidade parasitária de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* após exposição ao complexo de cobre [Cu(thp)₄]PF₆ e à Pentacarinat[®]. Letras diferentes apresentam diferença significativa segundo teste de Tukey (p<0,05).

Substâncias	Concentrações	Tempo (horas)		
		24 horas	48 horas	72 horas
Controle	-	0,16 ± 0,015 ^a	0,33 ± 0,03 ^c	0,90 ± 0,01 ^e
	160 µM/mL	0,00 ± 0,01 ^b	0,03 ± 0,02 ^{b,d,h}	0,65 ± 0,01 ^f
Cu(1)	80 µM/mL	0,00 ± 0,01 ^b	0,08 ± 0,02 ^{a,b,d,h}	0,82 ± 0,05 ^e
	40 µM/mL	0,00 ± 0,01 ^b	0,10 ± 0,03 ^{a,d}	0,86 ± 0,01 ^e
	147 µM/mL	0,02 ± 0,01 ^{b,h}	0,01 ± 0,01 ^{b,h}	0,08 ± 0,01 ^{a,h}
Pentacarinat [®]	73,5 µM/mL	0,01 ± 0,01 ^{b,h}	0,02 ± 0,01 ^{b,h}	0,09 ± 0,01 ^{a,h}
	36,7 µM/mL	0,01 ± 0,01 ^{b,h}	0,01 ± 0,01 ^{b,h}	0,08 ± 0,01 ^{a,h}

Percebe-se pelos dados expostos na Tabela 3, em 24 e 48 horas os tratamentos com Pentacarinat[®] e Cu(1) obtiveram diferenças estatísticas quando comparado com o controle negativo, em 72 horas somente o tratamento com Cu(1) em 80 µM/mL não apresentou diferença estatística quando comparado ao controle negativo, as demais concentrações em 72 horas apresentaram diferenças estatísticas quando comparado com o controle negativo.

Em 24 e 48 horas não houve diferença estatística entre as maiores concentrações de Cu(1) (160 - 80 $\mu\text{M}/\text{mL}$) com as maiores concentrações de Pentacarinat[®] (147 - 73,5 $\mu\text{M}/\text{mL}$). Entretanto é possível observar que houve diferença estatística entre o tratamento com Cu(1) e Pentacarinat[®] em 72 horas.

Os dados completos do teste de Tukey ($p < 0,05$) com o Cu(1) que apresentou melhor atividade quando avaliado no EC_{50} serão apresentados na tabela no Anexo IV.

5.4 Curva de crescimento da *Leishmania (Viannia) guyanensis*

A curva de crescimento da *L. (V.) guyanensis* apresentou as fases mais demarcadas com um crescimento mais lento, uma fase estacionária bem visível e em seguida um declínio mais prolongado. Como pode ser observado na curva de crescimento (Figura 6) a fase exponencial tardia ocorreu por volta do sexto dia (144 horas).

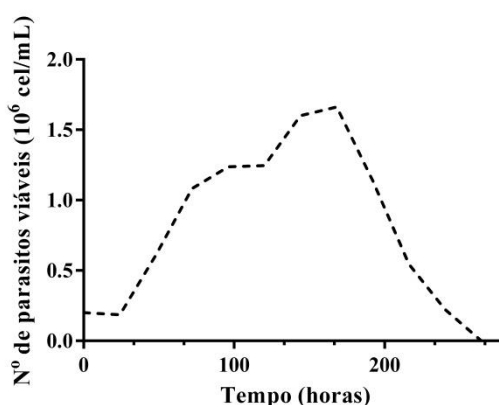


Figura 6. Curva de crescimento da forma promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

5.5 Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

A atividade dos complexos de cobre foi determinada pela inibição do crescimento ou morte parasitária das formas promastigotas de *L. (L.) guyanensis in vitro*, utilizando a técnica de contagem de células viáveis em câmara de Neubauer. As formas promastigotas foram expostas a Pentacarinat[®] e aos seis complexos de cobre, por três dias.

Os resultados expressos em EC_{50} podem ser visualizados na tabela 5. Para a *L. (V.) guyanensis* um complexo de cobre foi considerado ativo, Cu(4). Os outros cinco complexos de cobre foram considerados não ativos.

Tabela 5. Valores de EC₅₀ (μM ± Desvio Padrão) dos complexos de cobre após 24, 48 e 72 horas de incubação com promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

Substâncias	Valores de EC ₅₀ /Tempo de incubação		
	24 h	48 h	72 h
Cu(1)	222,69 ± 0,47	246,43 ± 0,30	307,33 ± 0,41
Cu(2)	234,91 ± 0,28	388,61 ± 0,45	277,05 ± 0,40
Cu(3)	255,40 ± 0,23	218,28 ± 0,24	386,71 ± 0,40
Cu(4)	0,01 ± 0,14	0,01 ± 0,05	0,01 ± 0,02
Cu(5)	154,91 ± 0,44	106,66 ± 0,56	85,03 ± 0,82
Cu(6)	316,16 ± 0,40	199,24 ± 0,23	307,01 ± 0,40
Pentacarinat[®]	31,13 ± 0,24	26,62 ± 0,28	9,24 ± 0,32

Nos dados obtidos pelo EC₅₀ pode-se observar que somente o Cu(4) dentre todos os seis complexos de cobre testados apresentou uma atividade promissora em todo o período de incubação quando comparado ao controle com Pentacarinat[®].

Os resultados expressos em gráficos podem ser vistos a seguir, serão apresentados somente o gráfico do Cu(4) que apresentou melhor atividade leishmanicida em comparação com o controle negativo (meio de cultivo e parasito) e controle positivo (Pentacarinat[®]). Os gráficos das demais substâncias podem ser visualizadas no Anexo V.

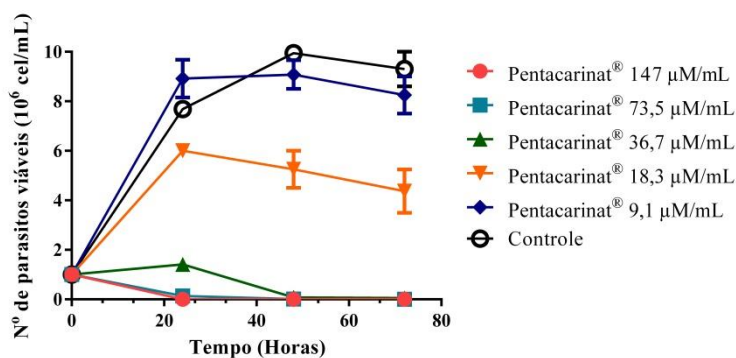


Figura 7 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat[®] contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

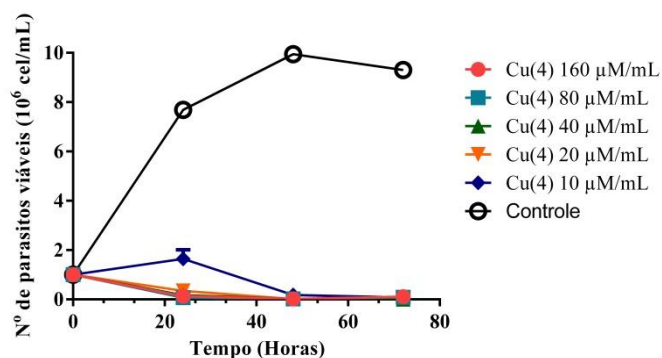


Figura 8 - Avaliar atividade leishmanicida do complexo [Cu(PCN)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

Na Figura 6 e 7 está representado graficamente a curva de crescimento ou morte dos parasitos quando expostos ao Pentacarinat[®] e ao Cu(1), como controle negativo para ambos foi utilizado a forma promastigota somente em presença de meio de cultivo.

Na Figura 6, observa-se que a concentração de 147 μM/mL de Pentacarinat[®] apresentou morte dos parasitos em todo o período de incubação. A concentração de 73,5 μM/mL apresentou parasitos viáveis em 24 e 48 horas e em 72 horas morte dos parasitos.

Quando comparado as concentrações 147 e 36,7 μM/mL de Pentacarinat[®] com o controle negativo é possível inferir que houve diferença significativa no número de parasitos viáveis durante todo o período de incubação.

A Figura 7 apresenta graficamente os resultados obtidos quando as formas promastigotas foram expostas ao Cu(4) em comparação ao controle negativo. Nenhuma das concentrações de Cu(4) apresentou morte total dos parasitos. Em todo o período de incubação houve diferença estatística quanto ao número de parasitos viáveis quando comparado as concentrações 160 – 80 μM/mL de Cu(4) e controle negativo.

Na Tabela 6 é demonstrado a diferença estatística entre os diferentes tratamento utilizando para a análise o teste de Tukey (p<0,05). Foi exposto somente os dados do controle negativo, Cu(4) que obteve a melhor atividade leishmanicida e Pentacarinat[®] (utilizando as maiores concentrações). Diferenças estatísticas quanto a viabilidade do parasito entre os tratamentos foram identificados com letras diferentes e tratamentos que não obtiveram diferenças estatísticas foram identificados com a mesma letra.

Tabela 6. Viabilidade parasitária de *Leishmania (Viannia) guyanensis* após exposição ao complexo [Cu(PCN)(HBPz₃)] e à Pentacarinat[®]. Letras diferentes apresentam diferença significativa segundo teste de Tukey (p<0,05).

Substâncias	Concentrações	Tempo (horas)		
		24 horas	48 horas	72 horas
Controle	-	7,6 ± 0,26 ^a	10,17 ± 0,30 ^d	9,38 ± 0,82 ^f
	160 µM/mL	0,12 ± 0,01 ^b	0,02 ± 0,01 ^b	0,11 ± 0,04 ^b
Cu(4)	80 µM/mL	0,07 ± 0,04 ^b	0,02 ± 0,02 ^b	0,09 ± 0,02 ^b
	40 µM/mL	0,16 ± 0,11 ^b	0,02 ± 0,02 ^b	0,01 ± 0,01 ^b
	147 µM/mL	0,00 ± 0,01 ^b	0,00 ± 0,01 ^b	0,00 ± 0,01 ^b
Pentacarinat [®]	73,5 µM/mL	0,14 ± 0,11 ^b	0,02 ± 0,01 ^b	0,00 ± 0,01 ^b
	36,7 µM/mL	1,41 ± 0,10 ^c	0,08 ± 0,06 ^b	0,05 ± 0,02 ^b

Percebe-se que pelos dados expostos na Tabela 6, que em todo período de incubação os tratamentos com Pentacarinat[®] e Cu(4) obtiveram diferenças estatísticas quando comparado com o controle negativo.

Não houve diferença estatística entre as maiores concentrações de Cu 4 (160 - 80 µM/mL) com as maiores concentrações de Pentacarinat[®] (147 - 73,5 µM/mL) em todo o período de incubação.

Os dados completos do teste de Tukey (p<0,05) com o Cu(4) que apresentou melhor atividade quando avaliado no EC₅₀ serão apresentados na tabela no Anexo VI.

5.6 Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

A atividade dos complexos de cobre foi determinada pela absorbância obtidas das formas promastigotas de *L. (V.) guyanensis in vitro*, utilizando o teste colorimétrico (MTT). As formas promastigotas foram expostas ao Pentacarinat[®] e aos seis complexos de cobre, por três dias.

Os resultados expressos em EC₅₀ podem ser visualizados na tabela 7. Para a *L. (V.) guyanensis* os cinco complexos de cobre testados foram considerados não ativos.

Tabela 7. Resultados do testes colorimétrico (MTT): Valores de EC₅₀ (μM ± Desvio Padrão) dos complexos de cobre após 24, 48 e 72 horas de incubação com promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

Substâncias	Valores de EC ₅₀ /Tempo de incubação		
	24 h	48 h	72 h
Cu(1)	869,99 ± 0,003	105,94 ± 0,010	177,10 ± 0,030
Cu(2)	150,45 ± 0,008	156,08 ± 0,010	96,27 ± 0,006
Cu(3)	102,42 ± 0,007	138,57 ± 0,030	60,80 ± 0,015
Cu(4)	-	-	-
Cu(5)	180,79 ± 0,016	207,43 ± 0,010	120,36 ± 0,008
Cu(6)	266,19 ± 0,017	330,23 ± 0,050	155,49 ± 0,033
Pentacarinat [®]	81,54 ± 0,053	61,55 ± 0,020	58,10 ± 0,046

Os resultados expressos em gráficos podem ser vistos a seguir, serão apresentados somente o gráfico do controle positivo (Pentacarinat[®]) em comparação com o controle negativo (meio de cultivo e parasitos), visto que nenhum dos complexos de cobre apresentou atividade promissora. Os gráficos das demais substâncias podem ser visualizadas no Anexo VII.

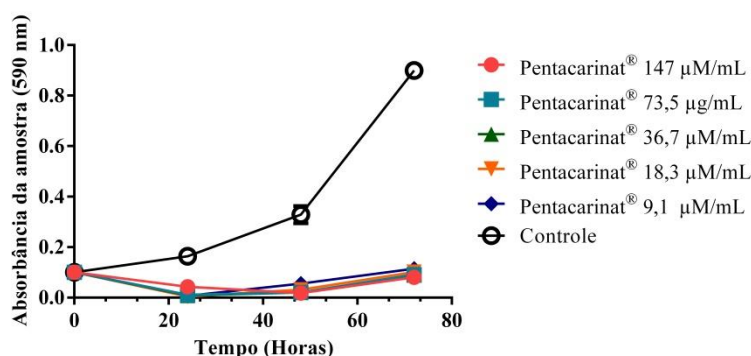


Figura 9 - Atividade leishmanicida do Pentacarinat[®] contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

Na Figura 8 está representado graficamente a curva de crescimento ou morte dos parasitos quando expostos ao Pentacarinat[®], como controle negativo foi utilizado a forma promastigota somente em presença de meio de cultivo.

Na Figura 8, observa-se que em nenhuma das concentração de Pentacarinat[®] houve morte total dos parasitos em todo o período de incubação e apresentou crescimento parasitário, sugerindo que não houve inibição do crescimento.

Na Tabela 8 é demonstrado a diferença estatística entre os diferentes tratamento utilizando para a análise o teste de Tukey (p<0,05). Foi exposto somente os dados do controle

negativo e Pentacarinat[®] (utilizando as maiores concentrações). Diferenças estatísticas quanto a viabilidade do parasito entre os tratamentos foram identificados com letras diferentes e tratamentos que não obtiveram diferenças estatísticas foram identificados com a mesma letra.

Tabela 8. Viabilidade parasitária de *Leishmania (Viannia) guyanensis* após exposição à Pentacarinat[®]. Letras diferentes apresentam diferença significativa segundo teste de Tukey (p<0,05).

Substâncias	Concentrações	Tempo (horas)		
		24 horas	48 horas	72 horas
Controle	-	0,53 ± 0,01 ^{a,c}	0,55 ± 0,01 ^{a,c}	0,63 ± 0,01 ^c
	147 µM/mL	0,10 ± 0,06 ^b	0,47 ± 0,01 ^{a,c}	0,44 ± 0,03 ^a
Pentacarinat [®]	73,5 µM/mL	0,21 ± 0,10 ^b	0,54 ± 0,01 ^{a,c}	0,48 ± 0,04 ^{a,c}
	36,7 µM/mL	0,40 ± 0,03 ^a	0,49 ± 0,05 ^{a,c}	0,42 ± 0,10 ^a

Percebe-se pelos dados expostos na Tabela 8, que em 24 e 72 horas os tratamentos com Pentacarinat[®] obtiveram diferenças estatísticas quando comparado com o controle negativo, porém em 48 horas não houve diferença estatística quando comparado os tratamentos com Pentacarinat[®] e controle negativo.

Os dados completos do teste de Tukey (p<0,05) com o Pentacarinat[®] que apresentou melhor atividade quando avaliado no EC₅₀ serão apresentados na tabela no Anexo VIII.

5.7 Avaliação da citotoxicidade em macrófagos J774

Com a finalidade de aprofundar os conhecimentos a respeito dos efeitos dos diferentes complexos de cobre como moduladores da resposta biológica, inicialmente as moléculas em estudo que apresentaram os melhores resultados nos testes *in vitro* com as formas promastigotas foram avaliada para determinar a citotoxicidade dos complexos de cobre sobre macrófagos J774. Estas células foram expostas aos complexos de cobre Cu(1), Cu(4) com a concentração de 160 µM/mL e ao Pentacarinat[®] com a concentração de 147 µM/mL, por um período de 48 horas.

Os resultados obtidos estão expressos na tabela 5. Foi determinada a viabilidade celular em porcentagem.

Tabela 9. Efeitos dos complexos de cobre e pentamidina sobre a viabilidade celular de macrófagos J774 após 24 horas de exposição.

Substâncias	Células viáveis (%)
Cu(1)	52,43%
Cu(4)	46,95%
Pentacarinat[®]	59,14%

*Cu(1) - [Cu(thp)₄]PF₆ e Cu(4) - [Cu(PCN)(HBPz₃)].

Como pode ser visto na tabela 5, o Pentacarinat[®] possuiu uma porcentagem de células viáveis maior que os complexos de cobre testados, demonstrando ser menos tóxica que as demais substâncias.

Apesar da porcentagem de células viáveis do Cu(1) ser menor do que o observado em Pentacarinat[®] pode-se inferir que ainda assim a porcentagem de células viáveis foi maior do que 50%. O Cu(4) foi o composto em teste que apresentou a menor porcentagem de células viáveis, demonstrando ser um composto mais tóxico quando comparado ao Pentacarinat[®] e ao Cu(1).

Os compostos testados quanto à citotoxicidade foram utilizados posteriormente para verificar sua ação em macrófagos infectados por amastigota.

5.8 Atividade dos complexos de cobre contra amastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis* e *Leishmania (Viannia) guyanensis*

Os resultados obtidos utilizando o Cu(1) nas formas promastigotas e os resultados após o teste citotóxico, motivaram a realização dos testes *in vitro* utilizando macrófagos infectados por *L. (L.) amazonensis*, com o intuito de avaliar a atividade leishmanicida deste complexo.

Macrófagos infectados com amastigotas foram incubados por 48 horas na presença de Cu(1) com a concentração de 160 µM/mL. Para o controle positivo os macrófagos infectados com amastigota foram incubados na presença do Pentacarinat[®] com concentração de 147 µM/mL e o controle negativo constitui-se apenas de macrófagos infectados por amastigotas. Posteriormente as lâminas foram coradas e analisadas em microscópio. Foram considerados para análise a contagem de macrófagos infectados e não infectados com amastigota.

Os dados na tabela 6 indicam em porcentagem a quantidade de macrófagos infectados e não infectados. De acordo com os dados expostos na tabela 6 o melhor resultado apresentando a maior quantidade de células não infectadas foi do Pentacarinat[®] com 81% de células não infectadas, seguido o Cu(1) em uma concentração de 160 $\mu\text{M}/\text{mL}$ apresentou um resultado de 68% de células não infectadas e o controle negativo com 41% de células não infectadas.

Tabela 10. Infecção de macrófagos J774 por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* expostos ao complexo de cobre e pentamidina por 48 horas.

Substâncias	Macrófagos J774	
	NI (%)	I (%)
Cu(1)	68%	32%
Pentacarinat[®]	81%	19%
Controle negativo	41%	59%

*Controle negativo (macrófago com *Leishmania (Leishmania) amazonensis*), controle positivo (Pentacarinat[®]) e Cu - $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$. NI – não infectado; I - infectado

Para análise morfológica foram observadas as lâminas em microscópio óptico em um aumento de 1000x e feito fotografias que podem ser visualizadas adiante.

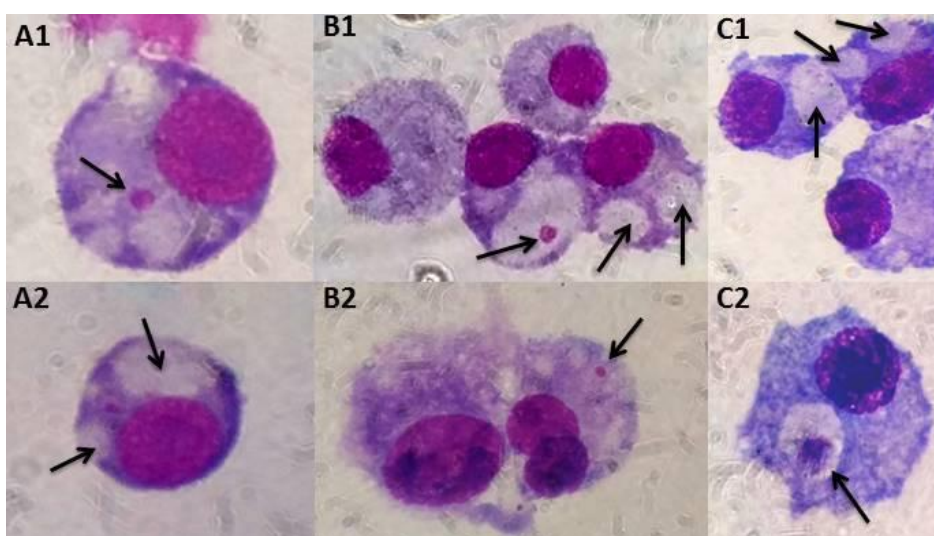


Figura 10 - Macrófagos J774 aderentes em lamínulas de vidro infectados com *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Imagens A1 e A2 corresponde ao controle negativo (macrófagos infectados com amastigota). Imagens B1 e B2 correspondem ao tratamento dos macrófagos com o complexo de Cu(1). Imagens C1 e C2 correspondem ao tratamento dos macrófagos com Pentacarinat[®]. Aumento de 1000x.

Na Figura 9 as imagens A1 e A2 representam o controle negativo (macrófagos infectados com amastigotas). Em A1 a seta indica a presença de amastigotas e na mesma imagem ainda é possível perceber a formação de vacúolos, na imagem A2 as setas indicam a presença de vacúolos.

As imagens B1 e B2 correspondem a macrófagos infectados por amastigota e incubados em presença de Cu(1). A imagem B1 possui setas indicando a presença de amastigota internalizada em vacúolos e a presença de vacúolos sem parasitas internalizados, em B2 a seta indica a presença de amastigotas.

As imagens C1 e C2 correspondem a macrófagos infectados por amastigota e incubados em presença de Pentacarinat[®]. A imagem C1 apresenta setas indicando a presença de vacúolos sem a presença de amastigotas internalizadas e a imagem C2 possui uma seta indicando a presença de um vacúolo com amastigota internalizada.

6 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

O ciclo de vida do parasito envolve diferentes estágios, através desses estágios é possível determinar a fase (lag), a fase exponencial (log), a fase estacionária e a fase de morte celular (declínio) do parasito. A determinação da curva de crescimento é fundamental para a manutenção da cultura e para determinar quais os estágios importantes na utilização dos parasitos (CYSNE-FINKELSTEIN et al., 1998).

Os estágios importantes para os testes com promastigota são: promastigota pró-cíclica e promastigota metacíclica. A determinação das fases é importante visto que autores sugerem que na fase exponencial (log) ocorre maior presença de promastigotas pró-cíclicas, que são formas não infectantes em mamíferos, porém, na fase estacionária está presente uma maior quantidade de promastigotas metacíclicas, que apresentam elevada infectividade em mamíferos (CYSNE-FINKELSTEIN et al., 1998; GOSSAGE et al., 2003).

Com a construção da curva de crescimento e observação morfológica das formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* determinou-se a fase exponencial tardia e a fase estacionária, assim foi possível definir os dias em que as espécies tinham maior probabilidade de estarem infectantes.

A curva de crescimento das espécies de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis* apresentaram a fase exponencial tardia e a fase estacionária respectivamente, no terceiro dia (72 horas) e no sexto dia de cultivo (144 horas). A curva de crescimento de *L. (V.) guyanensis* apresentou resultados semelhantes ao estudo desenvolvido por Lima (2012), porém, quanto aos dados obtidos para a curva de *L. (L.) amazonensis* não houve correspondência aos dados de Lima (2012), neste estudo a *L. (L.) amazonensis* apresentou sua fase estacionária no terceiro dia e no estudo de Lima (2012) a mesma espécie apresentou a fase estacionária no sexto dia de cultivo.

Complexos antitumorais contendo metais foram testados contra parasitos kinetoplastidas e os mesmo apresentaram atividade. Recentemente, têm-se voltado a atenção para a síntese de complexos inorgânicos que possuam atividade leishmanicida (TAHGHIGHI, 2014). Alguns dos complexos serão relatados adiante em comparação com os resultados obtidos nesse estudo.

Em trabalho prévio realizado por Maffei (2009), foram utilizados quatro complexos de cobre contra formas promastigota de *L. (L.) amazonensis*. Maffei (2009) considerou que dois complexos de cobre testados tiveram uma atividade significativa em 72 horas contra as

formas promastigota, apresentando IC₅₀ de 166,7 e 187,4 µM. Os outros dois complexos de cobre foram considerados pelo autor como complexos sem atividade satisfatória contra as formas promastigota, pois os complexos apresentaram um IC₅₀ acima de 250 µM.

Estudos feito por Portas et al. (2012), utilizando complexos de cobre diferentes também observou atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. (L.) amazonensis*. Os resultados obtidos por Portas et al. (2012) demonstrou que um dos complexos de cobre apresentou melhor atividade em 24 horas com IC₅₀ de 31 µM, e mesmo com um aumento durante o período de incubação o IC₅₀ em 72 horas foi de 94 µM.

O presente estudo corrobora com os resultados apresentados por ambos os autores, apesar dos complexos de cobre utilizados serem diferentes aos que foram utilizados nos demais estudos, este estudo também apresentou um complexo de cobre [Cu(thp)₄]PF₆ com resultado promissor contra as formas promastigota de *L. (L.) amazonensis* quando comparado aos demais cinco complexos testados, apresentando EC₅₀ inferior ao observado nos demais estudos, com um atividade promissora em 24 horas com EC₅₀ de 0,01 µM.

O presente estudo também apresentou um complexo de cobre [Cu(PCN)(HBPz₃)] que demonstrou atividade leishmanicida contra formas promastigotas de *L. (L.) guyanensis* com um EC₅₀ de 0,01 µM em todo o período de incubação, porém, nenhum outro estudo foi encontrado utilizando complexos de cobre contra formas promastigotas de *L. (L.) guyanensis*.

Entretanto, outros autores apresentaram resultados promissores utilizando complexos de cobre contra outras espécies de leishmanias. Navarro et al. (2003) utilizou complexos de cobre contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) mexicana* e em seus estudos três complexos causaram 100% de mortalidade após um período de 64 horas contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e para *L. (L.) mexicana* foi observado em 48 horas um IC₅₀ de 41nM. Outros complexos de cobre utilizados por Navarro et al. (2003) determinou inibição do crescimento e morte dos parasitos após 48 horas de exposição e outros complexos não apresentaram uma atividade satisfatória contra as formas promastigota.

Ramírez-Macías (2011) utilizou dois complexos de cobre contra formas promastigotas de *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) infantum*, as formas promastigotas foram incubadas e quantificadas em 48 e 72 horas, ambos os complexos demonstraram uma atividade satisfatória apresentando IC₅₀ de 22,1 e 31,5 µM contra formas promastigota de *L. (V.) braziliensis* e IC₅₀ de 20 e 24,4 µM contra formas promastigotas de *L. (L.) infantum*.

Outros complexos metálicos vêm despertando o interesse quanto a sua atividade leishmanicida. Estudos feitos contra formas promastigotas de *L. (L.) mexicana* utilizando

complexos de platina apresentou 71% de inibição do crescimento das formas promastigotas (VISBAL et al. 2007).

Estudos feitos por Salas et al., (2001) apresentou uma inibição do crescimento de 59% das formas promastigotas de *L. (L.) donovani* quando expostas a complexos de rutênio. Tfouni et al., (2012) e Martínez et al. (2013) também utilizaram complexos de rutênio contra formas promastigotas *L. (L.) major*, obtendo IC₅₀ de 30 µM e 0,17 µM, respectivamente.

Ramírez-Macías (2011) utilizou complexos de cobalto e relata em seu estudo que obteve uma atividade leishmanicida promissora com um IC₅₀ de 29 µM contra promastigotas de *L. (L.) infantum* e 23,5 µM contra promastigotas *L. (V.) braziliensis* em 72 horas.

O mecanismo de ação leishmanicida dos complexos metálicos atualmente são desconhecidos. Pelos resultados obtidos neste trabalho não é possível inferir qual o mecanismo de ação utilizado pelos complexos de cobre para obter morte das formas promastigotas, porém, pesquisadores como Navarro et al. (2003) demonstraram e sugeriram em seus estudos que a atividade leishmanicida dos complexos cobre pode estar diretamente relacionado pela sua capacidade de interagir com o DNA parasitário.

Em estudos de Marzano et al. (2009) foi descrito a atividade antitumoral desenvolvida pelos complexos de cobre [Cu(thp)₄]PF₆ e [Cu(PCN)(HBPz₃)] utilizando células de linhagem de câncer de cólon (LoVo). Neste trabalho macrófagos de linhagem J774 foram expostas aos mesmos complexos de cobre para verificar a citotoxicidade.

Nos estudos feitos por Marzano et al. (2009) foi sugerido que a morte das células tumorais não foi causada pela fragmentação do DNA e sim causado por danos lisossomais provavelmente mediada por um aumento de oxigênio reativo, pela indução da apoptose celular caracterizada pela vacuolização massiva do citoplasma e estresse do retículo endoplasmático (PLETEK, DUDEK, KYZIOL, 2013).

Foi observado nos resultados deste trabalho que os macrófagos J774 apresentaram uma viabilidade de 52,43% quando expostos ao complexo [Cu(thp)₄]PF₆ e uma viabilidade de 46,95% quando expostos ao complexo [Cu(PCN)(HBPz₃)].

Acredita-se que a porcentagem de viabilidade celular poderia ter sido maior se as células utilizadas fossem células peritoneiais e não células de linhagem como J774, que são células tumorais. Como foi abordado por Gandin et al. (2011), o complexo [Cu(thp)₄]PF₆ apresenta uma maior especificidade contra células tumorais, agindo como um forte antiproliferativo de células tumorais.

Neste mesmo trabalho Gandin et al. (2011) apresentou resultados de testes citotóxicos utilizando células tumorais (CaCo-2 e LoVo) e células não tumorais (MRC-5, CCD-18Co e HFF-1), as células foram expostas ao complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$. As células tumorais apresentaram IC_{50} de 0,54 (CaCo-2) e 0,20 (LoVo), em quanto as células não tumorais apresentaram um IC_{50} de 32,67 (MRC-5), 38,98 (CCD-18Co) e 30,97 (HFF-1).

Sugere-se então que a citotoxicidade apresentada neste trabalho frente aos macrófagos J774 tenha ocorrido devido aos complexos em teste apresentaram uma maior especificidade por células de linhagem tumoral, sendo necessário que se utilize células não tumorais para se obter um teste citotóxico comparativo com os resultados já apresentados neste estudo.

Na literatura, Maffei (2009), realizou testes citotóxicos de complexos de Cu (II), utilizando células HeLa e todos os complexos de cobre testados induziram uma toxicidade máxima de 65%, ou seja, apenas 35% de células viáveis, nesse sentido, os complexos de cobre testados neste estudo, apresentaram uma maior porcentagem de células viáveis quando comparado ao trabalho de Maffei (2009), entretanto, Júnior (2011) realizou um estudo com complexos de rutênio, utilizando células de baço de camundongo, a toxicidade máxima foi de 15% em células saudáveis, ou seja, 85% das células permaneceram viáveis após o teste de citotoxicidade.

Com a abordagem e resultados apresentados por Marzano et al. (2009), Gandin et al. (2011) e Plotek, Dudek, Kyziol (2013) é possível compreender a intensa vacuolização dos macrófagos J774 no bioensaio contra as formas amastigota.

A porcentagem de macrófagos não infectados (68%) foi considerada promissora, porém, foi observado uma intensa vacuolização dos macrófagos e visto o conhecimento de Marzano et al. (2009), Gandin et al. (2011) e PLOTEK, DUDEK, KYZIOL (2013), sugere-se que o complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ pode ter tido uma ação de induzir os macrófagos J774 a uma apoptose, demonstrando uma intensa vacuolização dos macrófagos e uma possível ação sobre as formas amastigotas.

Não é possível inferir quais os mecanismos de ação dos complexos cobre que foram utilizados neste trabalho, porém, outros autores apresentaram dados utilizando complexos metálicos contra formas amastigotas.

A partir dos resultados apresentados neste trabalho, é possível inferir que dois dos seis complexos de cobre obtiveram uma alta atividade leishmanicida contra formas promastigota de *L. (L.) amazonensis* e *L. (V.) guyanensis*, não podendo ser inferido seus mecanismos de ação.

Quanto a citotoxicidade em macrófagos J774 é possível sugerir que a citotoxicidade foi elevada devido a especificidade contra células tumorais dos complexos de cobre testado neste estudo.

Os bioensaios contra formas amastigota, demonstrou que um dos complexos testados teve uma porcentagem de células não infectadas acima de 50%, porém, com os resultados obtidos durante este estudo não é possível inferir se a intensa vacuolização das células é favorável ou não a ação contra as formas amastigotas e se essa intensa vacuolização está associada a indução da apoptose das células.

Faz-se necessário estudos com células não tumorais com os mesmos complexos para averiguar qual a ação desses complexos frente a essas células e compreender os mecanismos de ação dos complexos e cobre.

7 CONCLUSÕES

Com este trabalho foi possível concluir que:

- O complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ apresentou atividade contra formas promastigotas e amastigotas de *L. (L.) amazonensis* e não apresentou alta citotoxicidade aos macrófagos J774;

- O complexo $[\text{Cu}(\text{PCN})(\text{HBP}_z)_3]$ apresentou atividade contra formas promastigotas de *L. (V.) guyanensis*, porém, apresentou citotoxicidade aos macrófagos J774;

- Sugere-se com os resultados obtidos que o complexo $[\text{Cu}(\text{thp})_4]\text{PF}_6$ venha a ser testado *in vivo* para a *L. (L.) amazonensis*.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALMEIDA, O. L. S.; SANTOS, J. B. Avanços no tratamento da leishmaniose tegumentar do novo mundo nos últimos dez anos: uma revisão sistemática da literatura. *Anuais Brasileiro de Dermatologia*. 86 (3): 497-506. 2011
- ALIDORE, S. et al. Synthesis, in vitro and in vivo characterization of $^{64}\text{Cu}(\text{I})$ complexes derived from hydrophilic tris(hydroxymethyl)phosphane and 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane ligands. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. v. 13, p. 307-315, 2008.
- ALTAMIRANO-ENCISO, A. J. et al. Sobre a origem e dispersão das leishmanioses cutânea e mucosa com base em fontes históricas pré e pós-colombiana. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, vol. 10 (3): 853-882, set.-dez. 2003.
- ARANA, B.; RIZZO, N.; DIAZ, A. Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. *Medical Microbiology Immunology*. V. 190, p. 93-95. 2001.
- BAKHTIAR, R.; OCHIAI, E. Pharmacological applications of inorganic complexes. *General Pharmacology: The vascular System*. v. 32, p. 524-540, 1999.
- BASANO, S. A.; CAMARGO, L. M. A. Leishmaniose tegumentar americana: histórico, epidemiologia e perspectivas de controle. *Revista Brasileira Epidemiologia*. v. 7, n.3, 2004.
- BENITE, A. M. C.; MACHADO, S. P.; BARREIRO, E. J. Considerações sobre a química bioinorgânica medicinal. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v. 2, p. 131-142, 2007.
- BERMAN, J. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last years. [Clinical Infectious Diseases](#), v. 24, p 684-703. 1986.
- BERMAN, J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.*, v. 24, p. 684, 1997.
- BOURREAU E. et al. In leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis* infection, distinct intralesional interleukin-10 and Foxp3 mRNA expression are associated with unresponsiveness to treatment. *J Infect Dis*. 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. 2 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010.

CARVALHO, R. F. Estudo in vivo da ação de nanocápsula de PLGA contendo anfotericina B, DMSA e nanopartículas magnéticas no tratamento da leishmaniose cutânea experimental em camundongos C57BL/6 causados pela *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, 2011.

CASTRO, E. A.; SOCCOL, V. T.; MEMBRIVE, N.; LUZ, E.. Estudo das características epidemiológicas e clínicas de 332 casos de leishmaniose tegumentar notificados na região norte do Estado do Paraná de 1993 a 1998. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, v.35, n.5, p. 445-452, 2002.

CHAKRAVARTY J.; SUNDAR S. *Drug resistance in leishmaniasis*. *Journal of Global Infectious Diseases*, v. 2, n. 2, p. 167-176. 2010.

CIMERMAN, B; CIMERMAN S. *Parasitologia humana e seus fundamentos gerais*. 2º Ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2008. Cap. 9 e 10.

CURTI, M. C. M. et al. Epidemiological and clinical characteristics of cutaneous leishmaniasis and their relationship with the laboratory data, south of Brazil. [The Brazilian Journal of Infectious Diseases](#). v 15, jan./fev., p. 12–16, 2011.

CYSNE-FINKELSTEIN, L. et al. *Leishmania amazonensis*: Long-Term Cultivation of Axenic Amastigotes Is Associated to Metacyclogenesis of Promastigotes. *Exp. Parasitol.* v. 89, p. 58-62, 1998.

DEMICHELI, C.; FRÉZARD, F. Novas embalagens para medicamentos à base de antimônio usados no tratamento de leishmaniose e esquistossomose. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*. N° 9, 2005.

FALCÃO, S. A. C. Avaliação da interação entre neutrófilos e *Leishmania braziliensis*. Originalmente apresentado como tese de doutorado na Universidade Federal da Bahia, 2013.

FIGUEIRA, et al. Caracterização isoenzimática de isolados humanos de *Leishmania* sp (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) dos municípios de Rio Preto da Eva e Manaus, Estado do Amazonas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. v. 4, p. 512-514, 2008.

FRÉZARD, F., DEMICHELI, C., RIBEIRO, R. R. Pentavalent antimonials: New perspectives for old drugs. *Molecules*. v. 14, p. 2317-2336, 2009. doi:10.3390/molecules14072317.

GANDIN, V. et al. A novel copper complex induces paraptosis in colon cancer cells via the activation of ER stress signalling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. v. 16, n.1, p. 142-151, 2012.

GONTIJO, B.; CARVALHO, M. L. R. Leishmaniose tegumentar americana. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 36 (1): 71-80, jan-fev, 2003.

GOSSAGE, S. M.; ROGERS, M. E.; BATES, P. A. Two separate growth phases during the development of *leishmania* in sand flies: implications for understanding the life cycle. International journal for parasitology. V. 10, p. 1027-1034, 2003.

GUERRA, J. A. O. et al. Leishmaniose tegumentar em crianças: aspectos epidemiológicos de casos atendidos em Manaus, Amazonas, Brasil. Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 23, n.9, p. 2215-2223, set, 2007.

GRAY, H. B. Biological Inorganic Chemistry at the beginning of the 21st century. PNAS. v. 100, p. 3563-3568, 2003.

JÚNIOR, A. C. R. Ancoramento de nitrosilo complexo de rutênio em dendrímeros PAMAM e estudo de suas propriedades químicas e biológicas. Originalmente apresentado como dissertação de mestrado na Universidade de São Paulo, 2011.

LAINSON, R.; SHAW, J.J. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. Nature, v.273, p. 595-600. 1978.

LESSA, H. A. et al. Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos. Revista Brasileira Otorrinolaringologia. 73 (6): 843-847. Novembro/dezembro. 2007.

LIMA, E. O. Estudo da variabilidade genética de *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* Vianna, 1911 de diferentes regiões do Brasil. Originalmente apresentada como tese de doutorado, Universidade de Minas gerais, Belo Horizonte, 2010.

LIMA, J. P. S. Avaliação da atividade leishmanicida de *Annona Mucosa*, *A. sericea* E *Ephedranthus amazonicus* frente a *Leishmania amazonensis*, *Leishmania braziliensis* e *Leishmania guyanensis*. Originalmente apresentado como tese de doutorado na Universidade Federal do Amazonas, 2012.

LOEW, G. et al. Cytotoxicity of (2,2':6',2''-terpyridine)platinum(II) complexes to *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, and *Trypanosoma brucei*. Journal Medicinal Chemistry. 1999.

MARZANO, C. et al. In vitro antitumor activity of the water soluble copper(I) complexes bearing the Tris(hidroxymethyl)phosphine ligand. Journal of Medicinal Chemistry. v. 51, p. 798-808, 2008.

MAFFEI, R. S. Novos complexos de Cu (II) com ligantes fluorados para o tratamento de leishmaniose. Originalmente apresentado como dissertação de mestrado, Universidade de São Paulo, 2009.

MELNIK, M.; KABESOVA, M. Copper (II) coordination compounds: classification and analysis of crystallographic and structural data V. polymeric compounds. *Journal of Coordination Chemistry*. v. 50, p. 177-322, 2000.

MERCHANT, B. Gold, the noble metal and the paradoxes of its toxicology. *Biologicals*. v. 26, p.49, 1998.

METZLER-NOLTE, N. Labeling of biomolecules for medicinal applications – Bioorganometallic Chemistry at its best. *Angew Chemie International Edition*. v. 40, p. 1040, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE.
<<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/setembro/09/LT-Casos.pdf>>.

MONTEIRO, L. M. Sistema nanoestruturado polimérico contendo hidroximetilnitrofural: preparação, caracterização físico-química e avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida potencial. Originalmente apresentada como dissertação de Mestrado, Universidade de São Paulo, 2013.

NATHAN, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature Reviews Immunology*. v. 6, p. 173-182, 2006.

NAVARRO, M. et al. Design of copper DNA intercalators with leishmanicidal activity. *Journal Biological Inorganic Chemistry*. v. 8, p. 401-408, 2003.

NAVARRO, M. et al. Synthesis, characterization, DNA binding study and biological activity against *Leishmania mexicana* of [Cu(dppz)₂]BF₄. *Journal of Biochemistry*. v. 97, p. 364-369, 2003.

NEVES, B. J. N. Concentração de antimônio em plasma e pele de pacientes com leishmaniose cutânea – relação com efeitos colaterais após o tratamento com antimoniato de N-Metil-Glucamina. Originalmente apresentada como dissertação de mestrado, Universidade de Brasília, 2008.

NEVES, D. P. *Parasitologia dinâmica*. Editora Atheneu, 3 ed. São Paulo, 2009.

OLIVEIRA, F. L. et al. Systematic review of the adverse effects of cutaneous leishmaniasis treatment in the New World. *Acta Tropica*. v. 118, p. 87-96, 2011.

PARRILHA, G. L. Complexos metálicos de hidrazonas, tiossemicarbazonas e lapachol: atividade farmacológica e avaliação de relações estrutura-atividade. Originalmente apresentado como tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.

PEREIRA, I. O.; SACRAMENTO, L. V. S.; MARQUES, M. J. Leishmaniose: “estado da arte”. Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três corações, v.9, n. 1, p. 220-238, jan./jul. 2011. Doi: <http://dx.doi.org/10.5892/RUVRV.91.220238>.

PEREIRA, J. C. Antileishmanial activity of ruthenium(II)tetraammine nitrosyl complexes. European Journal of Medicinal Chemistry. 2010.

PEREIRA, J. C. M. Liberação de HNO e NO por nitrosilos de rutênio e sua atividade atileishmania. Originalmente apresentado como tese de doutorado na Universidade de São Paulo, 2009.

PERUSSI, J. R. et al. Synergism Between dipyridamole and cisplatin in human breast cancer cells in vitro. Química Nova. v. 26, p. 340, 2003.

PORCHIA, M. et al. Neutral and charged phosphine/scorpionate copper(I) complexes: Effects of ligand assembly on their antiproliferative activity. European Journal of Medicinal Chemistry. v. 59, p. 218-226, 2013.

RAHT, S. et al. Antimoniais empregados no tratamento da Leishmaniose: estado da arte. Química Nova, v. 26, p. 550-55. 2003.

REEDIJUK, J. et al. Medicinal applications of heavy-metal compounds. Structure and bonding. v. 67, p. 52, 1987.

REY, L. Bases de Parasitologia Médica. Editora Guanabara Koogan. 1992.

ROCHA, D. P. et al. Coordenação de metais a antibióticos como uma estratégia de combate à resistência bacteriana. Química Nova. v. 34, n. 1, p. 111-118, 2011.

ROCHE DIAGNOSTIC GmbH. Apoptosis, cytotoxicity and cell proliferation. 4º edição, 2008.

SABINO, G. L. Investigação de reatividade de complexos metálicos com ligantes bases de Schiff frente a infecções parasitárias. Originalmente apresentado como dissertação de mestrado na Universidade de São Paulo, 2014.

SAMPAIO, R. N. R., MARSDEN, P. D. Tratamento da forma mucosa de leishmaniose sem resposta a glucantime, com anfoterincina B lipossomal. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 30, n. 2, p. 125-128, mar./abr., 1997.

SANTOS, A. M. et al. Efeito de uma formulação hidrofílica de paromomicina tópica na leishmaniose cutânea em pacientes com contra-indicações de tratamento com antimonial pentavalente. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical v. 41, n. 5, p. 444-448, set/out, 2008.

SEGURA, D. F. Síntese, caracterização e estudo de atividade biológica de complexos de prata(I) contendo ligantes baseados na 1,10-fenantrolina e tiouréia. Originalmente apresentado como tese de doutorado na Universidade Estadual Paulista, 2014.

SILVA, L. E. et al. Avaliação Antiparasitária Leishmanicida e Tripanocida de Complexos de Zinco e Cobre (II). 49º Congresso Brasileiro de Química, 2009.

SHRIVER, D.; ATKINS, P. Química Inorgânica. Porto Alegre, Bookman, 2008.

SIGEL, H.; SIGEL, A. Metal ions in environment and biology. Journal of Indian Chemical Society. v. 77, p. 501-509, 2000.

SILVA, D. G. Padronização do cultivo de amastigotas axênicos e intracelulares de Leishmania spp. e análise da atividade leishmanicida de chalconas. Originalmente apresentado como dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

SILVA, P. B. Investigação da atividade biológica de complexos de cobre (II) contendo ligantes nitrogenados. Originalmente apresentado como dissertação de mestrado, Universidade Estadual Paulista, 2008.

SILVEIRA, V. C. Investigação da atividade biológica de complexos metálicos de cobre (II) com ligantes inspirados em biomoléculas. Originalmente apresentado como tese de doutorado. Universidade de São Paulo, 2008.

SINGH, R. K. SRIVASTAVA, A., SINGH, N. Toll-like receptor signaling: A perspective to develop vaccine against leishmaniasis. Microbiological Research. v.167, p. 445-451, 2012.

STOCHEL, G. et al. Light and metal complex in medicine. Coordination Chemistry Reviews. v. 171, p. 203, 1998.

TAHGHIGHI, A. Importance of metal complexes for development of potential leishmanicidal agents. Journal of Organometallic Chemistry. 2014.

TALHARI, S. et al. Leishmaniose no estado do Amazonas: aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos. An Bras Dermatol. 1988.

TISATO, F.; MARZANO, C.; PORCHIA, M.; PELLEI, M.; SANTINI, C. Copper in diseases and treatments, and copper-based anticancer strategies. Medicinal Research Reviews, v. 30, n.4, p. 708-749. 2010. doi: 10.1002/med.20174.

TIUMAN, T. S. et al. Recent advances in leishmaniasis treatment. International Journal of Infectious Diseases, v. 15, p. 525-532. 2011.

TRACY, J.W. e WEBSTER, L.T. "Chemotherapy of Parasitic Infections: Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections—Amebiasis, giardiasis, trichomoniasis, trypanosomiasis,

leishmaniasis, and other protozoal infections” in Goodman & Gilman’s: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996.

WERBOVETZ, K. Diamidines as antitrypanosomal, antileishmanial and antimalarial agents. *Curr Opin Inv Drugs*. 2006.

WEST, D. X.; LIBERTA, A. E. Thiosemicarbazone complex of copper (II): structural and biological studies. *Coordinations Chemistry Reviews*, v. 123, p. 49-71, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION.

<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>> *Acesso em: 19 jun. 2014*

WORLD HEALTH ORGANIZATION

<http://www.who.int/gho/neglected_diseases/leishmaniasis/en/> *Acesso em: 19 jun. 2014*

ANEXO I - Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

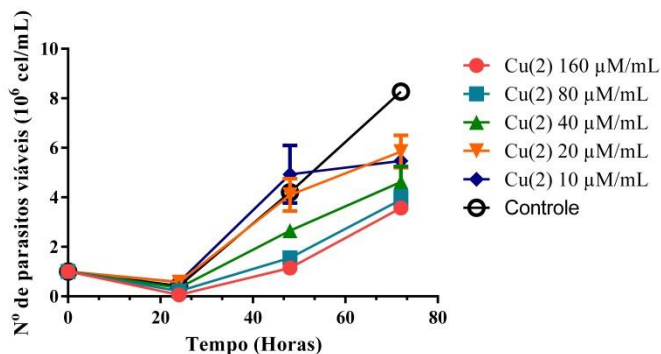


Figura 11 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

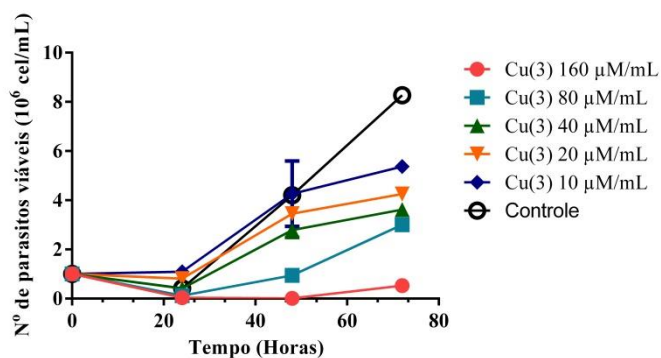


Figura 12 - Atividade leishmanicida do complexo 70% [Cu(thp)₄]BF₄ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

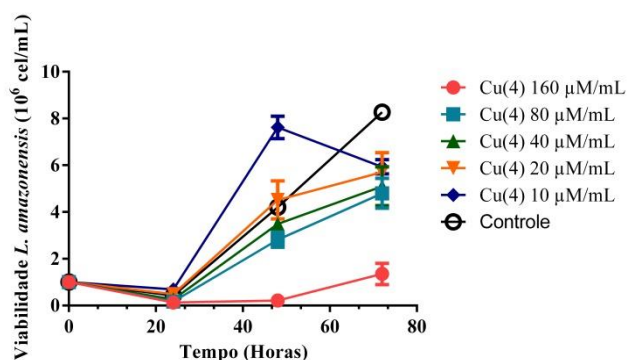


Figura 13 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PCN)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

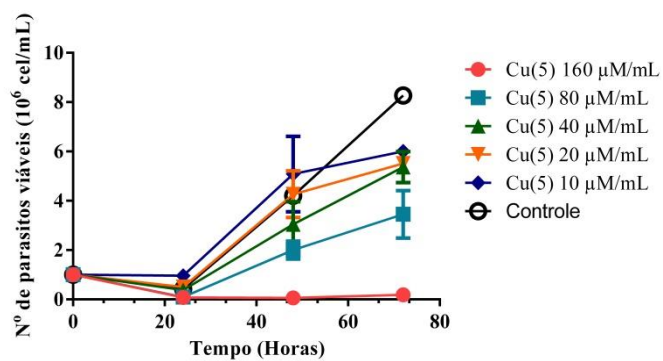


Figura 14 – Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

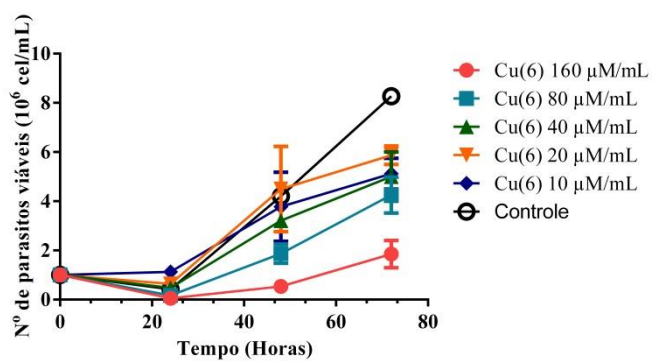


Figura 15 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

ANEXO II – TESTE DE TUKEY: Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

Compare cell means regardless of rows and columns

	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary
Number of families	1			
Number of comparisons per family	528			
Alpha	0,05			
Tukey's multiple comparisons test				
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,01667	-1,186 to 1,153	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,03333	-1,203 to 1,136	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1000	-1,270 to 1,070	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,2567	-1,426 to 0,9132	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,06333	-1,233 to 1,106	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,7600	-1,930 to 0,4098	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,8433	-2,013 to 0,3265	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-1,243	-2,413 to -0,07351	Yes	*
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,4180	-1,588 to 0,7518	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,0100	-1,180 to 1,160	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,003333	-1,173 to 1,166	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,660	-2,830 to -0,4902	Yes	***
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,143	-3,313 to -0,9735	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,177	-4,346 to -2,007	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,003333	-1,166 to 1,173	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,443	-2,613 to -0,2735	Yes	**
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,210	-5,380 to -3,040	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-5,543	-6,713 to -4,374	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,196	-5,366 to -3,026	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4000	-1,570 to 0,7698	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,360	-5,530 to -3,190	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,527	-5,696 to -3,357	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,827	-5,996 to -3,657	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,647	-2,816 to -0,4768	Yes	***
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,193	-5,363 to -3,024	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,580	-8,750 to -6,410	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,265	-9,435 to -7,096	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,01667	-1,186 to 1,153	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,08333	-1,253 to 1,086	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,2400	-1,410 to 0,9298	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,04667	-1,216 to 1,123	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,7433	-1,913 to 0,4265	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,8267	-1,996 to 0,3432	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-1,227	-2,396 to -0,05684	Yes	*
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,4013	-1,571 to 0,7685	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,01333	-1,156 to 1,183	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,643	-2,813 to -0,4735	Yes	***
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,127	-3,296 to -0,9568	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,160	-4,330 to -1,990	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0200	-1,150 to 1,190	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,427	-2,596 to -0,2568	Yes	**
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,193	-5,363 to -3,024	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-5,527	-6,696 to -4,357	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,179	-5,349 to -3,010	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3833	-1,553 to 0,7865	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,343	-5,513 to -3,174	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,510	-5,680 to -3,340	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,810	-5,980 to -3,640	Yes	****

24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,630	-2,800 to -0,4602	Yes	***
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,177	-5,346 to -3,007	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,563	-8,733 to -6,394	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,249	-9,418 to -7,079	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,06667	-1,236 to 1,103	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,2233	-1,393 to 0,9465	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0400	-1,130 to 1,210	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,0300	-1,200 to 1,140	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,7267	-1,896 to 0,4432	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,8100	-1,980 to 0,3598	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-1,210	-2,380 to -0,04018	Yes	*
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,3847	-1,554 to 0,7852	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,02333	-1,146 to 1,193	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,0300	-1,140 to 1,200	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,627	-2,796 to -0,4568	Yes	***
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,110	-3,280 to -0,9402	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,143	-4,313 to -1,974	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0400	-1,130 to 1,210	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,03667	-1,133 to 1,206	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,410	-2,580 to -0,2402	Yes	**
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,177	-5,346 to -3,007	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,510	-6,680 to -4,340	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,163	-5,332 to -2,993	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0400	-1,130 to 1,210	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3667	-1,536 to 0,8032	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,327	-5,496 to -3,157	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,493	-5,663 to -3,324	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,793	-5,963 to -3,624	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0400	-1,130 to 1,210	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0400	-1,130 to 1,210	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,613	-2,783 to -0,4435	Yes	***
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,160	-5,330 to -2,990	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,547	-8,716 to -6,377	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,232	-9,402 to -7,062	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,1567	-1,326 to 1,013	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1067	-1,063 to 1,276	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,03667	-1,133 to 1,206	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,6600	-1,830 to 0,5098	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,7433	-1,913 to 0,4265	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-1,143	-2,313 to 0,02649	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,3180	-1,488 to 0,8518	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0900	-1,080 to 1,260	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,09667	-1,073 to 1,266	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,560	-2,730 to -0,3902	Yes	***
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,043	-3,213 to -0,8735	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,077	-4,246 to -1,907	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1067	-1,063 to 1,276	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1033	-1,066 to 1,273	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,343	-2,513 to -0,1735	Yes	**
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,110	-5,280 to -2,940	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,443	-6,613 to -4,274	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,096	-5,266 to -2,926	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,1067	-1,063 to 1,276	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3000	-1,470 to 0,8698	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,260	-5,430 to -3,090	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,427	-5,596 to -3,257	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,727	-5,896 to -3,557	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1067	-1,063 to 1,276	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1067	-1,063 to 1,276	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,547	-2,716 to -0,3768	Yes	***
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,093	-5,263 to -2,924	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,480	-8,650 to -6,310	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,165	-9,335 to -6,996	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,2633	-0,9065 to 1,433	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1933	-0,9765 to 1,363	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,5033	-1,673 to 0,6665	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,5867	-1,756 to 0,5832	No	ns

24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,9867	-2,156 to 0,1832	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1613	-1,331 to 1,008	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,2467	-0,9232 to 1,416	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,2533	-0,9165 to 1,423	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,403	-2,573 to -0,2335	Yes	**
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-1,887	-3,056 to -0,7168	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-2,920	-4,090 to -1,750	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,2633	-0,9065 to 1,433	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,2600	-0,9098 to 1,430	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,187	-2,356 to -0,01684	Yes	*
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-3,953	-5,123 to -2,784	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,287	-6,456 to -4,117	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Controle	-3,939	-5,109 to -2,770	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,2633	-0,9065 to 1,433	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,1433	-1,313 to 1,026	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,103	-5,273 to -2,934	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,270	-5,440 to -3,100	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,570	-5,740 to -3,400	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,2633	-0,9065 to 1,433	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,2633	-0,9065 to 1,433	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,390	-2,560 to -0,2202	Yes	**
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-3,937	-5,106 to -2,767	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,323	-8,493 to -6,154	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,009	-9,178 to -6,839	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,0700	-1,240 to 1,100	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,7667	-1,936 to 0,4032	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,8500	-2,020 to 0,3198	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-1,250	-2,420 to -0,08018	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,4247	-1,594 to 0,7452	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,01667	-1,186 to 1,153	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,0100	-1,180 to 1,160	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,667	-2,836 to -0,4968	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,150	-3,320 to -0,9802	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,183	-4,353 to -2,014	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,003333	-1,173 to 1,166	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,450	-2,620 to -0,2802	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,217	-5,386 to -3,047	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,550	-6,720 to -4,380	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,203	-5,372 to -3,033	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4067	-1,576 to 0,7632	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,367	-5,536 to -3,197	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,533	-5,703 to -3,364	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,833	-6,003 to -3,664	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,653	-2,823 to -0,4835	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,587	-8,756 to -6,417	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,272	-9,442 to -7,102	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,6967	-1,866 to 0,4732	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,7800	-1,950 to 0,3898	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-1,180	-2,350 to -0,01018	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,3547	-1,524 to 0,8152	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,05333	-1,116 to 1,223	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,0600	-1,110 to 1,230	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,597	-2,766 to -0,4268	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,080	-3,250 to -0,9102	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,113	-4,283 to -1,944	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0700	-1,100 to 1,240	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,06667	-1,103 to 1,236	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,380	-2,550 to -0,2102	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,147	-5,316 to -2,977	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,480	-6,650 to -4,310	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,133	-5,302 to -2,963	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0700	-1,100 to 1,240	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3367	-1,506 to 0,8332	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,297	-5,466 to -3,127	Yes	****

24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,463	-5,633 to -3,294	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,763	-5,933 to -3,594	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0700	-1,100 to 1,240	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0700	-1,100 to 1,240	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,583	-2,753 to -0,4135	Yes	***
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,130	-5,300 to -2,960	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,517	-8,686 to -6,347	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,202	-9,372 to -7,032	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,08333	-1,253 to 1,086	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,4833	-1,653 to 0,6865	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Controle	0,3420	-0,8278 to 1,512	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,7500	-0,4198 to 1,920	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,7567	-0,4132 to 1,926	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,9000	-2,070 to 0,2698	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-1,383	-2,553 to -0,2135	Yes	**
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-2,417	-3,586 to -1,247	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,7667	-0,4032 to 1,936	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,7633	-0,4065 to 1,933	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,6833	-1,853 to 0,4865	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,450	-4,620 to -2,280	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-4,783	-5,953 to -3,614	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-3,436	-4,606 to -2,266	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,7667	-0,4032 to 1,936	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,3600	-0,8098 to 1,530	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-3,600	-4,770 to -2,430	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-3,767	-4,936 to -2,597	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,067	-5,236 to -2,897	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,7667	-0,4032 to 1,936	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,7667	-0,4032 to 1,936	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,8867	-2,056 to 0,2832	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,433	-4,603 to -2,264	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-6,820	-7,990 to -5,650	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-7,505	-8,675 to -6,336	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,4000	-1,570 to 0,7698	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 24h:Controle	0,4253	-0,7445 to 1,595	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,8333	-0,3365 to 2,003	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,8400	-0,3298 to 2,010	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8167	-1,986 to 0,3532	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-1,300	-2,470 to -0,1302	Yes	*
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-2,333	-3,503 to -1,164	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,8500	-0,3198 to 2,020	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,8467	-0,3232 to 2,016	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,6000	-1,770 to 0,5698	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,367	-4,536 to -2,197	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-4,700	-5,870 to -3,530	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	-3,353	-4,522 to -2,183	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,8500	-0,3198 to 2,020	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,4433	-0,7265 to 1,613	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-3,517	-4,686 to -2,347	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-3,683	-4,853 to -2,514	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,983	-5,153 to -2,814	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,8500	-0,3198 to 2,020	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,8500	-0,3198 to 2,020	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,8033	-1,973 to 0,3665	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,350	-4,520 to -2,180	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-6,737	-7,906 to -5,567	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-7,422	-8,592 to -6,252	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 24h:Controle	0,8253	-0,3445 to 1,995	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	1,233	0,06351 to 2,403	Yes	*
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	1,240	0,07018 to 2,410	Yes	*
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,4167	-1,586 to 0,7532	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9000	-2,070 to 0,2698	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-1,933	-3,103 to -0,7635	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	1,250	0,08018 to 2,420	Yes	*
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	1,247	0,07684 to 2,416	Yes	*
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,2000	-1,370 to 0,9698	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-2,967	-4,136 to -1,797	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-4,300	-5,470 to -3,130	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	-2,953	-4,122 to -1,783	Yes	****

24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	1,250	0,08018 to 2,420	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,8433	-0,3265 to 2,013	No	ns
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-3,117	-4,286 to -1,947	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-3,283	-4,453 to -2,114	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,583	-4,753 to -2,414	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,250	0,08018 to 2,420	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,250	0,08018 to 2,420	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,4033	-1,573 to 0,7665	No	ns
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,950	-4,120 to -1,780	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-6,337	-7,506 to -5,167	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-7,022	-8,192 to -5,852	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,4080	-0,7618 to 1,578	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,4147	-0,7552 to 1,584	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,242	-2,412 to -0,07218	Yes	*
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-1,725	-2,895 to -0,5555	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-2,759	-3,928 to -1,589	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,4247	-0,7452 to 1,594	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,4213	-0,7485 to 1,591	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,025	-2,195 to 0,1445	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-3,792	-4,962 to -2,622	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,125	-6,295 to -3,956	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Controle	-3,778	-4,948 to -2,608	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,4247	-0,7452 to 1,594	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,01800	-1,152 to 1,188	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-3,942	-5,112 to -2,772	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,109	-5,278 to -2,939	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,409	-5,578 to -3,239	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,4247	-0,7452 to 1,594	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,4247	-0,7452 to 1,594	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,229	-2,398 to -0,05884	Yes	*
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-3,775	-4,945 to -2,606	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,162	-8,332 to -5,992	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Controle	-7,847	-9,017 to -6,678	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,650	-2,820 to -0,4802	Yes	***
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,133	-3,303 to -0,9635	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,167	-4,336 to -1,997	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,01667	-1,153 to 1,186	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,01333	-1,156 to 1,183	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,433	-2,603 to -0,2635	Yes	**
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,533	-6,703 to -4,364	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,186	-5,356 to -3,016	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,01667	-1,153 to 1,186	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3900	-1,560 to 0,7798	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,350	-5,520 to -3,180	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,517	-5,686 to -3,347	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,817	-5,986 to -3,647	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,01667	-1,153 to 1,186	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,01667	-1,153 to 1,186	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,637	-2,806 to -0,4668	Yes	***
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,183	-5,353 to -3,014	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,570	-8,740 to -6,400	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,255	-9,425 to -7,086	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,657	-2,826 to -0,4868	Yes	***
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,140	-3,310 to -0,9702	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,173	-4,343 to -2,004	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0100	-1,160 to 1,180	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,006667	-1,163 to 1,176	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,440	-2,610 to -0,2702	Yes	**
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,207	-5,376 to -3,037	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,540	-6,710 to -4,370	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,193	-5,362 to -3,023	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0100	-1,160 to 1,180	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,3967	-1,566 to 0,7732	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,357	-5,526 to -3,187	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,523	-5,693 to -3,354	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,823	-5,993 to -3,654	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0100	-1,160 to 1,180	No	ns

48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0100	-1,160 to 1,180	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,643	-2,813 to -0,4735	Yes	***
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,190	-5,360 to -3,020	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,577	-8,746 to -6,407	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,262	-9,432 to -7,092	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,4833	-1,653 to 0,6865	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-1,517	-2,686 to -0,3468	Yes	**
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,667	0,4968 to 2,836	Yes	***
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,663	0,4935 to 2,833	Yes	***
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2167	-0,9532 to 1,386	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,550	-3,720 to -1,380	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,883	-5,053 to -2,714	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle	-2,536	-3,706 to -1,366	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	1,667	0,4968 to 2,836	Yes	***
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	1,260	0,09018 to 2,430	Yes	*
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-2,700	-3,870 to -1,530	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,867	-4,036 to -1,697	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,167	-4,336 to -1,997	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,667	0,4968 to 2,836	Yes	***
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,667	0,4968 to 2,836	Yes	***
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,01333	-1,156 to 1,183	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,533	-3,703 to -1,364	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,920	-7,090 to -4,750	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-6,605	-7,775 to -5,436	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-1,033	-2,203 to 0,1365	No	ns
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	2,150	0,9802 to 3,320	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	2,147	0,9768 to 3,316	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,7000	-0,4698 to 1,870	No	ns
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,067	-3,236 to -0,8968	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,400	-4,570 to -2,230	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Controle	-2,053	-3,222 to -0,8828	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	2,150	0,9802 to 3,320	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	1,743	0,5735 to 2,913	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-2,217	-3,386 to -1,047	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-2,383	-3,553 to -1,214	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-2,683	-3,853 to -1,514	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	2,150	0,9802 to 3,320	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	2,150	0,9802 to 3,320	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,4967	-0,6732 to 1,666	No	ns
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,050	-3,220 to -0,8802	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,437	-6,606 to -4,267	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	-6,122	-7,292 to -4,952	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	3,183	2,014 to 4,353	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	3,180	2,010 to 4,350	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	1,733	0,5635 to 2,903	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-1,033	-2,203 to 0,1365	No	ns
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-2,367	-3,536 to -1,197	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Controle	-1,019	-2,189 to 0,1505	No	ns
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	3,183	2,014 to 4,353	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	2,777	1,607 to 3,946	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-1,183	-2,353 to -0,01351	Yes	*
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-1,350	-2,520 to -0,1802	Yes	**
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-1,650	-2,820 to -0,4802	Yes	***
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	3,183	2,014 to 4,353	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	3,183	2,014 to 4,353	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	1,530	0,3602 to 2,700	Yes	***
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-1,017	-2,186 to 0,1532	No	ns
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-4,403	-5,573 to -3,234	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	-5,089	-6,258 to -3,919	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,003333	-1,173 to 1,166	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,450	-2,620 to -0,2802	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,217	-5,386 to -3,047	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,550	-6,720 to -4,380	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,203	-5,372 to -3,033	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4067	-1,576 to 0,7632	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,367	-5,536 to -3,197	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,533	-5,703 to -3,364	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,833	-6,003 to -3,664	Yes	****

48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,653	-2,823 to -0,4835	Yes	***
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,587	-8,756 to -6,417	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,272	-9,442 to -7,102	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,447	-2,616 to -0,2768	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,213	-5,383 to -3,044	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-5,547	-6,716 to -4,377	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-4,199	-5,369 to -3,030	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,003333	-1,166 to 1,173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4033	-1,573 to 0,7665	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,363	-5,533 to -3,194	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,530	-5,700 to -3,360	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,830	-6,000 to -3,660	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,003333	-1,166 to 1,173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,003333	-1,166 to 1,173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,650	-2,820 to -0,4802	Yes	***
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,197	-5,366 to -3,027	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,583	-8,753 to -6,414	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,269	-9,438 to -7,099	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,767	-3,936 to -1,597	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-4,100	-5,270 to -2,930	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-2,753	-3,922 to -1,583	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	1,450	0,2802 to 2,620	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	1,043	-0,1265 to 2,213	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-2,917	-4,086 to -1,747	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-3,083	-4,253 to -1,914	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-3,383	-4,553 to -2,214	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,450	0,2802 to 2,620	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,450	0,2802 to 2,620	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,2033	-1,373 to 0,9665	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,750	-3,920 to -1,580	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-6,137	-7,306 to -4,967	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-6,822	-7,992 to -5,652	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-1,333	-2,503 to -0,1635	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	0,01400	-1,156 to 1,184	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	4,217	3,047 to 5,386	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	3,810	2,640 to 4,980	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,1500	-1,320 to 1,020	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,3167	-1,486 to 0,8532	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,6167	-1,786 to 0,5532	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	4,217	3,047 to 5,386	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	4,217	3,047 to 5,386	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	2,563	1,394 to 3,733	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,01667	-1,153 to 1,186	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,370	-4,540 to -2,200	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-4,055	-5,225 to -2,886	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	1,347	0,1775 to 2,517	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	5,550	4,380 to 6,720	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	5,143	3,974 to 6,313	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	1,183	0,01351 to 2,353	Yes	*
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	1,017	-0,1532 to 2,186	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	0,7167	-0,4532 to 1,886	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	5,550	4,380 to 6,720	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	5,550	4,380 to 6,720	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	3,897	2,727 to 5,066	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	1,350	0,1802 to 2,520	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-2,037	-3,206 to -0,8668	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-2,722	-3,892 to -1,552	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	4,203	3,033 to 5,372	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	3,796	2,626 to 4,966	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,1640	-1,334 to 1,006	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,3307	-1,500 to 0,8392	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,6307	-1,800 to 0,5392	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	4,203	3,033 to 5,372	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	4,203	3,033 to 5,372	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	2,549	1,380 to 3,719	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,002667	-1,167 to 1,172	No	ns

48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-3,384	-4,554 to -2,214	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Controle	-4,069	-5,239 to -2,900	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4067	-1,576 to 0,7632	No	ns
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-4,367	-5,536 to -3,197	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,533	-5,703 to -3,364	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,833	-6,003 to -3,664	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,653	-2,823 to -0,4835	Yes	***
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,587	-8,756 to -6,417	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,272	-9,442 to -7,102	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-3,960	-5,130 to -2,790	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-4,127	-5,296 to -2,957	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-4,427	-5,596 to -3,257	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,4067	-0,7632 to 1,576	No	ns
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,4067	-0,7632 to 1,576	No	ns
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,247	-2,416 to -0,07684	Yes	*
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,793	-4,963 to -2,624	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,180	-8,350 to -6,010	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-7,865	-9,035 to -6,696	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1667	-1,336 to 1,003	No	ns
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,4667	-1,636 to 0,7032	No	ns
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	4,367	3,197 to 5,536	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	4,367	3,197 to 5,536	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	2,713	1,544 to 3,883	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,1667	-1,003 to 1,336	No	ns
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-3,220	-4,390 to -2,050	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-3,905	-5,075 to -2,736	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3000	-1,470 to 0,8698	No	ns
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	4,533	3,364 to 5,703	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	4,533	3,364 to 5,703	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	2,880	1,710 to 4,050	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,3333	-0,8365 to 1,503	No	ns
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-3,053	-4,223 to -1,884	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	-3,739	-4,908 to -2,569	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	4,833	3,664 to 6,003	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	4,833	3,664 to 6,003	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	3,180	2,010 to 4,350	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,6333	-0,5365 to 1,803	No	ns
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-2,753	-3,923 to -1,584	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	-3,439	-4,608 to -2,269	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0	-1,170 to 1,170	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,653	-2,823 to -0,4835	Yes	***
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,587	-8,756 to -6,417	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,272	-9,442 to -7,102	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,653	-2,823 to -0,4835	Yes	***
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,200	-5,370 to -3,030	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,587	-8,756 to -6,417	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-8,272	-9,442 to -7,102	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-2,547	-3,716 to -1,377	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-5,933	-7,103 to -4,764	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-6,619	-7,788 to -5,449	Yes	****
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-3,387	-4,556 to -2,217	Yes	****
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-4,072	-5,242 to -2,902	Yes	****
72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,6853	-1,855 to 0,4845	No	ns

ANEXO III – Atividade contra promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

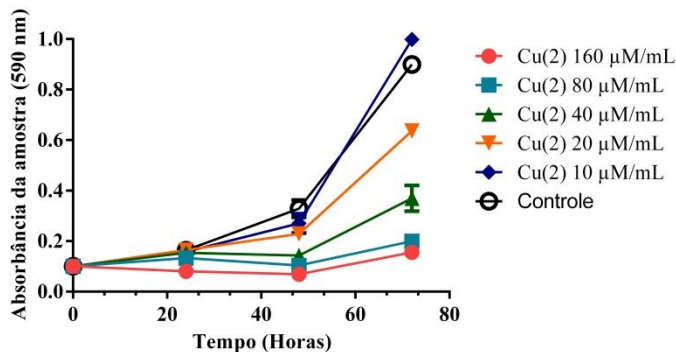


Figura 16 - Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(thp)_4]BF_4$ contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

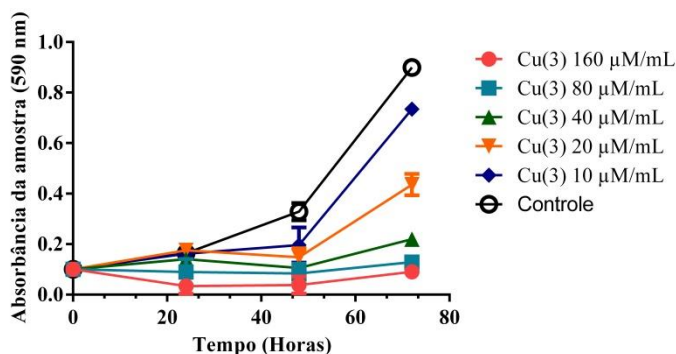


Figura 17 - Atividade leishmanicida do complexo 70% $[Cu(thp)_4]BF_4$ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

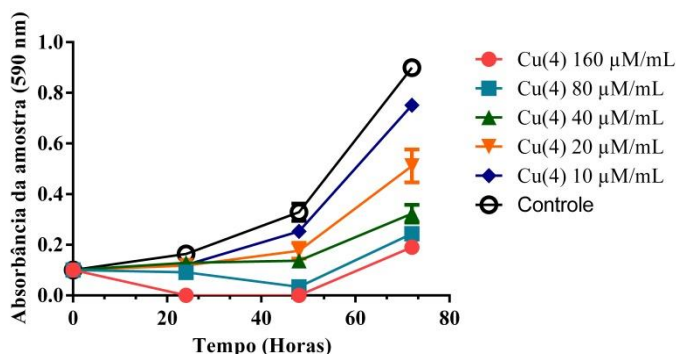


Figura 18 - Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(PCN)(HBPz_3)]$ contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

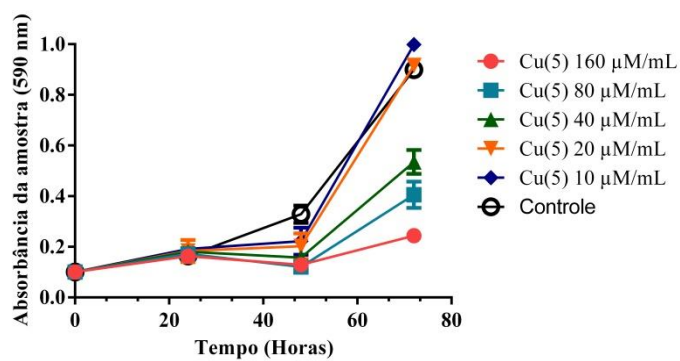


Figura 19 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

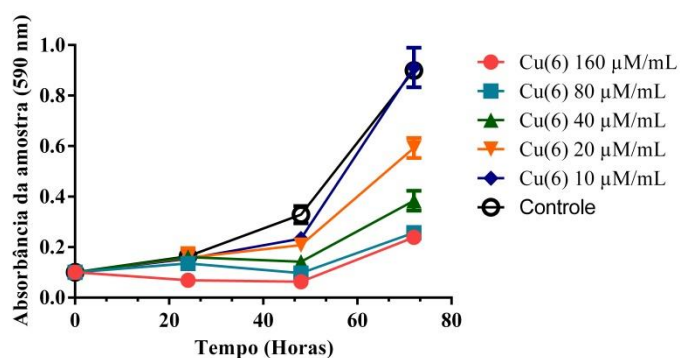


Figura 20 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.

ANEXO IV – TESTE DE TUKEY: Atividade contra promastigota de *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

Compare cell means regardless of rows and columns

	1			
Number of families	528			
Number of comparisons per family	0,05			
Alpha				
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,0	-0,08406 to 0,08406	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0030	-0,08706 to 0,08106	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,01133	-0,09539 to 0,07273	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,03633	-0,1204 to 0,04773	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,04267	-0,1267 to 0,04139	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01133	-0,09539 to 0,07273	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0090	-0,09306 to 0,07506	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0050	-0,08906 to 0,07906	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,007333	-0,09139 to 0,07673	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1633	-0,2474 to -0,07927	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,02733	-0,1114 to 0,05673	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,0800	-0,1641 to 0,004059	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,1043	-0,1884 to -0,02027	Yes	**
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1813	-0,2654 to -0,09727	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3603	-0,4444 to -0,2763	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,01833	-0,1024 to 0,06573	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,02067	-0,1047 to 0,06339	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,02067	-0,1047 to 0,06339	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,03133	-0,1154 to 0,05273	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,05533	-0,1394 to 0,02873	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3287	-0,4127 to -0,2446	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6560	-0,7401 to -0,5719	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8213	-0,9054 to -0,7373	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8657	-0,9497 to -0,7816	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9260	-1,010 to -0,8419	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9990	-1,083 to -0,9149	Yes	****
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,08067	-0,1647 to 0,003392	No	ns
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,09100	-0,1751 to -0,006941	Yes	*
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,08967	-0,1737 to -0,005608	Yes	*
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,1013	-0,1854 to -0,01727	Yes	**
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1143	-0,1984 to -0,03027	Yes	***
24h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,9000	-0,9841 to -0,8159	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0030	-0,08706 to 0,08106	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,01133	-0,09539 to 0,07273	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,03633	-0,1204 to 0,04773	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,04267	-0,1267 to 0,04139	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01133	-0,09539 to 0,07273	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0090	-0,09306 to 0,07506	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0050	-0,08906 to 0,07906	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,007333	-0,09139 to 0,07673	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1633	-0,2474 to -0,07927	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,02733	-0,1114 to 0,05673	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,0800	-0,1641 to 0,004059	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,1043	-0,1884 to -0,02027	Yes	**
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1813	-0,2654 to -0,09727	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3603	-0,4444 to -0,2763	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,01833	-0,1024 to 0,06573	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,02067	-0,1047 to 0,06339	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,02067	-0,1047 to 0,06339	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,03133	-0,1154 to 0,05273	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,05533	-0,1394 to 0,02873	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3287	-0,4127 to -0,2446	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6560	-0,7401 to -0,5719	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8213	-0,9054 to -0,7373	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8657	-0,9497 to -0,7816	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9260	-1,010 to -0,8419	Yes	****
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9990	-1,083 to -0,9149	Yes	****

24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,08067	-0,1647 to 0,003392	No	ns
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,09100	-0,1751 to -0,006941	Yes	*
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,08967	-0,1737 to -0,005608	Yes	*
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,1013	-0,1854 to -0,01727	Yes	**
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1143	-0,1984 to -0,03027	Yes	***
24h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,9000	-0,9841 to -0,8159	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,008333	-0,09239 to 0,07573	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,03333	-0,1174 to 0,05073	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,03967	-0,1237 to 0,04439	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,008333	-0,09239 to 0,07573	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,0060	-0,09006 to 0,07806	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0020	-0,08606 to 0,08206	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,004333	-0,08839 to 0,07973	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1603	-0,2444 to -0,07627	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,02433	-0,1084 to 0,05973	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,0770	-0,1611 to 0,007059	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,1013	-0,1854 to -0,01727	Yes	**
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1783	-0,2624 to -0,09427	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3573	-0,4414 to -0,2733	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,01533	-0,09939 to 0,06873	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,01767	-0,1017 to 0,06639	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,01767	-0,1017 to 0,06639	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,02833	-0,1124 to 0,05573	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,05233	-0,1364 to 0,03173	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3257	-0,4097 to -0,2416	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6530	-0,7371 to -0,5689	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8183	-0,9024 to -0,7343	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8627	-0,9467 to -0,7786	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9230	-1,007 to -0,8389	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9960	-1,080 to -0,9119	Yes	****
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,07767	-0,1617 to 0,006392	No	ns
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,0880	-0,1721 to -0,003941	Yes	*
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,08667	-0,1707 to -0,002608	Yes	*
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,09833	-0,1824 to -0,01427	Yes	**
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1113	-0,1954 to -0,02727	Yes	***
24h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8970	-0,9811 to -0,8129	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,0250	-0,1091 to 0,05906	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,03133	-0,1154 to 0,05273	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0	-0,08406 to 0,08406	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,002333	-0,08173 to 0,08639	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,006333	-0,07773 to 0,09039	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,0040	-0,08006 to 0,08806	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1520	-0,2361 to -0,06794	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,0160	-0,1001 to 0,06806	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,06867	-0,1527 to 0,01539	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0930	-0,1771 to -0,008941	Yes	*
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1700	-0,2541 to -0,08594	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3490	-0,4331 to -0,2649	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,0070	-0,09106 to 0,07706	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,009333	-0,09339 to 0,07473	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,009333	-0,09339 to 0,07473	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0200	-0,1041 to 0,06406	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0440	-0,1281 to 0,04006	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3173	-0,4014 to -0,2333	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6447	-0,7287 to -0,5606	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8100	-0,8941 to -0,7259	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8543	-0,9384 to -0,7703	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9147	-0,9987 to -0,8306	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9877	-1,072 to -0,9036	Yes	****
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,06933	-0,1534 to 0,01473	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,07967	-0,1637 to 0,004392	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,07833	-0,1624 to 0,005725	No	ns
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0900	-0,1741 to -0,005941	Yes	*
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1030	-0,1871 to -0,01894	Yes	**
24h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8887	-0,9727 to -0,8046	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,006333	-0,09039 to 0,07773	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0250	-0,05906 to 0,1091	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,02733	-0,05673 to 0,1114	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,03133	-0,05273 to 0,1154	No	ns

24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,0290	-0,05506 to 0,1131	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1270	-0,2111 to -0,04294	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,0090	-0,07506 to 0,09306	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,04367	-0,1277 to 0,04039	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0680	-0,1521 to 0,01606	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1450	-0,2291 to -0,06094	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3240	-0,4081 to -0,2399	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0180	-0,06606 to 0,1021	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,01567	-0,06839 to 0,09973	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,01567	-0,06839 to 0,09973	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,005000	-0,07906 to 0,08906	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0190	-0,1031 to 0,06506	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2923	-0,3764 to -0,2083	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6197	-0,7037 to -0,5356	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7850	-0,8691 to -0,7009	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8293	-0,9134 to -0,7453	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8897	-0,9737 to -0,8056	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9627	-1,047 to -0,8786	Yes	****
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,04433	-0,1284 to 0,03973	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,05467	-0,1387 to 0,02939	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,05333	-0,1374 to 0,03073	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0650	-0,1491 to 0,01906	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0780	-0,1621 to 0,006059	No	ns
24h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8637	-0,9477 to -0,7796	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,03133	-0,05273 to 0,1154	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,03367	-0,05039 to 0,1177	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,03767	-0,04639 to 0,1217	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,03533	-0,04873 to 0,1194	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1207	-0,2047 to -0,03661	Yes	***
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,01533	-0,06873 to 0,09939	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,03733	-0,1214 to 0,04673	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,06167	-0,1457 to 0,02239	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1387	-0,2227 to -0,05461	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3177	-0,4017 to -0,2336	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,02433	-0,05973 to 0,1084	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0220	-0,06206 to 0,1061	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,0220	-0,06206 to 0,1061	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,01133	-0,07273 to 0,09539	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,01267	-0,09673 to 0,07139	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2860	-0,3701 to -0,2019	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6133	-0,6974 to -0,5293	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7787	-0,8627 to -0,6946	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8230	-0,9071 to -0,7389	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8833	-0,9674 to -0,7993	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9563	-1,040 to -0,8723	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,0380	-0,1221 to 0,04606	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,04833	-0,1324 to 0,03573	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0470	-0,1311 to 0,03706	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,05867	-0,1427 to 0,02539	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,07167	-0,1557 to 0,01239	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8573	-0,9414 to -0,7733	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,002333	-0,08173 to 0,08639	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,006333	-0,07773 to 0,09039	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,0040	-0,08006 to 0,08806	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1520	-0,2361 to -0,06794	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,0160	-0,1001 to 0,06806	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,06867	-0,1527 to 0,01539	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0930	-0,1771 to -0,008941	Yes	*
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1700	-0,2541 to -0,08594	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3490	-0,4331 to -0,2649	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,0070	-0,09106 to 0,07706	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,009333	-0,09339 to 0,07473	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,009333	-0,09339 to 0,07473	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0200	-0,1041 to 0,06406	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0440	-0,1281 to 0,04006	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3173	-0,4014 to -0,2333	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6447	-0,7287 to -0,5606	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8100	-0,8941 to -0,7259	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8543	-0,9384 to -0,7703	Yes	****

24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9147	-0,9987 to -0,8306	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9877	-1,072 to -0,9036	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,06933	-0,1534 to 0,01473	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,07967	-0,1637 to 0,004392	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,07833	-0,1624 to 0,005725	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0900	-0,1741 to -0,005941	Yes	*
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1030	-0,1871 to -0,01894	Yes	**
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8887	-0,9727 to -0,8046	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,0040	-0,08006 to 0,08806	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,001667	-0,08239 to 0,08573	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1543	-0,2384 to -0,07027	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,01833	-0,1024 to 0,06573	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,07100	-0,1551 to 0,01306	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,09533	-0,1794 to -0,01127	Yes	**
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1723	-0,2564 to -0,08827	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3513	-0,4354 to -0,2673	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,009333	-0,09339 to 0,07473	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01167	-0,09573 to 0,07239	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,01167	-0,09573 to 0,07239	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,02233	-0,1064 to 0,06173	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,04633	-0,1304 to 0,03773	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3197	-0,4037 to -0,2356	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6470	-0,7311 to -0,5629	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8123	-0,8964 to -0,7283	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8567	-0,9407 to -0,7726	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9170	-1,001 to -0,8329	Yes	****
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9900	-1,074 to -0,9059	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,07167	-0,1557 to 0,01239	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,0820	-0,1661 to 0,002059	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,08067	-0,1647 to 0,003392	No	ns
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,09233	-0,1764 to -0,008275	Yes	*
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1053	-0,1894 to -0,02127	Yes	**
24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8910	-0,9751 to -0,8069	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,002333	-0,08639 to 0,08173	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1583	-0,2424 to -0,07427	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,02233	-0,1064 to 0,06173	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,0750	-0,1591 to 0,009059	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,09933	-0,1834 to -0,01527	Yes	**
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1763	-0,2604 to -0,09227	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3553	-0,4394 to -0,2713	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,01333	-0,09739 to 0,07073	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01567	-0,09973 to 0,06839	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,01567	-0,09973 to 0,06839	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,02633	-0,1104 to 0,05773	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,05033	-0,1344 to 0,03373	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3237	-0,4077 to -0,2396	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6510	-0,7351 to -0,5669	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8163	-0,9004 to -0,7323	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8607	-0,9447 to -0,7766	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9210	-1,005 to -0,8369	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9940	-1,078 to -0,9099	Yes	****
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,07567	-0,1597 to 0,008392	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,0860	-0,1701 to -0,001941	Yes	*
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,08467	-0,1687 to -0,0006080	Yes	*
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,09633	-0,1804 to -0,01227	Yes	**
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1093	-0,1934 to -0,02527	Yes	**
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8950	-0,9791 to -0,8109	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1560	-0,2401 to -0,07194	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,0200	-0,1041 to 0,06406	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,07267	-0,1567 to 0,01139	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0970	-0,1811 to -0,01294	Yes	**
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1740	-0,2581 to -0,08994	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3530	-0,4371 to -0,2689	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,0110	-0,09506 to 0,07306	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01333	-0,09739 to 0,07073	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,01333	-0,09739 to 0,07073	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0240	-0,1081 to 0,06006	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0480	-0,1321 to 0,03606	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3213	-0,4054 to -0,2373	Yes	****

24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6487	-0,7327 to -0,5646	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8140	-0,8981 to -0,7299	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8583	-0,9424 to -0,7743	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9187	-1,003 to -0,8346	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9917	-1,076 to -0,9076	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,07333	-0,1574 to 0,01073	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,08367	-0,1677 to 0,0003920	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,08233	-0,1664 to 0,001725	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0940	-0,1781 to -0,009941	Yes	*
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1070	-0,1911 to -0,02294	Yes	**
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8927	-0,9767 to -0,8086	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 160 µM/mL	0,1360	0,05194 to 0,2201	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	0,08333	-0,0007254 to 0,1674	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	0,0590	-0,02506 to 0,1431	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,01800	-0,1021 to 0,06606	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,1970	-0,2811 to -0,1129	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1450	0,06094 to 0,2291	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,1427	0,05861 to 0,2267	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,1427	0,05861 to 0,2267	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,1320	0,04794 to 0,2161	Yes	****
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,1080	0,02394 to 0,1921	Yes	**
24h:Controle vs. 48h:Controle	-0,1653	-0,2494 to -0,08127	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,4927	-0,5767 to -0,4086	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,6580	-0,7421 to -0,5739	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,7023	-0,7864 to -0,6183	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,7627	-0,8467 to -0,6786	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,8357	-0,9197 to -0,7516	Yes	****
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,08267	-0,001392 to 0,1667	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,07233	-0,01173 to 0,1564	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,07367	-0,01039 to 0,1577	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,0620	-0,02206 to 0,1461	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,0490	-0,03506 to 0,1331	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Controle	-0,7367	-0,8207 to -0,6526	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,05267	-0,1367 to 0,03139	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,0770	-0,1611 to 0,007059	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1540	-0,2381 to -0,06994	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3330	-0,4171 to -0,2489	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0090	-0,07506 to 0,09306	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,006667	-0,07739 to 0,09073	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,006667	-0,07739 to 0,09073	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0040	-0,08806 to 0,08006	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0280	-0,1121 to 0,05606	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3013	-0,3854 to -0,2173	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6287	-0,7127 to -0,5446	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7940	-0,8781 to -0,7099	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8383	-0,9224 to -0,7543	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8987	-0,9827 to -0,8146	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9717	-1,056 to -0,8876	Yes	****
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,05333	-0,1374 to 0,03073	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,06367	-0,1477 to 0,02039	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,06233	-0,1464 to 0,02173	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0740	-0,1581 to 0,01006	No	ns
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0870	-0,1711 to -0,002941	Yes	*
48h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8727	-0,9567 to -0,7886	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,02433	-0,1084 to 0,05973	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1013	-0,1854 to -0,01727	Yes	**
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,2803	-0,3644 to -0,1963	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,06167	-0,02239 to 0,1457	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,05933	-0,02473 to 0,1434	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,05933	-0,02473 to 0,1434	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,04867	-0,03539 to 0,1327	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,02467	-0,05939 to 0,1087	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2487	-0,3327 to -0,1646	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,5760	-0,6601 to -0,4919	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7413	-0,8254 to -0,6573	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,7857	-0,8697 to -0,7016	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8460	-0,9301 to -0,7619	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9190	-1,003 to -0,8349	Yes	****
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,006667	-0,08473 to 0,08339	No	ns

48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,0110	-0,09506 to 0,07306	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,009667	-0,09373 to 0,07439	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,02133	-0,1054 to 0,06273	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,03433	-0,1184 to 0,04973	No	ns
48h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8200	-0,9041 to -0,7359	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,0770	-0,1611 to 0,007059	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,2560	-0,3401 to -0,1719	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0860	0,001941 to 0,1701	Yes	*
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,08367	-0,0003920 to 0,1677	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,08367	-0,0003920 to 0,1677	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,0730	-0,01106 to 0,1571	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,0490	-0,03506 to 0,1331	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2243	-0,3084 to -0,1403	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,5517	-0,6357 to -0,4676	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7170	-0,8011 to -0,6329	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,7613	-0,8454 to -0,6773	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8217	-0,9057 to -0,7376	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,8947	-0,9787 to -0,8106	Yes	****
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,02367	-0,06039 to 0,1077	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,01333	-0,07073 to 0,09739	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,01467	-0,06939 to 0,09873	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,003000	-0,08106 to 0,08706	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0100	-0,09406 to 0,07406	No	ns
48h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,7957	-0,8797 to -0,7116	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,1790	-0,2631 to -0,09494	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1630	0,07894 to 0,2471	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1607	0,07661 to 0,2447	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,1607	0,07661 to 0,2447	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,1500	0,06594 to 0,2341	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,1260	0,04194 to 0,2101	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,1473	-0,2314 to -0,06327	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,4747	-0,5587 to -0,3906	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,6400	-0,7241 to -0,5559	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,6843	-0,7684 to -0,6003	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,7447	-0,8287 to -0,6606	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,8177	-0,9017 to -0,7336	Yes	****
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1007	0,01661 to 0,1847	Yes	**
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,09033	0,006275 to 0,1744	Yes	*
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,09167	0,007608 to 0,1757	Yes	*
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,0800	-0,004059 to 0,1641	No	ns
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,06700	-0,01706 to 0,1511	No	ns
48h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,7187	-0,8027 to -0,6346	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,3420	0,2579 to 0,4261	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,3397	0,2556 to 0,4237	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,3397	0,2556 to 0,4237	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,3290	0,2449 to 0,4131	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,3050	0,2209 to 0,3891	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 48h:Controle	0,03167	-0,05239 to 0,1157	No	ns
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,2957	-0,3797 to -0,2116	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4610	-0,5451 to -0,3769	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,5053	-0,5894 to -0,4213	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,5657	-0,6497 to -0,4816	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,6387	-0,7227 to -0,5546	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,2797	0,1956 to 0,3637	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,2693	0,1853 to 0,3534	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2707	0,1866 to 0,3547	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,2590	0,1749 to 0,3431	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,2460	0,1619 to 0,3301	Yes	****
48h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,5397	-0,6237 to -0,4556	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,002333	-0,08639 to 0,08173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,002333	-0,08639 to 0,08173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0130	-0,09706 to 0,07106	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0370	-0,1211 to 0,04706	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3103	-0,3944 to -0,2263	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6377	-0,7217 to -0,5536	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8030	-0,8871 to -0,7189	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8473	-0,9314 to -0,7633	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9077	-0,9917 to -0,8236	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9807	-1,065 to -0,8966	Yes	****

48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,06233	-0,1464 to 0,02173	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,07267	-0,1567 to 0,01139	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,07133	-0,1554 to 0,01273	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0830	-0,1671 to 0,001059	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0960	-0,1801 to -0,01194	Yes	**
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8817	-0,9657 to -0,7976	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-6,209e-010	-0,08406 to 0,08406	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,01067	-0,09473 to 0,07339	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,03467	-0,1187 to 0,04939	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3080	-0,3921 to -0,2239	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6353	-0,7194 to -0,5513	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8007	-0,8847 to -0,7166	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8450	-0,9291 to -0,7609	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9053	-0,9894 to -0,8213	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9783	-1,062 to -0,8943	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,0600	-0,1441 to 0,02406	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,07033	-0,1544 to 0,01373	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,06900	-0,1531 to 0,01506	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,08067	-0,1647 to 0,003392	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,09367	-0,1777 to -0,009608	Yes	*
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8793	-0,9634 to -0,7953	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,01067	-0,09473 to 0,07339	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,03467	-0,1187 to 0,04939	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3080	-0,3921 to -0,2239	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6353	-0,7194 to -0,5513	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,8007	-0,8847 to -0,7166	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8450	-0,9291 to -0,7609	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,9053	-0,9894 to -0,8213	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9783	-1,062 to -0,8943	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,0600	-0,1441 to 0,02406	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,07033	-0,1544 to 0,01373	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,06900	-0,1531 to 0,01506	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,08067	-0,1647 to 0,003392	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,09367	-0,1777 to -0,009608	Yes	*
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8793	-0,9634 to -0,7953	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0240	-0,1081 to 0,06006	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2973	-0,3814 to -0,2133	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6247	-0,7087 to -0,5406	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7900	-0,8741 to -0,7059	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8343	-0,9184 to -0,7503	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8947	-0,9787 to -0,8106	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9677	-1,052 to -0,8836	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,04933	-0,1334 to 0,03473	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,05967	-0,1437 to 0,02439	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,05833	-0,1424 to 0,02573	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0700	-0,1541 to 0,01406	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0830	-0,1671 to 0,001059	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8687	-0,9527 to -0,7846	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,2733	-0,3574 to -0,1893	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,6007	-0,6847 to -0,5166	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,7660	-0,8501 to -0,6819	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,8103	-0,8944 to -0,7263	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,8707	-0,9547 to -0,7866	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,9437	-1,028 to -0,8596	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,02533	-0,1094 to 0,05873	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,03567	-0,1197 to 0,04839	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,03433	-0,1184 to 0,04973	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,0460	-0,1301 to 0,03806	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,0590	-0,1431 to 0,02506	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8447	-0,9287 to -0,7606	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 160 µM/mL	-0,3273	-0,4114 to -0,2433	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,4927	-0,5767 to -0,4086	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,5370	-0,6211 to -0,4529	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,5973	-0,6814 to -0,5133	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,6703	-0,7544 to -0,5863	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,2480	0,1639 to 0,3321	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,2377	0,1536 to 0,3217	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2390	0,1549 to 0,3231	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,2273	0,1433 to 0,3114	Yes	****

48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,2143	0,1303 to 0,2984	Yes	****
48h:Controle vs. 72h:Controle	-0,5713	-0,6554 to -0,4873	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 80 µM/mL	-0,1653	-0,2494 to -0,08127	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,2097	-0,2937 to -0,1256	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,2700	-0,3541 to -0,1859	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,3430	-0,4271 to -0,2589	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,5753	0,4913 to 0,6594	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,5650	0,4809 to 0,6491	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,5663	0,4823 to 0,6504	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,5547	0,4706 to 0,6387	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,5417	0,4576 to 0,6257	Yes	****
72h:Cu (1) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,2440	-0,3281 to -0,1599	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 40 µM/mL	-0,04433	-0,1284 to 0,03973	No	ns
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,1047	-0,1887 to -0,02061	Yes	**
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,1777	-0,2617 to -0,09361	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,7407	0,6566 to 0,8247	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,7303	0,6463 to 0,8144	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,7317	0,6476 to 0,8157	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,7200	0,6359 to 0,8041	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,7070	0,6229 to 0,7911	Yes	****
72h:Cu (1) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,07867	-0,1627 to 0,005392	No	ns
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 20 µM/mL	-0,06033	-0,1444 to 0,02373	No	ns
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,1333	-0,2174 to -0,04927	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,7850	0,7009 to 0,8691	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,7747	0,6906 to 0,8587	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,7760	0,6919 to 0,8601	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,7643	0,6803 to 0,8484	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,7513	0,6673 to 0,8354	Yes	****
72h:Cu (1) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,03433	-0,1184 to 0,04973	No	ns
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Cu (1) - 10 µM/mL	-0,07300	-0,1571 to 0,01106	No	ns
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,8453	0,7613 to 0,9294	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,8350	0,7509 to 0,9191	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,8363	0,7523 to 0,9204	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,8247	0,7406 to 0,9087	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,8117	0,7276 to 0,8957	Yes	****
72h:Cu (1) - 20 µM/mL vs. 72h:Controle	0,02600	-0,05806 to 0,1101	No	ns
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,9183	0,8343 to 1,002	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,9080	0,8239 to 0,9921	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,9093	0,8253 to 0,9934	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,8977	0,8136 to 0,9817	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,8847	0,8006 to 0,9687	Yes	****
72h:Cu (1) - 10 µM/mL vs. 72h:Controle	0,09900	0,01494 to 0,1831	Yes	**
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01033	-0,09439 to 0,07373	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,009000	-0,09306 to 0,07506	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,02067	-0,1047 to 0,06339	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,03367	-0,1177 to 0,05039	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8193	-0,9034 to -0,7353	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,001333	-0,08273 to 0,08539	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,01033	-0,09439 to 0,07373	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,02333	-0,1074 to 0,06073	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8090	-0,8931 to -0,7249	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,01167	-0,09573 to 0,07239	No	ns
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,02467	-0,1087 to 0,05939	No	ns
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,8103	-0,8944 to -0,7263	Yes	****
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0130	-0,09706 to 0,07106	No	ns
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,7987	-0,8827 to -0,7146	Yes	****
72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,7857	-0,8697 to -0,7016	Yes	****

ANEXO V - Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

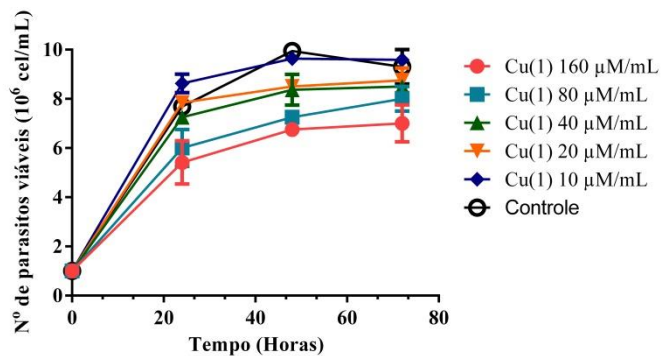


Figura 21 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp)₄]PF₆ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

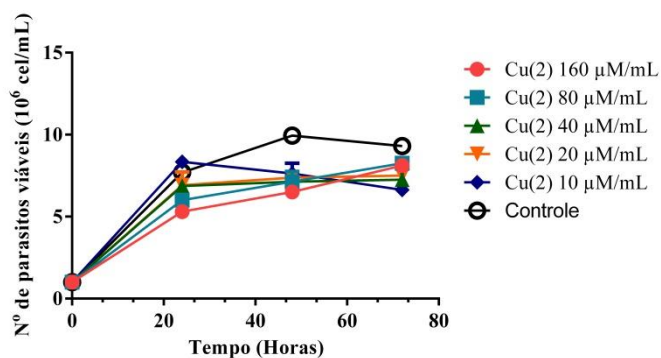


Figura 22 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(thp)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

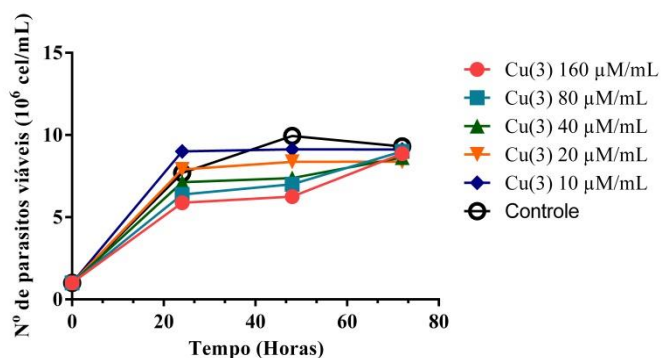


Figura 23 - Atividade leishmanicida do complexo 70% [Cu(thp)₄]BF₄ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

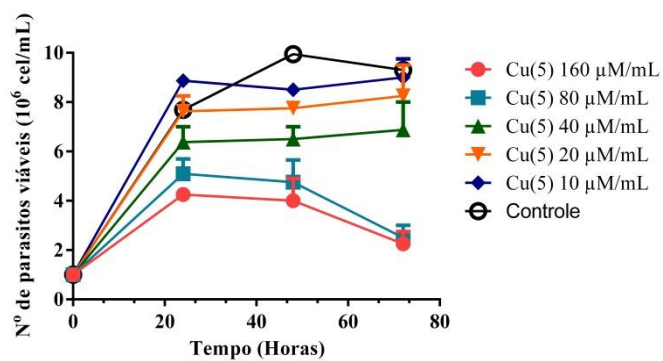


Figura 24 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

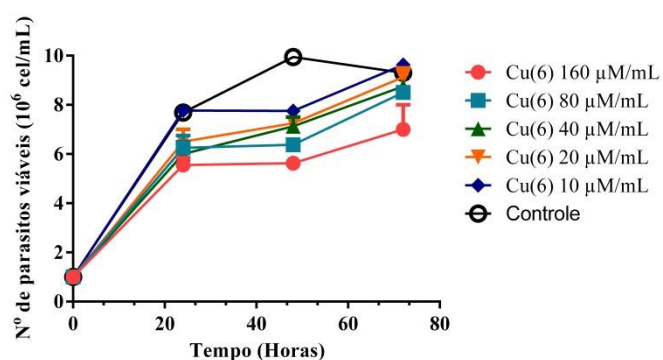


Figura 25 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

ANEXO VI – TESTE DE TUKEY: Atividade contra formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando a técnica de contagem em câmara de Neubauer

Compare cell means regardless of rows and columns

Number of families	1			
Number of comparisons per family	528			
Alpha	0,05			
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,05333	-1,030 to 1,137	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,0400	-1,123 to 1,043	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,2167	-1,300 to 0,8665	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 10 µM/mL	-1,523	-2,607 to -0,4402	Yes	***
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1267	-0,9565 to 1,210	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01333	-1,097 to 1,070	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,290	-2,373 to -0,2068	Yes	**
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,873	-6,957 to -4,790	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,790	-9,873 to -7,707	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,563	-8,646 to -6,479	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,1067	-0,9765 to 1,190	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,1067	-0,9765 to 1,190	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1033	-0,9798 to 1,187	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1100	-0,9732 to 1,193	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,0500	-1,133 to 1,033	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1267	-0,9565 to 1,210	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,1100	-0,9732 to 1,193	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,0500	-1,033 to 1,133	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,123	-6,207 to -4,040	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,957	-10,04 to -7,873	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,823	-10,91 to -8,740	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,03667	-1,047 to 1,120	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1100	-0,9732 to 1,193	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,09333	-0,9898 to 1,177	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,04667	-1,037 to 1,130	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1267	-0,9565 to 1,210	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,1267	-0,9565 to 1,210	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,07667	-1,007 to 1,160	No	ns
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,247	-5,330 to -3,163	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,123	-9,207 to -7,040	Yes	****
24h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,173	-10,26 to -8,090	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,09333	-1,177 to 0,9898	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,2700	-1,353 to 0,8132	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 10 µM/mL	-1,577	-2,660 to -0,4935	Yes	***
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,07333	-1,010 to 1,157	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,06667	-1,150 to 1,017	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,343	-2,427 to -0,2602	Yes	**
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,927	-7,010 to -4,843	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,843	-9,927 to -7,760	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,616	-8,699 to -6,533	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,05333	-1,030 to 1,137	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,05333	-1,030 to 1,137	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,0500	-1,033 to 1,133	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,05667	-1,027 to 1,140	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1033	-1,187 to 0,9798	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,07333	-1,010 to 1,157	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,05667	-1,027 to 1,140	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,003333	-1,087 to 1,080	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,177	-6,260 to -4,093	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-9,010	-10,09 to -7,927	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,877	-10,96 to -8,793	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,03667	-1,120 to 1,047	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,05667	-1,027 to 1,140	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,0400	-1,043 to 1,123	No	ns

24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,006667	-1,090 to 1,077	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,07333	-1,010 to 1,157	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,07333	-1,010 to 1,157	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,02333	-1,060 to 1,107	No	ns
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,300	-5,383 to -3,217	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,177	-9,260 to -7,093	Yes	****
24h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,227	-10,31 to -8,143	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,1767	-1,260 to 0,9065	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 10 µM/mL	-1,483	-2,567 to -0,4002	Yes	***
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1667	-0,9165 to 1,250	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,02667	-1,057 to 1,110	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,250	-2,333 to -0,1668	Yes	**
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,833	-6,917 to -4,750	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,750	-9,833 to -7,667	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,523	-8,606 to -6,439	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,1467	-0,9365 to 1,230	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,1467	-0,9365 to 1,230	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1433	-0,9398 to 1,227	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1500	-0,9332 to 1,233	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,01000	-1,093 to 1,073	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1667	-0,9165 to 1,250	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1500	-0,9332 to 1,233	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,0900	-0,9932 to 1,173	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,083	-6,167 to -4,000	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,917	-10,00 to -7,833	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,783	-10,87 to -8,700	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,05667	-1,027 to 1,140	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,07667	-1,007 to 1,160	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1500	-0,9332 to 1,233	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1333	-0,9498 to 1,217	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,08667	-0,9965 to 1,170	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1667	-0,9165 to 1,250	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1667	-0,9165 to 1,250	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,1167	-0,9665 to 1,200	No	ns
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,207	-5,290 to -3,123	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,083	-9,167 to -7,000	Yes	****
24h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,133	-10,22 to -8,050	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Cu(4) 10 µM/mL	-1,307	-2,390 to -0,2235	Yes	**
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,3433	-0,7398 to 1,427	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,2033	-0,8798 to 1,287	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-1,073	-2,157 to 0,009844	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,657	-6,740 to -4,573	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,573	-9,657 to -7,490	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,346	-8,429 to -6,263	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,3233	-0,7598 to 1,407	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,3233	-0,7598 to 1,407	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,3200	-0,7632 to 1,403	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,3267	-0,7565 to 1,410	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	0,1667	-0,9165 to 1,250	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,3433	-0,7398 to 1,427	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,3267	-0,7565 to 1,410	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2667	-0,8165 to 1,350	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,907	-5,990 to -3,823	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,740	-9,823 to -7,657	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,607	-10,69 to -8,523	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,2333	-0,8498 to 1,317	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,2533	-0,8298 to 1,337	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,3267	-0,7565 to 1,410	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,3100	-0,7732 to 1,393	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,2633	-0,8198 to 1,347	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,3433	-0,7398 to 1,427	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,3433	-0,7398 to 1,427	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2933	-0,7898 to 1,377	No	ns
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,030	-5,113 to -2,947	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,907	-8,990 to -6,823	Yes	****
24h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-8,957	-10,04 to -7,873	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,650	0,5668 to 2,733	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,510	0,4268 to 2,593	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,2333	-0,8498 to 1,317	No	ns

24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,350	-5,433 to -3,267	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,267	-8,350 to -6,183	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-6,039	-7,123 to -4,956	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	1,630	0,5468 to 2,713	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	1,630	0,5468 to 2,713	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	1,627	0,5435 to 2,710	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	1,633	0,5502 to 2,717	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	1,473	0,3902 to 2,557	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	1,650	0,5668 to 2,733	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	1,633	0,5502 to 2,717	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	1,573	0,4902 to 2,657	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-3,600	-4,683 to -2,517	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-7,433	-8,517 to -6,350	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-8,300	-9,383 to -7,217	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	1,540	0,4568 to 2,623	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	1,560	0,4768 to 2,643	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	1,633	0,5502 to 2,717	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	1,617	0,5335 to 2,700	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	1,570	0,4868 to 2,653	Yes	***
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	1,650	0,5668 to 2,733	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	1,650	0,5668 to 2,733	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	1,600	0,5168 to 2,683	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-2,723	-3,807 to -1,640	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-6,600	-7,683 to -5,517	Yes	****
24h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-7,650	-8,733 to -6,567	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,1400	-1,223 to 0,9432	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,417	-2,500 to -0,3335	Yes	***
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-6,000	-7,083 to -4,917	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,917	-10,00 to -7,833	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,689	-8,773 to -6,606	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,0200	-1,103 to 1,063	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,0200	-1,103 to 1,063	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,02333	-1,107 to 1,060	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1767	-1,260 to 0,9065	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,07667	-1,160 to 1,007	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,250	-6,333 to -4,167	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-9,083	-10,17 to -8,000	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,950	-11,03 to -8,867	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,1100	-1,193 to 0,9732	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,0900	-1,173 to 0,9932	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,0800	-1,163 to 1,003	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0500	-1,133 to 1,033	No	ns
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,373	-5,457 to -3,290	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,250	-9,333 to -7,167	Yes	****
24h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,300	-10,38 to -8,217	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-1,277	-2,360 to -0,1935	Yes	**
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,860	-6,943 to -4,777	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,777	-9,860 to -7,693	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-7,549	-8,633 to -6,466	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,1200	-0,9632 to 1,203	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,1200	-0,9632 to 1,203	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1167	-0,9665 to 1,200	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1233	-0,9598 to 1,207	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,03667	-1,120 to 1,047	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1400	-0,9432 to 1,223	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,1233	-0,9598 to 1,207	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,06333	-1,020 to 1,147	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,110	-6,193 to -4,027	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,943	-10,03 to -7,860	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,810	-10,89 to -8,727	Yes	****
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,0300	-1,053 to 1,113	No	ns
24h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,0500	-1,033 to 1,133	No	ns

24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1233	-0,9598 to 1,207	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1067	-0,9765 to 1,190	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,0600	-1,023 to 1,143	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1400	-0,9432 to 1,223	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1400	-0,9432 to 1,223	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,0900	-0,9932 to 1,173	No	ns
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,233	-5,317 to -3,150	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,110	-9,193 to -7,027	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,160	-10,24 to -8,077	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,583	-5,667 to -3,500	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,500	-8,583 to -6,417	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-6,273	-7,356 to -5,189	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	1,397	0,3135 to 2,480	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	1,397	0,3135 to 2,480	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	1,393	0,3102 to 2,477	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	1,400	0,3168 to 2,483	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	1,240	0,1568 to 2,323	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,417	0,3335 to 2,500	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,400	0,3168 to 2,483	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	1,340	0,2568 to 2,423	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-3,833	-4,917 to -2,750	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-7,667	-8,750 to -6,583	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-8,533	-9,617 to -7,450	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	1,307	0,2235 to 2,390	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	1,327	0,2435 to 2,410	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	1,400	0,3168 to 2,483	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	1,383	0,3002 to 2,467	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	1,337	0,2535 to 2,420	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	1,417	0,3335 to 2,500	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	1,417	0,3335 to 2,500	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	1,367	0,2835 to 2,450	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-2,957	-4,040 to -1,873	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-6,833	-7,917 to -5,750	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-7,883	-8,967 to -6,800	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-2,917	-4,000 to -1,833	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	-1,689	-2,773 to -0,6062	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	5,980	4,897 to 7,063	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	5,980	4,897 to 7,063	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	5,977	4,893 to 7,060	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	5,983	4,900 to 7,067	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	5,823	4,740 to 6,907	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	6,000	4,917 to 7,083	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	5,983	4,900 to 7,067	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	5,923	4,840 to 7,007	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,7500	-0,3332 to 1,833	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,083	-4,167 to -2,000	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-3,950	-5,033 to -2,867	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	5,890	4,807 to 6,973	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	5,910	4,827 to 6,993	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	5,983	4,900 to 7,067	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	5,967	4,883 to 7,050	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	5,920	4,837 to 7,003	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	6,000	4,917 to 7,083	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	6,000	4,917 to 7,083	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	5,950	4,867 to 7,033	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	1,627	0,5435 to 2,710	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-2,250	-3,333 to -1,167	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-3,300	-4,383 to -2,217	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 24h:Controle Negativo	1,227	0,1442 to 2,311	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	8,897	7,813 to 9,980	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	8,897	7,813 to 9,980	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	8,893	7,810 to 9,977	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	8,900	7,817 to 9,983	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	8,740	7,657 to 9,823	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	8,917	7,833 to 10,00	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	8,900	7,817 to 9,983	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	8,840	7,757 to 9,923	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	3,667	2,583 to 4,750	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1667	-1,250 to 0,9165	No	ns

24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-1,033	-2,117 to 0,04984	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	8,807	7,723 to 9,890	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	8,827	7,743 to 9,910	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	8,900	7,817 to 9,983	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	8,883	7,800 to 9,967	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	8,837	7,753 to 9,920	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	8,917	7,833 to 10,00	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	8,917	7,833 to 10,00	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	8,867	7,783 to 9,950	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	4,543	3,460 to 5,627	Yes	****
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,6667	-0,4165 to 1,750	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-0,3833	-1,467 to 0,6998	No	ns
24h:Controle Negativo vs. 48h:Cu (4) - 160 µM/mL	7,669	6,586 to 8,753	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	7,669	6,586 to 8,753	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	7,666	6,583 to 8,749	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	7,673	6,589 to 8,756	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	7,513	6,429 to 8,596	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	7,689	6,606 to 8,773	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	7,673	6,589 to 8,756	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	7,613	6,529 to 8,696	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	2,439	1,356 to 3,523	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-1,394	-2,477 to -0,3108	Yes	**
24h:Controle Negativo vs. 48h:Controle Negativo	-2,261	-3,344 to -1,177	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	7,579	6,496 to 8,663	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	7,599	6,516 to 8,683	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	7,673	6,589 to 8,756	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	7,656	6,573 to 8,739	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	7,609	6,526 to 8,693	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	7,689	6,606 to 8,773	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	7,689	6,606 to 8,773	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	7,639	6,556 to 8,723	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	3,316	2,233 to 4,399	Yes	****
24h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,5607	-1,644 to 0,5225	No	ns
24h:Controle Negativo vs. 72h:Controle Negativo	-1,611	-2,694 to -0,5275	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,003333	-1,087 to 1,080	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1567	-1,240 to 0,9265	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,05667	-1,140 to 1,027	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,230	-6,313 to -4,147	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-9,063	-10,15 to -7,980	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,930	-11,01 to -8,847	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,0900	-1,173 to 0,9932	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,0700	-1,153 to 1,013	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01333	-1,097 to 1,070	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,0600	-1,143 to 1,023	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0300	-1,113 to 1,053	No	ns
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,353	-5,437 to -3,270	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,230	-9,313 to -7,147	Yes	****
48h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,280	-10,36 to -8,197	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,003333	-1,087 to 1,080	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1567	-1,240 to 0,9265	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,05667	-1,140 to 1,027	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-5,230	-6,313 to -4,147	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-9,063	-10,15 to -7,980	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,930	-11,01 to -8,847	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,0900	-1,173 to 0,9932	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,0700	-1,153 to 1,013	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,003333	-1,080 to 1,087	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01333	-1,097 to 1,070	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,0600	-1,143 to 1,023	No	ns

48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,0300	-1,113 to 1,053	No	ns
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,353	-5,437 to -3,270	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,230	-9,313 to -7,147	Yes	****
48h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,280	-10,36 to -8,197	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 20 µM/mL	0,006667	-1,077 to 1,090	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1533	-1,237 to 0,9298	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,02333	-1,060 to 1,107	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,006667	-1,077 to 1,090	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,05333	-1,137 to 1,030	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,227	-6,310 to -4,143	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-9,060	-10,14 to -7,977	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,927	-11,01 to -8,843	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,08667	-1,170 to 0,9965	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,06667	-1,150 to 1,017	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,006667	-1,077 to 1,090	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,0100	-1,093 to 1,073	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,05667	-1,140 to 1,027	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,02333	-1,060 to 1,107	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,02333	-1,060 to 1,107	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,02667	-1,110 to 1,057	No	ns
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,350	-5,433 to -3,267	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,227	-9,310 to -7,143	Yes	****
48h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,277	-10,36 to -8,193	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,1600	-1,243 to 0,9232	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,0600	-1,143 to 1,023	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,233	-6,317 to -4,150	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-9,067	-10,15 to -7,983	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,933	-11,02 to -8,850	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,09333	-1,177 to 0,9898	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,07333	-1,157 to 1,010	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,06333	-1,147 to 1,020	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,357	-5,440 to -3,273	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,233	-9,317 to -7,150	Yes	****
48h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,283	-10,37 to -8,200	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1767	-0,9065 to 1,260	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1600	-0,9232 to 1,243	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,1000	-0,9832 to 1,183	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,073	-6,157 to -3,990	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,907	-9,990 to -7,823	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,773	-10,86 to -8,690	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	0,06667	-1,017 to 1,150	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,08667	-0,9965 to 1,170	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,1600	-0,9232 to 1,243	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,1433	-0,9398 to 1,227	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,09667	-0,9865 to 1,180	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,1767	-0,9065 to 1,260	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,1767	-0,9065 to 1,260	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,1267	-0,9565 to 1,210	No	ns
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,197	-5,280 to -3,113	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,073	-9,157 to -6,990	Yes	****
48h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,123	-10,21 to -8,040	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,07667	-1,160 to 1,007	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,250	-6,333 to -4,167	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-9,083	-10,17 to -8,000	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,950	-11,03 to -8,867	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,1100	-1,193 to 0,9732	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,0900	-1,173 to 0,9932	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns

48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,0800	-1,163 to 1,003	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,0500	-1,133 to 1,033	No	ns
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,373	-5,457 to -3,290	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,250	-9,333 to -7,167	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,300	-10,38 to -8,217	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,0600	-1,143 to 1,023	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,233	-6,317 to -4,150	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-9,067	-10,15 to -7,983	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,933	-11,02 to -8,850	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,09333	-1,177 to 0,9898	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,07333	-1,157 to 1,010	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,06333	-1,147 to 1,020	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,357	-5,440 to -3,273	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,233	-9,317 to -7,150	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,283	-10,37 to -8,200	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-5,173	-6,257 to -4,090	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-9,007	-10,09 to -7,923	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-9,873	-10,96 to -8,790	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	-0,01333	-1,097 to 1,070	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,0600	-1,023 to 1,143	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,04333	-1,040 to 1,127	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,003333	-1,087 to 1,080	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	0,07667	-1,007 to 1,160	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	0,07667	-1,007 to 1,160	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	0,02667	-1,057 to 1,110	No	ns
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-4,297	-5,380 to -3,213	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-8,173	-9,257 to -7,090	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,223	-10,31 to -8,140	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,833	-4,917 to -2,750	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-4,700	-5,783 to -3,617	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	5,140	4,057 to 6,223	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	5,160	4,077 to 6,243	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	5,233	4,150 to 6,317	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	5,217	4,133 to 6,300	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	5,170	4,087 to 6,253	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	5,250	4,167 to 6,333	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	5,250	4,167 to 6,333	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	5,200	4,117 to 6,283	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	0,8767	-0,2065 to 1,960	No	ns
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-3,000	-4,083 to -1,917	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-4,050	-5,133 to -2,967	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle Negativo	-0,8667	-1,950 to 0,2165	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	8,973	7,890 to 10,06	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	8,993	7,910 to 10,08	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	9,067	7,983 to 10,15	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	9,050	7,967 to 10,13	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	9,003	7,920 to 10,09	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	9,083	8,000 to 10,17	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	9,083	8,000 to 10,17	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	9,033	7,950 to 10,12	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	4,710	3,627 to 5,793	Yes	****
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	0,8333	-0,2498 to 1,917	No	ns
48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-0,2167	-1,300 to 0,8665	No	ns
48h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 160 µM/mL	9,840	8,757 to 10,92	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	9,860	8,777 to 10,94	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	9,933	8,850 to 11,02	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	9,917	8,833 to 11,00	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	9,870	8,787 to 10,95	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	9,950	8,867 to 11,03	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	9,950	8,867 to 11,03	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat@ 36,5 µM/mL	9,900	8,817 to 10,98	Yes	****

48h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	5,577	4,493 to 6,660	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	1,700	0,6168 to 2,783	Yes	****
48h:Controle Negativo vs. 72h:Controle Negativo	0,6500	-0,4332 to 1,733	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 80 µM/mL	0,0200	-1,063 to 1,103	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,09333	-0,9898 to 1,177	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,07667	-1,007 to 1,160	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,0300	-1,053 to 1,113	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1100	-0,9732 to 1,193	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,1100	-0,9732 to 1,193	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,0600	-1,023 to 1,143	No	ns
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,263	-5,347 to -3,180	Yes	****
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,140	-9,223 to -7,057	Yes	****
72h:Cu (4) - 160 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,190	-10,27 to -8,107	Yes	****
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu (4) - 40 µM/mL	0,07333	-1,010 to 1,157	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	0,05667	-1,027 to 1,140	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	0,0100	-1,073 to 1,093	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0900	-0,9932 to 1,173	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0900	-0,9932 to 1,173	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,0400	-1,043 to 1,123	No	ns
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,283	-5,367 to -3,200	Yes	****
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,160	-9,243 to -7,077	Yes	****
72h:Cu (4) - 80 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,210	-10,29 to -8,127	Yes	****
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 20 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,06333	-1,147 to 1,020	No	ns
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,01667	-1,067 to 1,100	No	ns
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,03333	-1,117 to 1,050	No	ns
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,357	-5,440 to -3,273	Yes	****
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,233	-9,317 to -7,150	Yes	****
72h:Cu (4) - 40 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,283	-10,37 to -8,200	Yes	****
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Cu(4) 10 µM/mL	-0,04667	-1,130 to 1,037	No	ns
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,03333	-1,050 to 1,117	No	ns
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,03333	-1,050 to 1,117	No	ns
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,01667	-1,100 to 1,067	No	ns
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,340	-5,423 to -3,257	Yes	****
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,217	-9,300 to -7,133	Yes	****
72h:Cu(4) 20 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,267	-10,35 to -8,183	Yes	****
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0800	-1,003 to 1,163	No	ns
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0800	-1,003 to 1,163	No	ns
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	0,0300	-1,053 to 1,113	No	ns
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,293	-5,377 to -3,210	Yes	****
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,170	-9,253 to -7,087	Yes	****
72h:Cu(4) 10 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,220	-10,30 to -8,137	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0	-1,083 to 1,083	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0500	-1,133 to 1,033	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,373	-5,457 to -3,290	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,250	-9,333 to -7,167	Yes	****
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,300	-10,38 to -8,217	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL	-0,0500	-1,133 to 1,033	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,373	-5,457 to -3,290	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,250	-9,333 to -7,167	Yes	****
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,300	-10,38 to -8,217	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-4,323	-5,407 to -3,240	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-8,200	-9,283 to -7,117	Yes	****
72h:Pentacarinat® 36,5 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-9,250	-10,33 to -8,167	Yes	****
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-3,877	-4,960 to -2,793	Yes	****
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-4,927	-6,010 to -3,843	Yes	****
72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle Negativo	-1,050	-2,133 to 0,03318	No	ns

ANEXO VII - Atividade formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

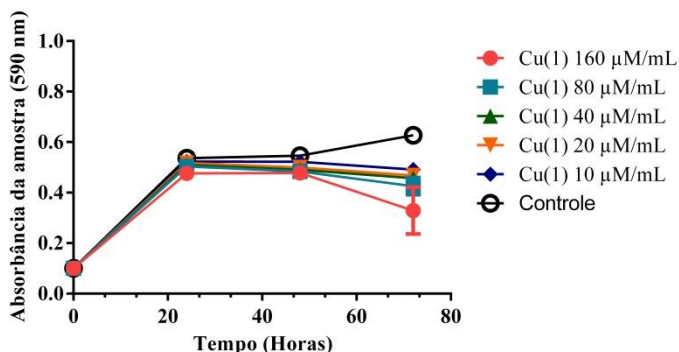


Figura 26 - Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(thp)_4]PF_6$ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

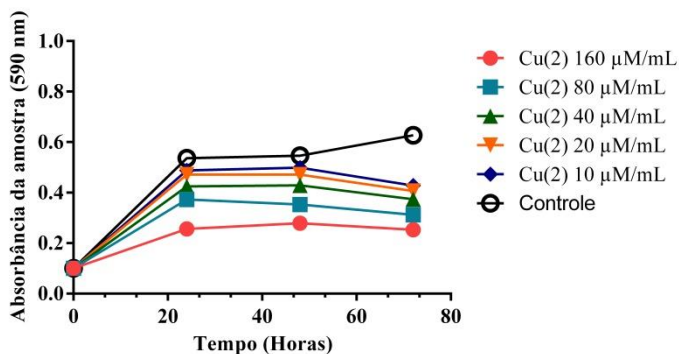


Figura 27 - Atividade leishmanicida do complexo $[Cu(thp)_4]BF_4$ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

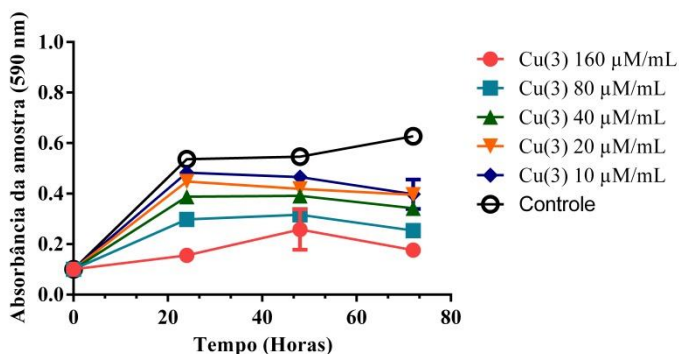


Figura 28 - Atividade leishmanicida do complexo 70% $[Cu(thp)_4]BF_4$ + thp = 0 30% contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

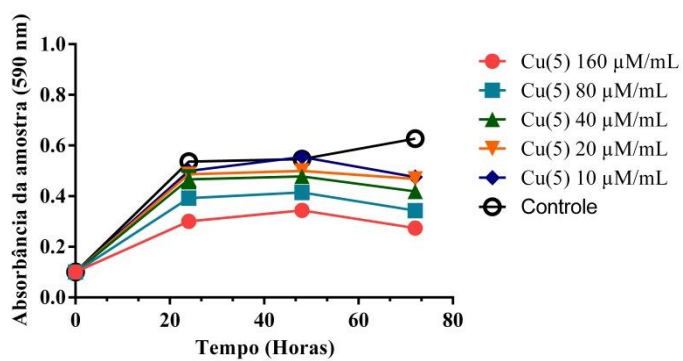


Figura 29 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)(HBPz₃)] contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

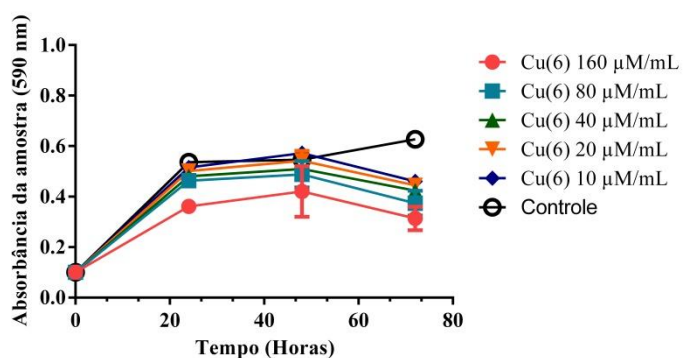


Figura 30 - Atividade leishmanicida do complexo [Cu(PTA)₄]BF₄ contra formas promastigotas de *Leishmania (Viannia) guyanensis*.

ANEXO VIII – TESTE DE TUKEY: Atividade formas promastigota de *Leishmania (Viannia) guyanensis*, utilizando teste colorimétrico (MTT)

Compare cell means regardless of rows and columns

	1			
Number of families	153			
Number of comparisons per family	0,05			
Alpha				
Tukey's multiple comparisons test	Mean Diff,	95% CI of diff,	Significant?	Summary
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,1090	-0,2506 to 0,03259	No	ns
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,3003	-0,4419 to -0,1587	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,3053	-0,4469 to -0,1637	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,3140	-0,4556 to -0,1724	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,4293	-0,5709 to -0,2877	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,3607	-0,5023 to -0,2191	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,4330	-0,5746 to -0,2914	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,3800	-0,5216 to -0,2384	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,4423	-0,5839 to -0,3007	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,4397	-0,5813 to -0,2981	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,4393	-0,5809 to -0,2977	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,3340	-0,4756 to -0,1924	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,3780	-0,5196 to -0,2364	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,3187	-0,4603 to -0,1771	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,3817	-0,5233 to -0,2401	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,4023	-0,5439 to -0,2607	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,5203	-0,6619 to -0,3787	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,1913	-0,3329 to -0,04974	Yes	**
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,1963	-0,3379 to -0,05474	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,2050	-0,3466 to -0,06341	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,3203	-0,4619 to -0,1787	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,2517	-0,3933 to -0,1101	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,3240	-0,4656 to -0,1824	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,2710	-0,4126 to -0,1294	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,3333	-0,4749 to -0,1917	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,3307	-0,4723 to -0,1891	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,3303	-0,4719 to -0,1887	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,2250	-0,3666 to -0,08341	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,2690	-0,4106 to -0,1274	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,2097	-0,3513 to -0,06807	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,2727	-0,4143 to -0,1311	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,2933	-0,4349 to -0,1517	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,4113	-0,5529 to -0,2697	Yes	****
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,005000	-0,1466 to 0,1366	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,01367	-0,1553 to 0,1279	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1290	-0,2706 to 0,01259	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,06033	-0,2019 to 0,08126	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,1327	-0,2743 to 0,008927	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,07967	-0,2213 to 0,06193	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,1420	-0,2836 to -0,0004059	Yes	*
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1393	-0,2809 to 0,002261	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,1390	-0,2806 to 0,002594	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,03367	-0,1753 to 0,1079	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,07767	-0,2193 to 0,06393	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,01833	-0,1599 to 0,1233	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,08133	-0,2229 to 0,06026	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1020	-0,2436 to 0,03959	No	ns
24h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,2200	-0,3616 to -0,07841	Yes	***
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 24h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,008667	-0,1503 to 0,1329	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1240	-0,2656 to 0,01759	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,05533	-0,1969 to 0,08626	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 73,5 µM/mL	-0,1277	-0,2693 to 0,01393	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 36,7 µM/mL	-0,07467	-0,2163 to 0,06693	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL	-0,1370	-0,2786 to 0,004594	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat@ 9,1 µM/mL	-0,1343	-0,2759 to 0,007261	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,1340	-0,2756 to 0,007594	No	ns
24h:Pentacarinat@ 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat@ 147 µM/mL	-0,02867	-0,1703 to 0,1129	No	ns

24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,07267	-0,2143 to 0,06893	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	-0,01333	-0,1549 to 0,1283	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,07633	-0,2179 to 0,06526	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,09700	-0,2386 to 0,04459	No	ns
24h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,2150	-0,3566 to -0,07341	Yes	***
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 24h:Controle	-0,1153	-0,2569 to 0,02626	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,04667	-0,1883 to 0,09493	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,1190	-0,2606 to 0,02259	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	-0,06600	-0,2076 to 0,07559	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,1283	-0,2699 to 0,01326	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,1257	-0,2673 to 0,01593	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,1253	-0,2669 to 0,01626	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	-0,0200	-0,1616 to 0,1216	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,06400	-0,2056 to 0,07759	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	-0,004667	-0,1463 to 0,1369	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,06767	-0,2093 to 0,07393	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,08833	-0,2299 to 0,05326	No	ns
24h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,2063	-0,3479 to -0,06474	Yes	***
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,06867	-0,07293 to 0,2103	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,003667	-0,1453 to 0,1379	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,04933	-0,09226 to 0,1909	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,01300	-0,1546 to 0,1286	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,01033	-0,1519 to 0,1313	No	ns
24h:Controle vs. 48h:Controle	-0,01000	-0,1516 to 0,1316	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,09533	-0,04626 to 0,2369	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,05133	-0,09026 to 0,1929	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,1107	-0,03093 to 0,2523	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,04767	-0,09393 to 0,1893	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,02700	-0,1146 to 0,1686	No	ns
24h:Controle vs. 72h:Controle	-0,09100	-0,2326 to 0,05059	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,07233	-0,2139 to 0,06926	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	-0,01933	-0,1609 to 0,1223	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,08167	-0,2233 to 0,05993	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,0790	-0,2206 to 0,06259	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,07867	-0,2203 to 0,06293	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,02667	-0,1149 to 0,1683	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,01733	-0,1589 to 0,1243	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,04200	-0,09959 to 0,1836	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0210	-0,1626 to 0,1206	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,04167	-0,1833 to 0,09993	No	ns
48h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1597	-0,3013 to -0,01807	Yes	*
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,0530	-0,08859 to 0,1946	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,009333	-0,1509 to 0,1323	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,006667	-0,1483 to 0,1349	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,006333	-0,1479 to 0,1353	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,09900	-0,04259 to 0,2406	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,0550	-0,08659 to 0,1966	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,1143	-0,02726 to 0,2559	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,05133	-0,09026 to 0,1929	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,03067	-0,1109 to 0,1723	No	ns
48h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,08733	-0,2289 to 0,05426	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,06233	-0,2039 to 0,07926	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,05967	-0,2013 to 0,08193	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 48h:Controle	-0,05933	-0,2009 to 0,08226	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,0460	-0,09559 to 0,1876	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,002000	-0,1396 to 0,1436	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,06133	-0,08026 to 0,2029	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,001667	-0,1433 to 0,1399	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,02233	-0,1639 to 0,1193	No	ns
48h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1403	-0,2819 to 0,001261	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,002667	-0,1389 to 0,1443	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 48h:Controle	0,003000	-0,1386 to 0,1446	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1083	-0,03326 to 0,2499	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,06433	-0,07726 to 0,2059	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,1237	-0,01793 to 0,2653	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,06067	-0,08093 to 0,2023	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,04000	-0,1016 to 0,1816	No	ns
48h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,07800	-0,2196 to 0,06359	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 48h:Controle	0,0003333	-0,1413 to 0,1419	No	ns

48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1057	-0,03593 to 0,2473	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,06167	-0,07993 to 0,2033	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,1210	-0,02059 to 0,2626	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,0580	-0,08359 to 0,1996	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,03733	-0,1043 to 0,1789	No	ns
48h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,08067	-0,2223 to 0,06093	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 147 µM/mL	0,1053	-0,03626 to 0,2469	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	0,06133	-0,08026 to 0,2029	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,1207	-0,02093 to 0,2623	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	0,05767	-0,08393 to 0,1993	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	0,0370	-0,1046 to 0,1786	No	ns
48h:Controle vs. 72h:Controle	-0,08100	-0,2226 to 0,06059	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL	-0,04400	-0,1856 to 0,09759	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,01533	-0,1263 to 0,1569	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,04767	-0,1893 to 0,09393	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,06833	-0,2099 to 0,07326	No	ns
72h:Pentacarinat® 147 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1863	-0,3279 to -0,04474	Yes	**
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL	0,05933	-0,08226 to 0,2009	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,003667	-0,1453 to 0,1379	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,02433	-0,1659 to 0,1173	No	ns
72h:Pentacarinat® 73,5 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1423	-0,2839 to -0,0007392	Yes	*
72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL	-0,0630	-0,2046 to 0,07859	No	ns
72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,08367	-0,2253 to 0,05793	No	ns
72h:Pentacarinat® 36,7 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,2017	-0,3433 to -0,06007	Yes	***
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL	-0,02067	-0,1623 to 0,1209	No	ns
72h:Pentacarinat® 18,3 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1387	-0,2803 to 0,002927	No	ns
72h:Pentacarinat® 9,1 µM/mL vs. 72h:Controle	-0,1180	-0,2596 to 0,02359	No	ns