

**RAE – CEA – 08P22**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O  
PROJETO “ESTUDO COMPARATIVO DOS FOTOSSENSIBILIZANTES  
FTALOCIANINA CLORO ALUMÍNIO TETRASSULFONADA E FTALOCIANINA  
CLOROALUMÍNIO INCORPORADA LIPOSSOMOS NA TERAPIA  
FOTODINÂMICA EM TUMOR DE CÓLON EM RATOS”.**

**Carlos Alberto de Bragança Pereira**

**Cláudia Monteiro Peixoto**

**Murilo Eiji Doi**

**- São Paulo, Dezembro de 2008 -**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA – 08P22**

**TÍTULO:** Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Estudo comparativo dos fotossensibilizantes ftalocianina cloro alumínio tetrassulfonada e ftalocianina cloroalumínio incorporada a lipossomos na terapia fotodinâmica em tumor de cólon em ratos”.

**PESQUISADOR:** Janaína Duarte

**ORIENTADOR:** Helio Plaper

**INSTITUIÇÃO:** Escola Paulista de Medicina - UNIFESP

**FINALIDADE:** Dissertação de Doutorado

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:** Carlos Alberto de Bragança Pereira

Cláudia Monteiro Peixoto

Murilo Eiji Doi

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO**

PEREIRA, C.A.; PEIXOTO C.M.; DOI, M.E. Relatório de Análise Estatística sobre o projeto “**Estudo comparativo dos fotossensibilizantes ftalocianina cloro alumínio tetrassulfonada e ftalocianina cloroalumínio incorporada a lipossomos na terapia fotodinâmica em tumor de cólon em ratos.**” São Paulo: IME-USP, 2008. (RAE-CEA 08P22).

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – BUSSAB, W. e MORETTIN, P. **Estatística Básica.** Ed. Saraiva, São Paulo, 2006.
- 2 – Conover,W. J., **Practical nonparametric statistics.** John Wiley, New York, 1999.

### PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS:

- MINITAB *for Windows* ò, versão 15.0.  
Microsoft Excel *for Windows* ò, versão 2003..  
Microsoft Word *for Windows* ò, versão 2003.

### TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS:

- Análise Descritiva Unidimensional (03:010)  
Testes de Hipóteses Não Paramétricas (05:070)

### ÁREAS DE APLICAÇÃO

- Bioestatística (14:030)

## ÍNDICE

<b>RESUMO .....</b>	5
<b>1. Introdução .....</b>	6
<b>2. Objetivos .....</b>	6
<b>3. Descrição do Experimento .....</b>	6
<b>4. Descrição das Variáveis.....</b>	7
<b>5. Análise Descritiva .....</b>	8
<b>6. Análise Inferencial .....</b>	10
<b>7. Conclusões .....</b>	11
<b>APÊNDICE A: TABELAS.....</b>	12
<b>APÊNDICE B: GRÁFICOS .....</b>	26

## **RESUMO**

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de terapia através do uso combinado de um fotossensibilizador e o laser. O fotossensibilizador é uma droga que tem atração pela célula tumoral e, após sofrer irradiação a laser, promove a morte celular.

Este trabalho tem a finalidade de comparar a eficiência de dois fotossensibilizantes, ftalocianina cloro alumínio tetrassulfonada (hidrossolúvel) e ftalocianina cloroalumínio incorporada a lipossomos (lipossomal), na terapia fotodinâmica.

Conclui-se que o tratamento Hidrossolúvel + Laser (1h) é menos eficiente do que os outros tratamentos da TFD no combate de células positivas no tumor e no epitélio. Concluiu-se também que não existem diferenças, significantes estatisticamente, entre a proporção de células positivas no tumor e no epitélio dos outros grupos da TFD.

## **1. Introdução**

A terapia fotodinâmica (TFD) é uma modalidade de terapia que utiliza de um fotossensibilizador combinado com o laser. O fotossensibilizador é uma droga que tem atração pela célula tumoral e, após sofrer irradiação a laser, promove a morte celular.

Este trabalho tem a finalidade de estudar o efeito dos fotossensibilizantes, ftalocianina cloro alumínio tetrassulfonada (hidrossolúvel) e ftalocianina cloroalumínio incorporada a lipossomos (lipossomal), na terapia fotodinâmica.

## **2. Objetivos**

Através da comparação de tumores tratados com os fotossensibilizantes hidrossolúvel e lipossomal, determinar qual droga é ideal para a TFD e após quanto tempo ocorre o efeito máximo da terapia.

## **3. Descrição do Experimento**

Foram utilizados ratos da raça Wistar que tiveram câncer de cólon induzido pelo agente químico 1,2-dimetilhidrazina. Para a comparação da ação das drogas os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, os dois primeiros receberam, respectivamente, a TFD com o fotossensibilizante hidrossolúvel e a TFD com fotossensibilizante lipossomal. Cada um desses grupos foi dividido em quatro subgrupos (1h, 24h, 48h e 72h) de acordo com o tempo em que o animal foi sacrificado após a terapia. O tempo de eutanásia dos animais varia para que se possa saber em quanto tempo ocorre o efeito máximo da terapia.

O terceiro grupo divide-se em quatro subgrupos (hidrossolúvel, lipossomal, irradiação e sem tratamento). Os subgrupos hidrossolúvel e lipossomal receberam apenas os fotossensibilizantes como tratamento, o subgrupo irradiação recebeu apenas o laser como tratamento e o subgrupo sem tratamento não recebeu nenhum

tipo de tratamento após a indução tumoral. Todos os animais desse grupo foram sacrificados 72h após a terapia.

Após a eutanásia procedeu-se à análise histomorfométrica (utilizando-se um sistema analisador de imagens “Image Tool 3.0”) e a microscopia ótica que mediram a área necrosada do tumor, o número de células positivas no tumor e o número de células positivas no epitélio. Para restringir o número de animais às unidades experimentais consideradas foram os tumores. Ratos Wistar são estudados há muito tempo e sabe-se que quando submetidos às mesmas condições de alimentação e acesso a água, animais de mesma idade e peso são organismos homogêneos.

#### **4. Descrição das Variáveis**

A amostra em estudo é composta por 129 tumores, divididos conforme descrito abaixo:

- Grupo 1 (Hidrossolúvel + Laser): 45 tumores

<b>Tempo</b>	<b>Número de tumores</b>
1h	12
24h	10
48h	13
72h	10

- Grupo 2 (Lipossomal + Laser): 47 tumores

<b>Tempo</b>	<b>Número de tumores</b>
1h	13
24h	14
48h	10
72h	10

- Grupo 3 (Controle): 37 tumores

Tratamento	Número de tumores
Hidrossolúvel	12
Lipossomal	10
Irradiação	7
Sem Tratamento	8

- CT – número de células positivas do tumor.
- %CT – proporção de células positivas do tumor em relação ao total de células do tumor.
- CTE – número de células positivas no epitélio (células do revestimento do orgão).
- %CTE – proporção de células positivas no epitélio em relação ao total de células do epitélio.
- Área necrosada ( $\mu\text{m}^2$ ) – área necrosada do tumor após o tratamento. Adotou-se o código “0” quando não houve necrose no tumor.

## 5. Análise Descritiva

Entre os tumores que receberam a terapia fotodinâmica (Grupos 1 e 2), a proporção de tumores com zero célula positiva no tumor é maior quando se espera 72h para sacrificar os animais (Tabela A.1). A proporção de tumores com zero célula positiva no epitélio é maior quando o tempo de eutanásia dos animais é de 1h (Tabela A.2). Poucos tumores tiverem zero célula positiva no tumor e no epitélio (Tabela A.3).

Ainda para os tumores que receberam a TFD, o número médio de células positivas no tumor decresce conforme aumenta o tempo que se espera para sacrificar os animais (Gráfico B.1). O tratamento Hidrossolúvel + Laser apresenta, em média, menor número de células positivas do que o tratamento Lipossomal + Laser, quando espera-se mais de 1h para sacrificar os animais. Quando se espera 72h para sacrificar os animais, o número médio de células positivas no tumor dos ratos que receberam o tratamento Lipossomal + Laser é menor que o número médio de células positivas dos ratos que receberam qualquer um dos tratamentos do Grupo 3 (Tabela A4).

A mesma análise vale para a proporção média de células positivas no tumor, após o tratamento (Tabela A5).

Quanto ao número de células positivas no epitélio, os grupos 1 e 2 (24h) têm o menor número médio de células positivas (Gráfico B.2). O tratamento Hidrossolúvel + Laser apresenta, em média, menor número de células positivas do que o tratamento Lipossomal + Laser, quando espera-se mais de 1h para sacrificar os animais. O número médio de células no epitélio, quando espera-se 72h para sacrificar os animais, é menor nos tratamentos que só utilizam o fotossensibilizador. O tratamento que só utiliza a droga hidrossolúvel tem, em media, menor número de células positivas do que o tratamento que só utiliza a droga lipossomal (Tabela A6).

Os tumores dos grupos 1 e 2 (24h) têm, em média, menor proporção de células positivas no epitélio. Para o tempo 72h (todos os grupos) a proporção de células no epitélio, em média, é menor nos tratamentos que utilizam apenas o fotossensibilizador. Os tumores do grupo 3 que foram tratados com a droga hidrossolúvel, em média, tem proporção de células positivas menor do que os que foram tratados com a droga lipossomal (Tabela A7).

Após o tratamento, os tumores do grupo 3 não tiveram área necrosada, apenas dois tumores do grupo 2 (1h) tiveram área necrosada. A média da área necrosada dos tumores do grupo 1 aumenta conforme aumenta o tempo que se espera para sacrificar os animais (Tabela A8 e Gráfico B3).

Os gráficos B4, B5, B6 e B7 apresentam respectivamente os boxplots do número de células positivas do tumor, proporção de células positivas do tumor, número de células positivas no epitélio e proporção de células positivas no epitélio. O número e a proporção de células positivas do tumor e epitélio se distribuem de maneira assimétrica na maioria dos tratamentos e tempos.

Para o número de célula positivas do tumor observam-se pontos que podem ser “outliers”, no grupo 1 (1h) (HR1-T10 e HR3-T10 têm zero células positivas) e no grupo 1 (72h) (HR2-T47 e HR4-T27 têm número de células positivas maiores que 0). Para a proporção de células positivas observam-se pontos que podem ser “outliers” somente no grupo 1 (72h) (HR2-T47 e HR4-T27).

Em relação ao número de célula positivas no epitélio observam-se pontos que podem ser “outliers”, no grupo 1 (1h) (HR1-T10 e HR3-T10 têm respectivamente 0 e 327 células positivas), no grupo 1 (24h) (HR1-T12 tem um número grande de células positivas) e no grupo 2 (48h) (LR2-T24 tem zero células positivas).

Quanto à proporção de células positivas no epitélio observam-se pontos que podem ser “outliers”, no grupo 2 (48h) (LR2-T24 tem zero células positivas) e no grupo 3 (Lipossomal) (CTRL-TV Lipo1 tem zero células positivas).

## 6. Análise Inferencial

Com o tamanho da amostra é pequeno utilizou-se o Teste de Kruskal Wallis para verificar se os conjuntos de dados provêm da mesma população, fixou-se o nível de significância de todos os testes em 5%.

Primeiro comparamos as distribuições da variável %CT dos grupos 1 e 2 em cada nível de Tempo (Tabelas A.9 a A.12) e a distribuição dos subgrupos dos grupos 1 e 2 (Tabelas A.13 a A.17). O tratamento Hidrossolúvel+Laser (1h) é menos

eficiente que todos os outros tratamentos no combate às células positivas no tumor (Tabela A.17).

A mesma análise foi feita para a variável %CTE, primeiro comparamos as distribuições da variável %CTE dos grupos 1 e 2 em cada nível de Tempo (Tabelas A.18 a A.21) e a distribuição dos subgrupos dos grupos 1 e 2 (Tabelas A.22 a A.26). O tratamento Hidrossolúvel+Laser (1h) é menos eficiente que todos os outros tratamentos no combate de células positivas no epitélio (Tabela A.26).

## 7. Conclusões

O tratamento Hidrossolúvel + Laser (1h) é menos eficiente do que os outros tratamentos da TFD no combate de células positivas no tumor e no epitélio. Não existem diferenças, significantes estatisticamente, entre a proporção de células positivas no tumor e no epitélio para outros grupos da TFD.

## **APÊNDICE A: TABELAS**

**Tabela A1:** Número de tumores curados, com zero célula positiva no tumor.

<b>Grupo</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Tempo</b>	<b>N</b>	<b>Curados</b>	<b>%</b>
--------------	-------------------	--------------	----------	----------------	----------

1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>1h</b>	12	2	0,17
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>24h</b>	10	4	0,40
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>48h</b>	13	8	0,62
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>72h</b>	10	8	0,80
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>1h</b>	13	2	0,15
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>24h</b>	14	7	0,50
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>48h</b>	10	4	0,40
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>72h</b>	10	6	0,60
3	<b>Hidrossolúvel</b>	<b>72h</b>	12	2	0,17
3	<b>Lipossomal</b>	<b>72h</b>	10	2	0,20
3	<b>Irradiação</b>	<b>72h</b>	7	0	0,00
3	<b>Sem Tratamento</b>	<b>72h</b>	8	1	0,13

**Tabela A2:** Número de tumores curados, com zero célula positiva no epitélio.

Grupo	Tratamento	Tempo	N	Curados	%
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>1h</b>	12	1	0,08
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>24h</b>	10	0	0,00
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>48h</b>	13	0	0,00
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>72h</b>	10	0	0,00
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>1h</b>	13	0	0,00
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>24h</b>	14	2	0,14
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>48h</b>	10	1	0,10
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>72h</b>	10	1	0,10
3	<b>Hidrossolúvel</b>	<b>72h</b>	12	0	0,00
3	<b>Lipossomal</b>	<b>72h</b>	10	1	0,10
3	<b>Irradiação</b>	<b>72h</b>	7	0	0,00
3	<b>Sem Tratamento</b>	<b>72h</b>	8	0	0,00

**Tabela A3:** Número de tumores curados, com zero célula positiva no tumor e no epitélio.

<b>Grupo</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Tempo</b>	<b>N</b>	<b>Curados</b>	<b>%</b>
1	Hidrossolúvel + Laser	1h	12	1	0,08
1	Hidrossolúvel + Laser	24h	10	0	0,00
1	Hidrossolúvel + Laser	48h	13	0	0,00
1	Hidrossolúvel + Laser	72h	10	0	0,00
2	Lipossomal + Laser	1h	13	0	0,00
2	Lipossomal + Laser	24h	14	2	0,14
2	Lipossomal + Laser	48h	10	1	0,10
2	Lipossomal + Laser	72h	10	1	0,10
3	Hidrossolúvel	72h	12	0	0,00
3	Lipossomal	72h	10	0	0,00
3	Irradiação	72h	7	0	0,00
3	Sem Tratamento	72h	8	0	0,00

**Tabela A4:** Medidas de resumo do número de células positivas do tumor (CT) pelos tratamentos.

Grup o	Tratamento	Temp o	N	Médi a	Median a	Erro Padrã o	Min.	Max.
1	Hidrossolúvel + Laser	1h	1 2	193,3 0	235,50	28,10	0,00	283,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	24h	1 0	112,2 0	76,50	38,50	0,00	306,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	48h	1 3	62,30	0,00	23,60	0,00	209,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	72h	1 0	35,50	0,00	23,90	0,00	199,0 0
2	Lipossomal + Laser	1h	1 3	122,8 0	149,00	25,40	0,00	265,0 0
2	Lipossomal + Laser	24h	1 4	115,4 0	71,00	33,30	0,00	296,0 0
2	Lipossomal + Laser	48h	1 0	132,3 0	161,00	37,90	0,00	257,0 0
2	Lipossomal + Laser	72h	1 0	75,50	0,00	32,70	0,00	271,0 0
3	Hidrossolúvel	72h	1 2	111,0 0	106,00	22,60	0,00	284,0 0
3	Lipossomal	72h	1 0	167,5 0	177,50	36,90	0,00	315,0 0
3	Irradiação	72h	7	179,1 0	159,00	23,30	121,0 0	294,0 0
3	Sem Tratamento	72h	8	130,8 0	133,50	31,20	0,00	284,0 0

**Tabela A5:** Medidas de resumo da proporção de células positivas do tumor (%CT) pelos tratamentos.

Grupo	Tratamento	Tempo	N	Média	Mediana	Erro Padrão	Min.	Max.
1	Hidrossolúvel + Laser	1h	12	0,63	0,73	0,10	0,00	0,96
1	Hidrossolúvel + Laser	24h	10	0,33	0,38	0,10	0,00	0,79
1	Hidrossolúvel + Laser	48h	13	0,29	0,00	0,11	0,00	0,84
1	Hidrossolúvel + Laser	72h	10	0,17	0,00	0,11	0,00	0,93
2	Lipossomal + Laser	1h	13	0,41	0,49	0,08	0,00	0,91
2	Lipossomal + Laser	24h	14	0,33	0,22	0,10	0,00	0,89
2	Lipossomal + Laser	48h	10	0,33	0,45	0,09	0,00	0,65
2	Lipossomal + Laser	72h	10	0,21	0,00	0,08	0,00	0,60
3	Hidrossolúvel	72h	12	0,42	0,47	0,08	0,00	0,81
3	Lipossomal	72h	10	0,56	0,66	0,11	0,00	0,93
3	Irradiação	72h	7	0,60	0,60	0,06	0,42	0,87
3	Sem Tratamento	72h	8	0,44	0,48	0,10	0,00	0,87

**Tabela A6:** Medidas de resumo do número de células positivas do epitélio (CTE) pelos tratamentos.

Grup o	Tratamento	Temp o	N	Médi a	Median a	Erro		
						Padrã o	Min.	Max.
1	Hidrossolúvel + Laser	1h	1 2	149,7 0	139,00	21,30	0,00	327,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	24h	1 0	82,40	76,00	6,55	62,00	134,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	48h	1 3	108,9 2	107,00	8,89	45,00	158,0 0
1	Hidrossolúvel + Laser	72h	1 0	103,1 0	91,50	15,90	52,00	217,0 0
2	Lipossomal + Laser	1h	1 3	116,9 0	109,00	16,90	6,00	208,0 0
2	Lipossomal + Laser	24h	1 4	100,2 0	119,00	15,80	0,00	171,0 0
2	Lipossomal + Laser	48h	1 0	123,6 0	124,00	16,80	0,00	183,0 0

2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>72h</b>	1 0	114,2 0	120,50	16,40	0,00	183,0 0
3	<b>Hidrossolúvel</b>	<b>72h</b>	1 2	71,67	61,50	9,11	23,00	140,0 0
3	<b>Lipossomal</b>	<b>72h</b>	1 0	93,30	87,00	17,20	0,00	181,0 0
3	<b>Irradiação</b>	<b>72h</b>	7 0	140,4 0	131,00	10,40	103,0 0	181,0 0
3	<b>Sem Tratamento</b>	<b>72h</b>	8	119,1 0	127,00	14,40	32,00	159,0 0

**Tabela A7:** Medidas de resumo da proporção de células positivas do epitélio (%CTE) pelos tratamentos.

Grup o	Tratamento	Temp o	N	Médi a	Median a	Erro Padrã o	Min	Max
						.	.	

1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>1h</b>	1 2	0,73	0,81	0,08	0,00	0,96
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>24h</b>	1 0	0,55	0,52	0,05	0,37	0,89
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>48h</b>	1 3	0,55	0,57	0,03	0,33	0,74
1	<b>Hidrossolúvel + Laser</b>	<b>72h</b>	1 0	0,60	0,55	0,07	0,30	0,89
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>1h</b>	1 3	0,55	0,68	0,06	0,03	0,77
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>24h</b>	1 4	0,55	0,66	0,08	0,00	0,90
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>48h</b>	1 0	0,58	0,59	0,07	0,00	0,81
2	<b>Lipossomal + Laser</b>	<b>72h</b>	1 0	0,59	0,60	0,09	0,00	0,93
3	<b>Hidrossolúvel</b>	<b>72h</b>	1 2	0,42	0,39	0,05	0,21	0,73
3	<b>Lipossomal</b>	<b>72h</b>	1 0	0,50	0,55	0,07	0,00	0,74
3	<b>Irradiação</b>	<b>72h</b>	7	0,61	0,59	0,06	0,47	0,89
3	<b>Sem Tratamento</b>	<b>72h</b>	8	0,62	0,64	0,06	0,26	0,84

**Tabela A8:** Medidas de resumo da Área necrosada dos tumores (Área necrosada) pelos tratamentos.

Grupo	Tratamento	Tempo (h)	N	Média	Mediana	Erro Padrão	Min.	Max.
1	Hidrossolúvel + Laser	1	12	0	0	0	0	0
1	Hidrossolúvel + Laser	24	10	145.147	0	109.856	0	1.074.615
1	Hidrossolúvel + Laser	48	13	647.177	0	412.891	0	5.345.768
1	Hidrossolúvel + Laser	72	10	1.570.880	1.051.600	555.427	0	5.441.970
2	Lipossomal + Laser	1	13	337.788	0	314.235	0	4.099.015
2	Lipossomal + Laser	24	14	0	0	0	0	0
2	Lipossomal + Laser	48	10	0	0	0	0	0
2	Lipossomal + Laser	72	10	0	0	0	0	0
3	Hidrossolúvel	72	12	0	0	0	0	0
3	Lipossomal	72	10	0	0	0	0	0
3	Irradiação	72	7	0	0	0	0	0
3	Sem Tratamento	72	8	0	0	0	0	0

**Tabela A.9:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos grupos 1 (1h) e 2(1h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Erro		H	gl	valor - p
		Média	padrão			
1	1h	0,63	0,10	3,87	1	0,049
2	1h	0,41	0,08			

**Tabela A.10:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos grupos 1 (24h) e 2(24h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Erro		H	gl	valor - p
		Média	padrão			
1	24h	0,33	0,10	0,00	1	0,951
2	24h	0,33	0,10			

**Tabela A.11:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos grupos 1 (48h) e 2(48h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Erro		H	gl	valor - p
		Média	padrão			
1	48h	0,29	0,11	0,04	1	0,841
2	48h	0,33	0,09			

**Tabela A.12:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos grupos 1 (72h) e 2(72h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Erro		H	gl	valor - p
		Média	padrão			
1	72h	0,17	0,11	0,31	1	0,576
2	72h	0,21	0,08			

**Tabela A.13:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos subgrupos do grupo 1, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	Erro padrão	H	gl	valor - p
1	1h	0,63	0,10	8,54	3	0,036
	24h	0,33	0,10			
	48h	0,29	0,11			
	72h	0,17	0,11			

**Tabela A.14:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos subgrupos 24h, 48h e 72h do grupo 1, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	Erro padrão	H	gl	valor - p
1	24h	0,33	0,1	1,38	2	0,503
	48h	0,33	0,09			
	72h	0,21	0,08			

**Tabela A.15:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos subgrupos do grupo 2, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	Erro padrão	H	gl	valor - p
2	1h	0,41	0,08	2,74	3	0,434
	24h	0,33	0,10			
	48h	0,33	0,09			
	72h	0,21	0,08			

**Tabela A.16:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, dos subgrupos 24h, 48h e 72h do grupo 1 e o grupo 2, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	24h, 48h e 72h	0,27	0,06	0,64	1	0,424	
2	1h, 24h, 48h e 72h	0,32	0,04				

**Tabela A.17:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CT, do grupo 1 (1h) e a dos outros grupos, são a mesma.

Grupo	Média	Erro padrão	H	gl	valor - p
1 (1h)	0,63	0,10	9,32	1	0,002
outros grupos	0,30	0,04			

**Tabela A.18:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos grupos 1 (1h) e 2(1h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	1h	0,73	0,08	5,73	1	0,017	
2	1h	0,55	0,06				

**Tabela A.19:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos grupos 1 (24h) e 2(24h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	24h	0,55	0,05	0,58	1	0,446	
2	24h	0,55	0,08				

**Tabela A.20:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos grupos 1 (48h) e 2(48h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	48h	0,55	0,03	0,87	1	0,352	
2	48h	0,58	0,07				

**Tabela A.21:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos grupos 1 (72h) e 2(72h), são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	72h	0,6	0,07	0,04	1		0,85
2	72h	0,59	0,09				

**Tabela A.22:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos subgrupos do grupo 1, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	1h	0,63	0,10				
	24h	0,33	0,10				
	48h	0,29	0,11	8,34	3		0,04
	72h	0,17	0,11				

**Tabela A.23:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos subgrupos 24h, 48h e 72h do grupo 1, são a mesma.

Grupo	Tempo	Média	padrão	Erro			valor - p
				H	gl		
1	24h	0,55	0,05	0,16	2		0,925
	48h	0,55	0,03				
	72h	0,6	0,07				

**Tabela A.24:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos subgrupos do grupo 2, são a mesma.

<b>Grupo</b>	<b>Tempo</b>	<b>Média</b>	<b>padrão</b>	<b>Erro</b>	<b>H</b>	<b>gl</b>	<b>valor - p</b>
<b>2</b>	<b>1h</b>	0,55	0,06				
	<b>24h</b>	0,55	0,08	0,18	3		0,98
	<b>48h</b>	0,58	0,07				
	<b>72h</b>	0,59	0,09				

**Tabela A.25:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, dos subgrupos 24h, 48h e 72h do grupo 1 e o grupo 2, são a mesma.

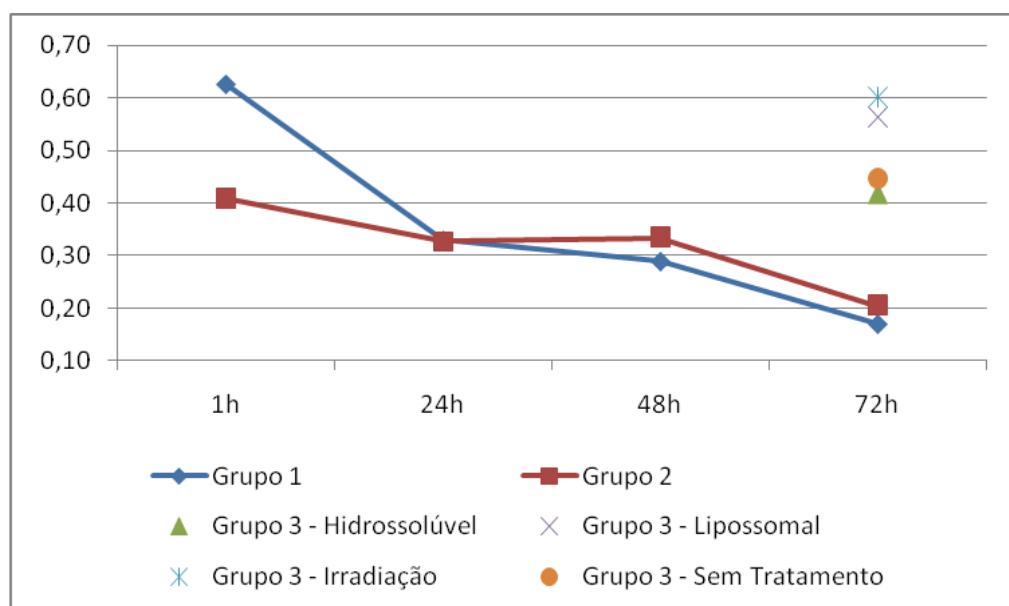
<b>Grupo</b>	<b>Tempo</b>	<b>Média</b>	<b>padrão</b>	<b>Erro</b>	<b>H</b>	<b>gl</b>	<b>valor - p</b>
1	<b>24h, 48h e 72h</b>	0,57	0,03	0,84		1	0,361
2	<b>1h, 24h, 48h e 72h</b>	0,56	0,04				

**Tabela A.26:** Teste de Kruskal-Wallis para verificar se as distribuições das variáveis %CTE, do grupo 1 (1h) e a dos outros grupos, são a mesma.

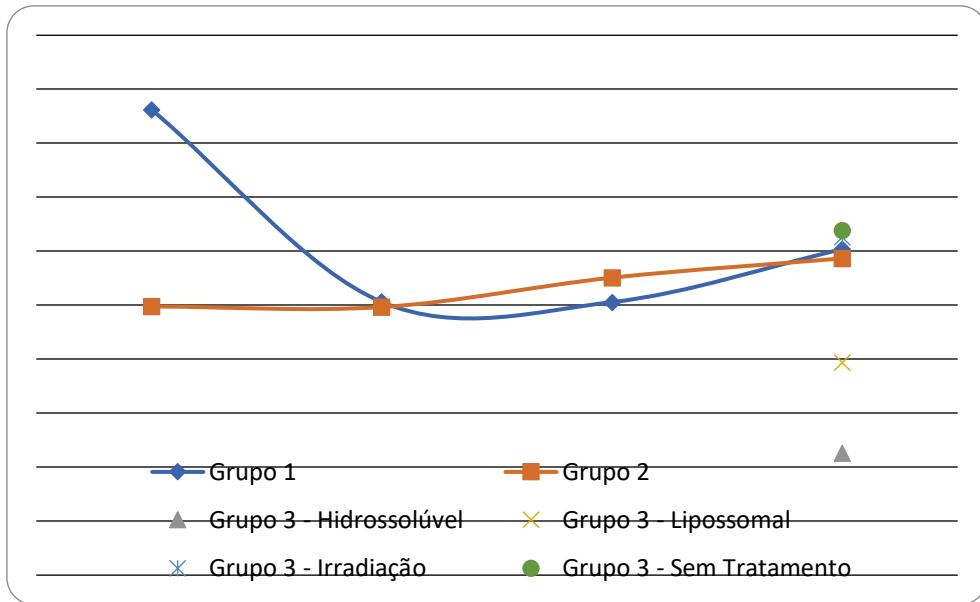
<b>Grupo</b>	<b>Média</b>	<b>padrão</b>	<b>Erro</b>	<b>H</b>	<b>gl</b>	<b>valor - p</b>
1(1h)	0,73	0,08	8,07		1	0,004
outros grupos	0,57	0,02				

## **APÊNDICE B: GRÁFICOS**

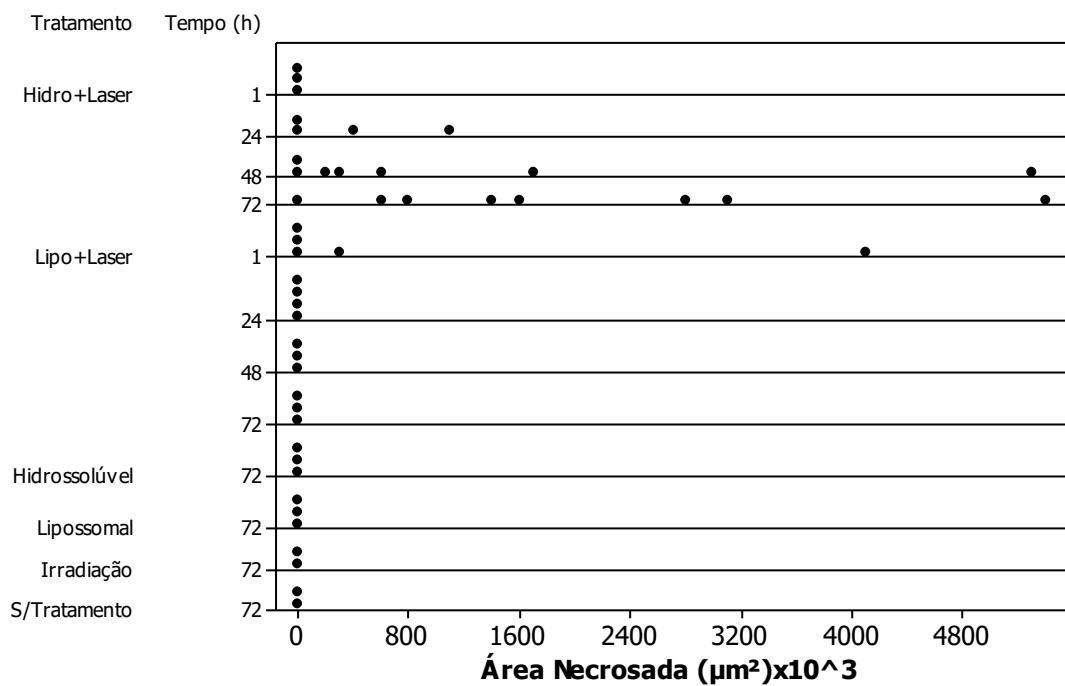
**Gráfico B1:** Perfis médios da proporção de células positivas do tumor.



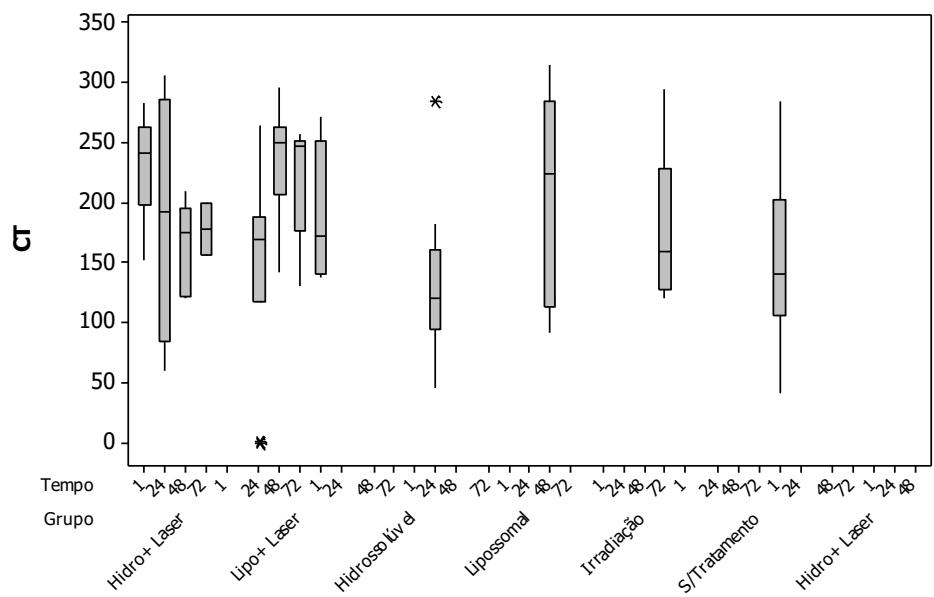
**Gráfico B2:** Perfis médios da proporção de células positivas do epitélio.



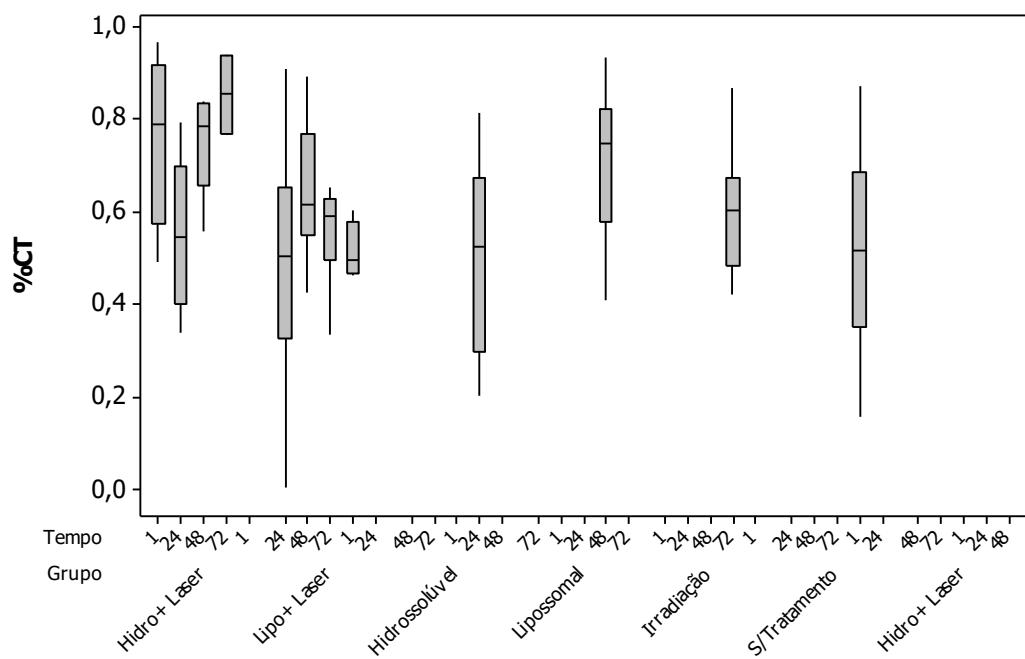
**Gráfico B3:** Dot plot da Área necrosada dos tumores pelos tratamentos.



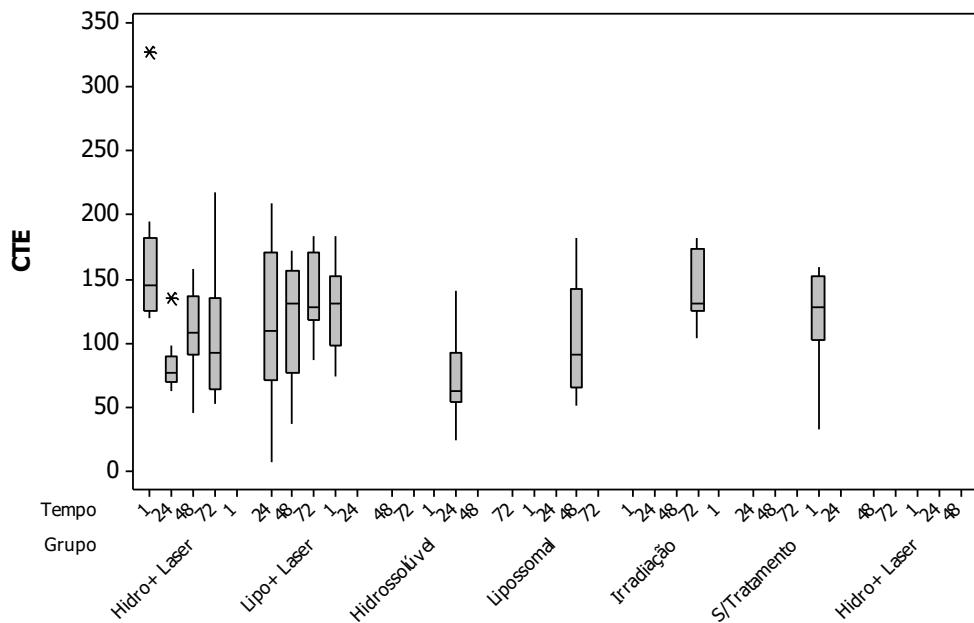
**Gráfico B4:** Boxplot do número de células positivas no tumor (CT + TUMOR) pelos tratamentos



**Gráfico B5:** Boxplot da proporção de células positivas no tumor pelos tratamentos



**Gráfico B6:** Boxplot do número de células positivas no epitélio pelos tratamentos



**Gráfico B7:** Boxplot da proporção de células positivas no epitélio pelos tratamentos

