

RAE – CEA – 14P09

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO “EFEITOS DO
TREINAMENTO DE FORÇA NO MÚSCULO ESQUELÉTICO EM RATOS COM
CAQUEXIA INDUZIDA PELO CÂNCER”**

Amanda Amorim Holanda

Júlia Ferreira Aquino Silva

Carlos Alberto de Bragança Pereira

- São Paulo, Maio de 2014 -

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA

TÍTULO: Relatório de análise estatística sobre o projeto “Efeitos de treinamento de força no músculo esquelético em ratos com caquexia induzida pelo câncer”

PESQUISADOR: Willian das Neves Silva

ORIENTADORES: Prof. Dra. Patrícia Campos

Prof. Dr. Antonio Herbert Lancha Junior

INSTITUIÇÃO: Escola de Educação Física e Esporte

FINALIDADE: Mestrado

RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE: Amanda Amorim Holanda

Júlia Ferreira Aquino Silva

Prof. Dr. Carlos Alberto de Bragança Pereira

REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:

PEREIRA, C.A.B., HOLANDA, A. A. e SILVA, J. F. A. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Efeitos de treinamento de força no músculo esquelético em ratos com caquexia induzida pelo câncer”.**

São Paulo, IME – USP, 2014. (RAE – CEA – 14P09).

FICHA TÉCNICA

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BUSSAB, W.O. e MORETTIN, P.A. (2011). **Estatística Básica**. 7^a ed. São Paulo: Saraiva.

NOETHER, G. (1976). **Introdução à estatística: Uma abordagem não paramétrica**. 2^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Dois.

SILVA, W.N. (2012). **Efeitos do treinamento de força no músculo esquelético em ratos com caquexia induzida pelo câncer**. São Paulo.

PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel 2010 para Windows;

Microsoft Word 2010 para Windows;

R (versão 3.0.0);

RStudio (versão 0.98.507).

TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise Descritiva Unidimensional (03:010);

Análise Descritiva Multidimensional (03:020);

Análise de Dados Categorizados (06:030);

Análise de Variância Não Paramétrica (08:050).

ÁREA DE APLICAÇÃO

Outros (14:990)

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMO..... | 5 |
| 1. INTRODUÇÃO | 6 |
| 2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO..... | 8 |
| 3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS | 9 |
| 3.1. VARIÁVEIS DE FUNÇÃO MUSCULAR | 9 |
| 3.2. VARIÁVEIS DE ESTRUTURA MUSCULAR | 10 |
| 3.3. VARIÁVEIS OBSERVACIONAIS | 11 |
| 4. OBJETIVO | 12 |
| 5. ANÁLISE ESTATÍSTICA | 13 |
| 5.1. TESTE DE DEAMBULAÇÃO | 13 |
| 5.2. VARIÁVEIS CONSUMO DE RAÇÃO E MASSA CORPORAL | 15 |
| 5.3. TESTE DE FADIGA..... | 17 |
| 5.4. TESTE DE FORÇA..... | 20 |
| 5.5. MASSA DO MÚSCULO | 23 |
| 5.6. EXPRESSÃO PROTEICA | 25 |
| 6. CONCLUSÕES | 31 |
| Apêndice A – Tabelas | 33 |
| Apêndice B – Gráficos | 46 |

Resumo

O câncer é a segunda maior causa de morte no mundo, e, no Brasil, um em cada três casos diagnosticados resulta em óbito. Além disso, mais de 25% das mortes é consequência direta da caquexia induzida pelo câncer, uma síndrome metabólica multifatorial caracterizada pela perda acentuada do músculo esquelético, levando a fadiga e perda de função muscular. Para tentar reverter o processo de degradação do músculo ou até mesmo aumentar as vias de síntese, ratos foram inoculados com o tumor Walker 256 e submetidos ao treinamento de força durante 14 dias. Nesse período, e após a eutanásia dos animais, foram realizados testes de estrutura e função muscular. Também foram coletados dados referentes ao consumo de ração e massa corporal. Os ratos foram separados em quatro grupos. São eles: Controle (ratos saudáveis), Controle treinado (ratos saudáveis submetidos ao treino de força), Câncer (ratos com o tumor Walker 256) e Câncer treinado (ratos com o tumor Walker 256 submetidos ao treino de força). Após a análise dos resultados obtidos em laboratório, observa-se que, na maioria das variáveis, o treinamento de força não atenua o quadro de caquexia dos animais doentes quanto à estrutura muscular e a massa corporal. Já para as variáveis de função muscular foram detectadas algumas diferenças significativas ao comparar os grupos Câncer e Câncer Treinado.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada por um crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, resultando no aparecimento de tumores. Atualmente, esta doença é a segunda maior causa de morte no mundo, consequência de uma grande dificuldade em seu tratamento. A caquexia induzida pelo câncer é causa direta de mais de 25% dessas mortes.

A caquexia é uma síndrome metabólica multifatorial caracterizada por perda acentuada do músculo esquelético e causa fadiga, perda de função muscular e até imobilidade. Além disso, o quadro atrófico é consequência de um desequilíbrio turnover proteico que é um aumento de vias de proteólise associado ou não a diminuição das vias de síntese.

Por isso, descobrir maneiras de retardar ou até mesmo reverter o processo de caquexia e modular as vias de síntese e/ou degradação proteica é muito importante para o tratamento do câncer.

Acredita-se que o treinamento físico melhora a capacidade física de pacientes portadores dessa doença e oferecem uma melhor qualidade de vida a eles. O treinamento de força proporciona adaptações metabólicas de hemodinâmicas no organismo, melhorando as concentrações de triglicérides no plasma, controlando a glicemia, aumento o High Density Lipoprotein-Colesterol (HDL-C) e reduzindo a gordura abdominal. Além disso, aumenta a massa muscular e a força muscular máxima, o que pode atenuar o quadro de atrofia muscular.

Porém, o conhecimento sobre os mecanismos biomoleculares envolvidos nas adaptações ao treinamento de força na caquexia do câncer é ainda limitado. Pelo fato da função muscular ser muito importante para a expectativa de vida dos doentes, entender melhor estes mecanismos é de extrema relevância.

Para estudar o efeito do treinamento de força em pacientes com caquexia é utilizado o modelo de células tumorais Walker 256. Deuster et al. demonstrou que o treino físico aeróbio moderado reduziu a perda de peso de ratos nas primeiras semanas da inoculação do tumor Walker 256. Utilizando o mesmo modelo, Bacurau et al. (2000) e Bacurau et al.(2007) demonstraram que o treinamento aeróbio em intensidade

moderada e intensidade alta foram capazes de melhorar o funcionamento do sistema imune e aumentar a sobrevida dos ratos. Porém, os efeitos de treinamento de força nesse modelo ainda são desconhecidos.

Assim, a proposta deste estudo é verificar, através dos métodos estatísticos adequados, quais são os efeitos do treinamento de força na função e estrutura do músculo esquelético e na via de síntese proteica IGF-1/Akt/Mtor em ratos com caquexia induzida pelo câncer.

Para isso, serão feitos gráficos de dispersão, percentil e de perfis medianos na parte descritiva do trabalho, com a finalidade de ter uma ideia geral do comportamento dos dados. Feito isso, serão realizados testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e de Wilcoxon, a fim de verificar se houve diferença estatisticamente significativa nos resultados quando animais submetidos ao treino de força são comparados com aqueles que não treinaram.

2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO

A amostra é composta por 40 ratos Wistar machos com massa corporal de 250 gramas em média. Os animais foram alocados no biotério do Laboratório de Nutrição e Metabolismo Aplicados à Atividade Motora da Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo e mantidos em gaiolas plásticas (três ou quatro ratos por caixa), a uma temperatura ambiente de 22°C a 24°C. A água e a ração são colocadas todos os dias em cada gaiola.

Todos os animais foram adaptados no equipamento de treinamento de força durante duas semanas. Após essas duas semanas, eles foram aleatorizados para compor quatro grupos experimentais:

- 1) Grupo Controle: ratos saudáveis
- 2) Grupo Controle Treinado: ratos que foram submetidos ao treinamento de força
- 3) Grupo Câncer: ratos que foram inoculados com o tumor Walker 256
- 4) Grupo Câncer Treinado: ratos que foram inoculados com o tumor Walker 256 e submetidos ao treinamento de força.

Em geral, cada grupo tem dez ratos, porém esse número varia dependendo da variável que está sendo analisada.

Durante quatorze dias os animais foram submetidos ao treinamento de força. Antes e após quatorze dias da inoculação do tumor, todos os grupos foram submetidos ao teste de deambulação.

No décimo sexto dia após a inoculação do tumor todos os ratos foram eutanasiados e seus músculos sóleo, extensor longo dos dedos (EDL) e plantar foram removidos para análises histológicas.

3. DESCRIÇÃO DAS VARIÁVEIS

Nesta seção são apresentadas as variáveis envolvidas neste estudo. Foram obtidas variáveis de função e estrutura muscular, a massa do rato e seu consumo de ração.

3.1. VARIÁVEIS DE FUNÇÃO MUSCULAR

As variáveis de função muscular foram obtidas após 14 dias de treinamento de força. São elas:

- Fadiga

O músculo é submetido a um estímulo constante de frequência 150hz. As medidas abaixo são tomadas após 0, 150 e 240 segundos desse estímulo.

- TPT (tempo, em segundos, que o músculo leva para alcançar o pico máximo de força após o estímulo inicial);
- TR50 (tempo, em segundos, que o músculo leva para voltar a 50% de seu estado basal após o pico).

- Força

O músculo é submetido a estímulos de frequências crescentes 1, 50 e 100hz durante três minutos. Após esse período, para cada uma dessas frequências obtêm-se os valores abaixo:

- TPT;
 - TR50.
- Deambulação

O animal tem suas patas traseiras pintadas com tinta preta e, depois de posicionado para caminhar em uma caixa retangular forrada com papel branco, o comprimento de seus passos, em centímetros, é aferido. A medição é feita duas vezes para cada lado do rato, e os valores obtidos são o tamanho médio dos passos ponderado pelo inverso do comprimento naso-anal (em centímetros) do animal. O teste foi realizado em dois momentos:

- Deambulação pré (valores obtidos antes da inoculação do tumor e do início dos treinos de força);
- Deambulação pós (valores obtidos depois de 14 dias da inoculação do tumor e do início do treino de força).

3.2. VARIÁVEIS DE ESTRUTURA MUSCULAR

As variáveis de estrutura muscular foram obtidas após a eutanásia dos animais, quando seus músculos EDL, Plantar e Sóleo foram retirados, pesados e preservados para análises. As variáveis medidas são:

- Massa do músculo em relação ao comprimento da tíbia (valores em gramas por centímetro)
 - EDL;
 - Plantar;
 - Sóleo.
- Expressão proteica

A síntese proteica de IGF-1, AKT é medida em unidades arbitrárias. Todos os valores são obtidos pela técnica Western Blot e são corrigidos pela B-Actina. As proteínas analisadas foram:

- 4E-BP1 phospo thr 70;
- 4E-BP1 total sem stripping;
- 4E-BP1 total com stripping;
- P706k Total;
- P70s6 Kinase;
- Mtor2248;
- AKT total sem stripping;
- AKT total com stripping;
- Beta Actina.

3.3. VARIÁVEIS OBSERVACIONAIS

As variáveis descritas aqui foram coletadas ao longo do experimento. São elas:

- Consumo diário de ração (em gramas)

Os animais foram separados em oito caixas, respeitando os grupos experimentais. Uma quantidade fixa de ração era disponibilizada em cada caixa por 24 horas. Após este período, a porção que sobrava era retirada e pesada, e assim, o consumo de ração diário para cada caixa foi obtido. O consumo individual foi calculado dividindo a quantidade de ração consumida pelo número de ratos na caixa.

- Massa do animal (em gramas)

A massa do animal foi medida antes do início do experimento (dia 0) e durante os 14 dias de treinamento de força. Após a eutanásia, a massa dos tumores dos ratos com câncer também foi coletada -- ela é, em média, 32 gramas.

4. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é verificar se há efeitos de treinamento de força na função e estrutura do músculo esquelético de ratos inoculados com o tumor Walker 256 e investigar a participação da via de síntese proteica IGF-1/Akt/Mtor sobre a atrofia muscular em ratos com caquexia induzida pelo câncer.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para alcançar o objetivo do estudo, nesta seção serão apresentadas análises descritivas dos dados. Além disso, serão feitos testes que indicam se há ou não diferenças entre os grupos analisados.

Serão utilizados dois testes não paramétricos. O primeiro é o teste de Kruskal-Wallis, utilizado para comparar as distribuições de duas ou mais populações. Sendo assim, é testada a hipótese nula de que todas as populações possuem funções de distribuição iguais contra a hipótese alternativa de que pelo menos duas das populações possuem distribuições diferentes.

Já o teste de Wilcoxon, que também é um teste não paramétrico, é utilizado para comparar apenas duas populações. Nele é testada a hipótese nula de que as funções de distribuição das duas populações são iguais contra a hipótese alternativa de que as funções de distribuição das duas populações são diferentes. Se, pelo teste, duas populações são iguais, elas são reunidas em uma só e sua junção é comparada com os grupos restantes. Esse procedimento é realizado até que todos os grupos resultantes sejam significativamente diferentes entre si.

Para ambos os testes, neste trabalho será adotado um nível de significância de 15% pelo fato de cada grupo experimental ser constituído por poucos ratos. Quando o valor p obtido é menor do que 0,15 rejeita-se a hipótese nula de que as distribuições dos grupos são iguais, ou seja, há evidências de que existem diferenças significativas entre os grupos.

Primeiramente, serão comparadas as variáveis medidas enquanto os ratos estavam vivos e, em seguida, as que são aferidas após a eutanásia.

5.1. TESTE DE DEAMBULAÇÃO

Esse teste foi realizado antes da inoculação do tumor Walker 256 e depois da inoculação e de quatorze dias de treinamento de força. Para analisar os dados obtidos foram feitos gráficos de percentil.

- **Pré-inoculação do tumor Walker 256**

Analizando o Gráfico A.1 observa-se que os grupos Câncer Treinado e Controle obtiveram resultados bem parecidos, assim como os grupos Câncer e Controle Treinado. Sendo assim, não parece haver diferenças significativas entre os resultados obtidos pelos grupos.

Para avaliar se há diferenças significativas entre os grupos, realizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis.

Observando a Tabela A.1, vemos que o valor p obtido foi de 0,4036, por isso, a conclusão é de que não há diferenças significativas entre nenhum dos grupos.

- **Pós-inoculação do tumor Walker 256**

Nota-se pelo Gráfico B.2 que quando o teste de deambulação é feito novamente após a inoculação do tumor e quatorze dias de treinamento de força, os grupos dos ratos saudáveis (Controle e Controle Treinado) obtiveram maiores valores do que os grupos dos ratos com câncer. Entre os grupos Controle e Controle Treinado não parece haver diferença significativa, o que pode ser dito também quanto aos grupos Câncer e Câncer Treinado.

Para analisar se essas afirmações estão corretas, utilizaremos novamente o teste de Kruskal-Wallis. O resultado obtido está na Tabela A.2.

O valor p obtido pelo teste foi bem pequeno, indicando que pelo menos dois dos grupos são significativamente diferentes entre si. Para saber onde estão essas diferenças, será utilizado o teste de Wilcoxon apresentado no início desta seção.

A Tabela A.3 contém todas as comparações feitas entre os grupos.

Olhando a tabela é possível notar que os grupos Controle e Controle Treinado não possuem diferenças significativas entre si. Já o teste para os grupos Câncer e Câncer Treinado mostra que há diferença significativa entre os dois grupos, o que pode nos indicar que o treinamento de força teve efeito nos animais com câncer -- no Gráfico B.2 vê-se que o Câncer Treinado obteve resultados maiores do que o grupo Câncer no geral.

Feitos esses testes, os grupos Controle e Controle Treinado são reunidos em um grupo só e comparados separadamente com Câncer e Câncer Treinado. Nos dois casos há diferenças significativas entre o novo grupo com os grupos de ratos doentes, o que, junto ao observado no Gráfico B.2, indica que os ratos saudáveis obtiveram maiores valores no teste de deambulação do que os ratos com câncer.

5.2. VARIÁVEIS CONSUMO DE RAÇÃO E MASSA CORPORAL

Um dos fatores que podem ser avaliados para saber se o rato apresenta um quadro de caquexia é investigar se, durante o período do estudo, ao mesmo tempo em que o rato diminui a quantidade de ração que ingere por dia ele perde massa corporal, já que a anorexia está relacionada diretamente com a caquexia. Aqui, lembramos que o rato 7, pertencente ao grupo Controle, morreu entre os dias 12 e 13 do experimento. Por isso, sua massa não foi coletada nos dias 13 e 14, assim como seu consumo de ração.

Os ratos foram alocados em gaiolas plásticas da seguinte maneira:

- As caixas de ração 1 e 2 continham 5 ratos do grupo Controle cada;
- As caixas de ração 3 e 4 continham 5 ratos do grupo Controle Treinado cada;
- As caixas de ração 5 e 6 continham 4 ratos do grupo Câncer cada;
- As caixas de ração 7 e 8 continham 4 ratos do grupo Câncer Treinado cada.

Assim, não se observou o consumo individual de cada rato, e sim a quantidade de ração consumida por gaiola. A cada animal foi então atribuído um consumo médio de ração, calculado através da divisão da quantidade de ração consumida na sua caixa pelo número de ratos nela.

O Gráfico B.3 apresenta os valores de consumo de ração por grupo e da massa corporal de cada rato por dia.

Observando o gráfico, é possível notar que para os grupos Câncer e Câncer Treinado, o consumo médio de ração caiu drasticamente ao longo dos dias comparado

ao consumo médio dos grupos Controle e Controle Treinado. A diminuição do consumo ocorre mais efetivamente a partir do nono dia após a inoculação do tumor.

Como os animais foram separados em caixas, é interessante verificar se o consumo de ração é igual para caixas que contém ratos do mesmo grupo experimental. No Gráfico B.17 é possível comparar as curvas de consumo. Observa-se que o comportamento das curvas de caixas que contém animais do mesmo grupo é muito semelhante, indicando que não há diferença entre os pares Caixas 1 e 2, Caixas 3 e 4, Caixas 5 e 6 e Caixas 7 e 8.

No Gráfico B.18 percebe-se que o consumo de ração para os ratos das oito caixas é semelhante no início do experimento. No dia 9, a quantidade de ração consumida por ratos saudáveis e ratos com câncer começa a se diferenciar -- as curvas para as caixas 5, 6, 7 e 8 passam a ser, no geral, decrescentes, o que era esperado já que os ratos com câncer também desenvolvem anorexia. No dia 13 há um pico de consumo de ração para a caixa 2, que continha o rato 7, morto entre os dias 12 e 13. Após esse pico, a curva volta ao comportamento apresentado anteriormente.

É possível analisar a evolução da massa mediana dos animais ao longo do experimento no Gráfico B.19. Aqui, esperava-se que animais do grupo Câncer apresentem massa corporal menor, devido à degradação proteica, e que o treinamento amenize os efeitos da caquexia. Vê-se que todos os animais apresentam massa maior no dia 14 que antes do início do experimento, com o grupo Câncer apresentando um maior crescimento na massa corporal a partir do dia 10. Apesar disso, a massa dos ratos parece ser igual em todos os grupos. Esse resultado, porém, pode não refletir a realidade, já que os ratos com câncer perdem massa corporal devido à caquexia, mas também a ganham por causa do crescimento do tumor.

Serão comparados agora os valores de massa corporal dos animais no último dia de experimento a fim de verificar se aqueles diferem de acordo com o grupo.

No Gráfico B.20 nota-se que as medianas dos grupos são próximas e que os dados possuem dispersão semelhante, sugerindo que não existe diferença na massa corporal dos animais ao final do experimento. Para confirmar essa impressão, foi realizado um teste de Kruskal-Wallis, cujo resultado está na Tabela A.23. O valor p

obtido no teste é alto, o que leva à conclusão de que a massa corporal dos ratos dos quatro grupos é igual no dia 14.

Para verificar se o tumor interfere na conclusão obtida, foram feitos o mesmo gráfico e teste de antes, agora retirando da massa corporal dos animais nos grupos Câncer e Câncer Treinado o valor médio da massa do tumor, 32 gramas. O Gráfico B.21 é parecido com o B.20, exceto pela notável diminuição dos valores das medianas dos grupos Câncer e Câncer Treinado. Realizando o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.24), obtém-se um valor p maior que o nível de significância adotado nesta análise, o que leva à conclusão de que os valores de massa corporal dos animais são iguais para todos os grupos, mesmo removendo a massa do tumor.

5.3. TESTE DE FADIGA

O Teste de Fadiga é um teste que analisa a fadiga do músculo. Nele, o músculo do rato é submetido a um estímulo elétrico constante de 150 hz. Os valores das variáveis TPT e TR50 são obtidos em diferentes tempos (0 segundo, 150 segundos e 240 segundos). Para isso foi feito um gráfico de dispersão. Como cada grupo tem poucos ratos, a visualização do comportamento dos dados se torna mais fácil.

- **0 segundo**

Analizando o Gráfico B.4, não parece existir nenhuma diferença significativa entre os grupos num primeiro momento, já que as dispersões de todos os dados são bem parecidas, assim como as medianas de cada grupo.

Para confirmar essa afirmação, será realizado o teste de Kruskal-Wallis, o resultado é apresentado na Tabela A.4.

O teste indica que não há diferenças significativas entre nenhum dos grupos, já que o valor p obtido é maior do que 0,15.

O mesmo procedimento será realizado para a variável TR50.

Analizando o Gráfico B.5, é possível observar que não parece haver diferenças muito grandes entre as dispersões dos dados dos grupos e o mesmo pode ser dito de suas medianas.

Para avaliar se realmente não há diferenças significativas entre os grupos, foi feito o teste de Kruskal-Wallis que é apresentado na Tabela A.5. Pelo teste pode-se afirmar que não há diferenças significativas entre nenhum dos grupos.

- **150 segundos**

Observando o Gráfico B.6, existe certa dificuldade de avaliar a distribuição dos valores de cada grupo e compará-los devido ao ponto aberrante presente no grupo Controle Treinado. Por isso, foi retirado esse valor (correspondente ao rato 19) da amostra e o gráfico foi refeito.

Pelo Gráfico B.7 é possível notar que o grupo Controle tem dispersão e mediana maior do que os outros grupos e que o grupo Câncer Treinado possui uma dispersão muito pequena comparado aos outros. Isso pode indicar que há diferenças significativas entre os grupos.

O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para avaliar se realmente essas diferenças existem. O resultado obtido é apresentado na Tabela A.6.

Observando a Tabela, nota-se que o teste acusou diferenças significativas entre os grupos. Para ter conhecimento de quais grupos que se diferenciam, será realizado o teste de Wilcoxon. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela A.6.

Vê-se que o valor p obtido na comparação entre os grupos Controle e Controle Treinado foi maior do que 0,15, por isso pode-se dizer que não há diferenças significativas entre eles, assim como ocorreu com os grupos Câncer e Câncer Treinado. Pelo fato dos grupos serem iguais, os grupos Controle e Controle Treinado foram reunidos em um só e o mesmo foi feito para os grupos Câncer e Câncer Treinado. Esses dois novos grupos foram comparados entre si e é possível notar que há diferenças significativas entre eles.

O que se pode dizer sobre esses resultados é que a diferença dos resultados entre os grupos se deve ao fato de o rato ter câncer ou não, já o treinamento de força não parece ter nenhuma influência sobre os resultados obtidos pelos animais.

Para analisar a variável TR50 foi feito o mesmo gráfico das análises anteriores. No Gráfico B.8 é possível ver que os grupos Controle e Controle Treinado têm medianas próximas e uma dispersão maior em relação aos grupos Câncer e Câncer Treinado, que também tem valores de mediana parecidos. Isso pode nos indicar que há diferenças significativas apenas entre os grupos de ratos saudáveis e os grupos de ratos com câncer.

Para confirmar essa afirmação foi feito o teste de Kruskal-Wallis, o resultado obtido é apresentado na Tabela A.8. Novamente, o teste indica que há diferenças significativas entre os grupos, por isso serão realizados os testes de Wilcoxon a fim de saber quais grupos que possuem diferenças significativas entre si. Os resultados do teste são apresentados na Tabela A.9.

Os grupos Controle e Controle Treinado não possuem diferenças significativas entre si. Assim como os grupos Câncer e Câncer Treinado também são iguais. Dessa forma, os grupos que são iguais foram reunidos em um só e uma nova comparação entre esses eles foi realizada. O resultado obtido foi de que há diferenças significativas entre os grupos Controle/Controle Treinado e Câncer/Câncer, o que novamente pode nos indicar que as diferenças dos resultados obtidos pelos ratos de diferentes grupos se devem ao fato deles serem saudáveis ou não, não ao fato de terem sido submetidos ao treinamento de força.

Para finalizar a análise dos dados do teste de fadiga, a seguir serão analisadas as variáveis TPT e TR50 para o tempo de 240 segundos.

- **240 segundos**

Observando o Gráfico B.9 existe um ponto aberrante que dificulta a visualização dos dados. Por isso, foi retirado esse dado da amostra, correspondente ao rato 30 e o gráfico foi refeito.

Pelo Gráfico B.10 é possível notar que a dispersão dos grupos é semelhante, exceto pelo grupo Controle que tem dispersão maior devido a dois animais com valores de TPT superiores a 200, e suas medianas possuem valores parecidos. Mesmo assim, não parece haver diferença significativa entre os grupos.

O teste de Kruskal-Wallis foi feito e é apresentado na Tabela A.10. O resultado do teste indica que há diferenças significativas entre pelo menos dois grupos. Para saber quais grupos se diferenciam, serão realizados os testes de Wilcoxon. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela A.11.

Analizando a tabela, nota-se que não há diferenças significativas entre os grupos Controle e Controle Treinado, assim como não há diferenças entre os grupos Câncer e Câncer Treinado. Sendo assim, o grupo de ratos saudáveis foi formado pela junção dos grupos Controle e Controle Treinado e o grupo dos ratos doentes foi pela junção dos grupos Câncer e Câncer Treinado. Comparando os dois novos grupos, o teste indica que eles são diferentes significativamente.

Mais uma vez, há indícios de que as diferenças observadas entre os grupos se devem ao câncer e não ao treinamento de força.

Para analisar a variável TR50 o Gráfico B.11 foi obtido. Nele, é possível notar que o grupo Controle é o que possui maior dispersão. Porém, não parece haver diferenças significativas entre os grupos, que tem valores de mediana parecidos.

Para confirmar se realmente os grupos não possuem diferenças, será realizado o teste de Kruskal-Wallis. O resultado obtido é apresentado na Tabela A.12.

O teste indica que não há diferenças significativas entre nenhum dos grupos.

5.4. TESTE DE FORÇA

No teste de força, os animais são submetidos a estímulos de frequências crescentes. Os valores de TPT e TR50 são aferidos para todos os animais nas frequências 1, 50 e 100 hertz. Espera-se que tanto o TPT quanto o TR50 sejam maiores para os ratos com câncer e que o treino de força ajude esses números a se aproximarem dos valores obtidos por ratos saudáveis.

- **1 hertz**

O Gráfico B.22 mostra os valores de TPT medidos quando o músculo é submetido à frequência 1hz. O grupo Controle apresenta um valor atípico, muito superior aos outros. Para que a análise fosse realizada sem problemas, o rato 9 foi retirado da amostra, e o novo gráfico é o B.23. Sem esse animal, é possível notar que os grupos Controle e Controle T têm medianas e dispersão semelhantes, o que também acontece para Câncer e Câncer Treinado, indicando igualdade entre esses pares.

O teste de Kruskal-Wallis realizado para os dados sem o rato 9, na Tabela A.25, indica que há pelo menos um grupo diferente dentre os quatro existentes. Para verificar onde ocorre essa diferença, foram realizados testes de Wilcoxon, apresentados na Tabela A.26. Nesse teste, verificou-se que não existem diferenças entre os grupos Controle e Controle Treinado, que foram então reunidos. O mesmo aconteceu para os grupos Câncer e Câncer Treinado. Comparando os dois novos grupos, resultantes dessas junções, conclui-se que só existem diferenças significativas entre os valores de TPT de ratos saudáveis e de ratos com câncer.

O Gráfico B.24 apresenta os valores de TR50 para a frequência 1hz. Aparentemente, os grupos Controle e Controle Treinado apresentam valores semelhantes da variável, com medianas e dispersão muito parecidas. O mesmo ocorre entre os grupos Câncer e Câncer Treinado.

Fazendo o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.27), verifica-se que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos demais. A seguir, foi realizado o teste de Wilcoxon, disponível na Tabela A.28, e, assim como para o TPT, os valores de TR50 só são significativamente diferentes entre ratos saudáveis e ratos com câncer.

- **50 hertz**

Os valores medidos de TPT na frequência 50hz estão representados no Gráfico B.25. Novamente existe uma observação outlier, porém desta vez no grupo Câncer Treinado. O rato 36 foi retirado da amostra, e obteve-se um novo gráfico. Sem o valor aberrante, vê-se no Gráfico B.26 que as medianas dos grupos Câncer e Câncer

Treinado são semelhantes, assim como a dispersão dos dados para estes grupos, indicando igualdade entre eles.

Para verificar se existem diferenças entre os quatro grupos realizou-se um teste de Kruskal-Wallis, cujo resultado está na Tabela A.29, que leva à conclusão de que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos demais. Em seguida, foram realizados testes de Wilcoxon, apresentados na Tabela A.30. Os grupos Câncer e Câncer Treinado são considerados iguais pelo teste e são, portanto, reunidos. Esse novo grupo foi comparado com o Controle, e obteve-se que não existem diferenças significativas entre os dois, levando a uma nova união. Ao comparar o novo grupo com o Controle Treinado, o teste mostrou que o único grupo significativamente diferente dos demais é o Controle Treinado.

No Gráfico B.27 estão os valores aferido de TR50 para os ratos submetidos à frequência 50hz. Vê-se que os valores das medianas dos grupos Controle Treinado, Câncer e Câncer Treinado são muito parecidos, assim como suas dispersões, indicando igualdade entre os três.

Realizou-se o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.31), cuja conclusão foi que existe pelo menos um grupo experimental diferente dentre os quatro. Para descobrir onde está essa diferença, foram realizados testes de Wilcoxon, apresentados na Tabela A.32. Novamente, os grupos Câncer e Câncer Treinado são considerados iguais pelo teste e são agregados. Esse novo grupo foi comparado com o Controle Treinado, e obteve-se que não existem diferenças significativas entre os dois, levando a uma nova junção. Ao comparar o novo grupo com o Controle, o teste mostrou que o único grupo significativamente diferente dos demais é o Controle.

- **100 hertz**

No Gráfico B.28 nota-se que existe um valor aberrante no grupo Câncer para a variável TPT. O rato 28 será, como anteriormente, retirado da amostra. O Gráfico B.29 sem a observação outlier mostra que os grupos apresentam medianas e dispersões um pouco diferentes.

Fazendo o teste de Kruskal-Wallis, com resultados na Tabela A.33, conclui-se que não existem diferenças significativas entre os grupos experimentais.

Os valores obtidos para TR50 para a frequência 100hz estão representados no Gráfico B.30. Vê-se que as medianas são parecidas, enquanto a dispersão para cada grupo é um pouco diferente.

Através da realização do teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.34) para comparar os quatro grupos, pode-se concluir que não existe diferença significativa entre as distribuições desses grupos.

5.5. MASSA DO MÚSCULO

Os músculos Sóleo, EDL e Plantar foram retirados e pesados imediatamente após a morte do animal. Essa variável pode indicar a perda acentuada da massa do músculo que é esperada quando os animais sofrem de caquexia induzida pelo câncer. O grande interesse é saber se o treinamento de força influenciou positivamente na perda de massa muscular, ou seja, se os ratos submetidos ao treinamento de força tiveram menor perda de massa muscular do que os ratos com câncer que não treinaram.

Os pesos dos músculos foram corrigidos pelo comprimento da tíbia do animal, pelo fato de que ratos maiores provavelmente terão músculos maiores.

Para analisar os dados, foram feitos gráficos de percentil.

- **Músculo EDL**

É possível observar claramente pelo Gráfico B.12 que a massa do músculo dos animais com câncer é bem menor do que a massa do músculo dos animais saudáveis. Além disso, pelo gráfico não parece haver diferença entre a massa do músculo dos animais que foram submetidos ao treinamento de força e a dos animais que não treinaram. Isso pode indicar que o treino de força não diminuiu a perda de massa muscular dos ratos com câncer.

Para confirmar as afirmações acima, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. O resultado obtido está na Tabela A.13.

Pelo teste, conclui-se que há diferenças significativas entre pelo menos dois dos grupos. Seguindo o padrão, serão realizados os testes de Wilcoxon. Os resultados são apresentados na Tabela A.14.

Analizando o resultado dos testes é possível notar que eles confirmam o que foi dito acima. Os grupos Controle e Controle Treinado não possuem diferenças significativas entre si, o mesmo vale para os grupos Câncer e Câncer Treinado. Reunindo os grupos, são obtidos dois novos grupos formados por ratos saudáveis e ratos com câncer e comparando-os, o teste indicou que entre eles há diferenças significativas.

- **Músculo Sóleo**

Analizando o Gráfico B.13 vemos claramente, assim como no músculo EDL, que a massa do músculo Sóleo dos animais com câncer é bem menor do que a massa do músculo dos animais saudáveis. Além disso, não parece haver diferenças significativas entre a massa do músculo dos ratos que foram submetidos ao treinamento de força e a dos que não treinaram.

Para verificar se essas afirmações procedem, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis e o resultado é apresentado na Tabela A.15. Pelo resultado do teste conclui-se que há diferenças significativas entre pelos menos dois grupos. Os testes de Wilcoxon foram realizados e são apresentados na Tabela A.16.

Pelo teste de Wilcoxon, é possível concluir que os grupos Controle e Controle Treinado não possuem diferenças significativas, sendo que o mesmo pode ser dito em relação aos grupos Câncer e Câncer Treinado. Quando estes grupos são reunidos, para formar dois novos grupos, e comparados entre si, nota-se que há diferenças significativas entre eles, ou seja, é possível afirmar com base no teste e no gráfico que a massa do músculo Sóleo do grupo dos ratos saudáveis é maior do que a do grupo dos ratos com câncer.

Mais uma vez, os resultados obtidos não nos indicam que existe efeito de treinamento de força sobre a perda de massa muscular.

- **Músculo Plantar**

Da mesma forma que foi observada nos dados dos outros dois músculos, é possível observar no Gráfico B.14 que a massa do músculo Plantar dos ratos com câncer é bem menor do que a massa do músculo dos animais saudáveis. Novamente, não parece haver diferenças significativas entre os grupos Controle e Controle Treinado e os grupos Câncer e Câncer Treinado.

Para confirmar essas afirmações o teste de Kruskal-Wallis foi feito e é apresentado na Tabela A.17.

Como era de se esperar, o teste acusou que há diferenças significativas entre pelo menos dois dos grupos. Para ter conhecimento dos grupos que se diferenciam, o teste de Wilcoxon foi realizado e é apresentado na Tabela A.18.

Os grupos Controle e Controle Treinado novamente são considerados iguais, assim como os grupos Câncer e Câncer Treinado. Quando estes grupos são reunidos para a formação de dois novos, uma nova comparação é feita entre eles e o resultado obtido indica que há diferenças significativas entre a massa do músculo Plantar dos animais saudáveis e a massa do músculo Plantar dos animais doentes.

5.6. EXPRESSÃO PROTEICA

Nesta seção serão analisados os dados de expressão proteica de cada proteína citada na seção 3.

Avaliar a expressão proteica de cada proteína é importante para sabermos se há inibição das vias de síntese. Para isso, foram feitos gráficos de percentil.

- **Proteína Beta Actina**

É possível observar no Gráfico B.31 que a expressão da Beta Actina é muito semelhante para todos os grupos.

Para confirmar essa impressão, foi realizado um teste de Kruskal-Wallis para os valores observados. Os resultados obtidos, na Tabela A.35, levam à concluir que não existem diferenças significativas entre os grupos quanto à expressão da Beta Actina.

- **Proteína 4E-BP1 phospo thr 70**

Para a proteína 4E-BP1 phospo thr 70, vê-se no Gráfico B.32 que os grupos Controle e Controle Treinado aparentemente têm valores semelhantes de expressão proteica. Já os grupos Câncer e Câncer Treinado aparecem com valores superiores e inferiores, respectivamente, aos dos outros grupos. O comportamento do grupo Câncer é inesperado, já que a doença a princípio diminui a síntese proteica e o que ocorre é o contrário.

Realizado o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.36), vê-se que pelo menos um dos grupos é significantemente diferente dos demais. Para descobrir onde estão essas diferenças, foram realizados testes de Wilcoxon, cujos resultados estão na Tabela A.37. Os grupos Câncer e Câncer Treinado são considerados iguais pelo teste e são, portanto, reunidos. Com esse novo grupo foi comparado o grupo Controle, e verifica-se que não existem diferenças significativas entre os dois, levando a uma nova reunião de grupos. Ao comparar o novo grupo com o Controle Treinado, a conclusão obtida pelo teste é que somente o grupo Controle Treinado é significativamente diferente dos demais.

- **Proteína 4E-BP1 total sem stripping**

Observando o Gráfico B.15, é possível notar que a proteína em questão parece ter se expressado menos no grupo Câncer Treinado. Em relação aos outros grupos

(Câncer, Controle Treinado e Controle) não parece haver diferença significativa entre eles.

Para verificar se há ou não diferença entre os grupos foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. O resultado obtido é apresentado na Tabela A.19.

O teste realizado indica que há diferenças significativas entre pelo menos dois grupos. Por isso, os testes de Wilcoxon serão feitos a fim de saber quais grupos se diferenciam. Os resultados dos testes são apresentados na Tabela A.20.

Vemos que os grupos Controle e Controle Treinado não possuem diferenças significativas, assim como os grupos Câncer e Câncer Treinado. Porém, analisando o gráfico, parece haver uma diferença razoável entre os três grupos juntos (Controle, Controle Treinado e Câncer) e o Câncer Treinado. Por isso, os grupos Controle e Controle Treinado foram reunidos e comparados com o grupo Câncer. Pela Tabela, nota-se que não há diferenças significativas entre eles, sendo assim não há problema em juntá-los em um grupo só. Comparando este novo grupo com o grupo Câncer Treinado, o teste indica que há diferenças significativas entre eles. Portanto, conclui-se que apenas o grupo Câncer Treinado se diferencia dos demais.

- **Proteína 4E-BP1 total com stripping**

No Gráfico B.33 vê-se que, novamente, os grupos Controle e Controle Treinado apresentam expressão proteica parecida, enquanto Câncer e Câncer Treinado apresentam curvas mais distantes daqueles, com valores maiores e menores respectivamente.

Realizando o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.38), conclui-se que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos outros três. Para averiguar onde está essa diferença, foram realizados testes de Wilcoxon, cujos resultados estão na Tabela A.39. Os grupos Controle e Controle Treinado são, pelo teste, considerados iguais e, portanto, são unificados. Esse novo grupo foi comparado o Câncer, e obteve-se que existem diferenças significativas entre os dois. Ao comparar o novo grupo com o Câncer Treinado, o teste também mostrou que eles são significativamente diferentes.

Conclui-se que os grupos Controle e Controle Treinado são iguais, e que Câncer e Câncer Treinado são diferentes entre si e dos demais.

- **Proteína P706k total**

Para essa proteína, observa-se no Gráfico B.34 que a expressão proteica é semelhante nos grupos Controle e Controle Treinado, enquanto Câncer e Câncer Treinado apresentam valores mais baixos.

Feito o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.40), pode-se concluir que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos demais. Para descobrir quais são as diferenças, foram realizados testes de Wilcoxon. Os resultados, na Tabela A.41, levam a concluir que os grupos Controle e Controle Treinado são iguais, assim como Câncer e Câncer Treinado. Os dois pares, porém, são significativamente diferentes entre si.

- **Proteína P70s6 Kinase**

Observando o Gráfico B.16 é possível notar que o grupo Controle Treinado obteve os menores valores de expressão do que os outros grupos. Porém, não parece haver diferenças significativas entre os grupos.

O teste de Kruskal-Wallis foi realizado para verificar se há ou não diferenças entre os grupos. O resultado apresentado na Tabela A.21 indica que há diferenças significativas entre pelo menos dois dos grupos. Realizando então os testes de Wilcoxon, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela A.22.

Pela tabela é possível notar que não há diferenças significativas entre os grupos Controle e Controle Treinado. Já os grupos Câncer e Câncer Treinado são diferentes significativamente. Assim, os grupos Controle e Controle Treinado foram reunidos em um só e comparados com o grupo Câncer e depois com o grupo Câncer Treinado. Pela tabela, conclui-se que o grupo dos ratos saudáveis é diferente significativamente tanto do grupo Câncer quanto do grupo Câncer Treinado.

- **Proteína Mtor2248**

No Gráfico B.35 nota-se que o grupo Controle Treinado apresentou novamente os menores valores de expressão proteica no geral, parecendo-se com o grupo Câncer até o quantil 0,50. Já os grupos Controle e Controle Treinado tem expressão proteica semelhante.

Realizando o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.42) conclui-se que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos outros três. Em seguida, foram feitos testes de Wilcoxon para verificar onde estão essas diferenças. A partir dos resultados obtidos, na Tabela A.43, conclui-se que os grupos Controle e Controle Treinado são iguais entre si, assim como Câncer e Câncer Treinado. Os dois pares, porém, são significativamente diferentes.

- **Proteína AKT total sem stripping**

No Gráfico B.36 vê-se que a expressão proteica para os quatro grupos é parecida com o grupo Câncer Treinado apresentando valores um pouco mais baixos que os demais.

Foi realizado então um teste de Kruskal-Wallis, cujo resultado está na Tabela A.44. Conclui-se que há pelo menos um grupo com valores de expressão proteica diferentes dos demais. São feitos testes de Wilcoxon, cujos resultados estão na Tabela A.45. Os grupos Controle e Controle Treinado são considerados iguais pelo teste e são, portanto, juntados. Com esse novo grupo foi comparado o grupo Câncer, e obteve-se que não existem diferenças significativas entre os dois, levando a uma nova reunião de grupos. Ao comparar o novo grupo com o Controle Treinado, o teste mostrou que o único grupo significativamente diferente dos demais é o Controle Treinado.

- **Proteína AKT total com stripping**

Observa-se no Gráfico B.37 que os grupos Controle, Controle e Câncer Treinado apresentam expressão proteica semelhante. Já o grupo Câncer Treinado se diferencia dos demais por apresentar valores mais baixos.

Fazendo o teste de Kruskal-Wallis (Tabela A.46), conclui-se que existe pelo menos um grupo significativamente diferente dos demais. Para averiguar quais são essas diferenças, foram realizados testes de Wilcoxon (Tabela A.47). Os grupos Controle e Controle Treinado foram considerados iguais pelo teste e são, portanto, agrupados. Esse novo grupo foi comparado com o Câncer, e obteve-se que não existem diferenças significativas entre os dois, levando a uma nova união. Ao comparar o novo grupo com o Controle Treinado, o teste mostrou que este é o único grupo significativamente diferente dos outros três.

6. CONCLUSÕES

O objetivo deste estudo é verificar os efeitos do treinamento de força na função e estrutura do músculo esquelético e sua participação no processo de síntese proteica em ratos com caquexia induzida pelo câncer.

Os resultados obtidos no teste de deambulação mostram que os ratos saudáveis obtiveram melhores resultados quando comparados aos ratos com câncer. Além disso, notou-se que há diferenças significativas entre os resultados dos grupos Câncer Treinado e Câncer (os ratos submetidos ao treinamento de força obtiveram maiores valores no teste), o que não ocorre nos grupos dos ratos saudáveis. Sendo assim, fica claro que o treinamento de força teve efeito positivo nos resultados dos animais do grupo Câncer Treinado quando comparados àqueles que só possuem o tumor.

Para as variáveis de teste de força e fadiga obteve-se que, quando existe diferença entre os quatro grupos experimentais, ela se dá devido ao câncer, e não ao treinamento. Portanto, animais saudáveis que passaram pelo treinamento de força apresentam resultados semelhantes aos saudáveis que não foram treinados, assim como acontece para ratos com câncer.

Essa conclusão é observada também quando foram analisados os dados da massa do músculo dos animais. Comparando os grupos, foi possível observar que os animais com câncer possuíam um valor bem menor de massa do músculo do que os saudáveis e que o treinamento de força não atenuou o quadro de caquexia dos animais com câncer.

Em relação à massa corporal dos animais no dia 14, o resultado obtido confirma que não existem diferenças entre os grupos, mesmo retirando a massa do tumor. Além disso, a massa corporal parece não ter relação com a quantidade de ração consumida.

Finalmente, para as variáveis de expressão proteica, o que chama a atenção são os números elevados obtidos pelo grupo Câncer, pois era esperado que ele tivesse síntese de proteínas menor comparado aos outros. Isso pode ser explicado pelo aumento da quantidade de aminoácidos livres em animais com câncer, interferindo no processo de síntese proteica. Além disso, o grupo Câncer Treinado apresentou

consistentemente valores menores que os outros grupos. Para os ratos saudáveis, o treino não alterou a expressão proteica.

Apêndice A – Tabelas

Tabela A.1 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados obtidos pelos grupos no teste de deambulação pré-inoculação do tumor

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,4036 |

Tabela A.2 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados obtidos pelos grupos no teste de deambulação pós-inoculação do tumor e quatorze dias de treino

| Teste | Valor p |
|----------------|-----------|
| Kruskal-Wallis | 0,0002596 |

Tabela A.3 – Teste de Wilcoxon comparando os resultados obtidos pelos grupos no teste de deambulação pós-inoculação do tumor e quatorze dias de treino de dois a dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|------------------------------------|----------|------------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,7106 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,1049 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,0001188 |
| (Controle v Controle T) - Câncer T | Wilcoxon | 0,00007505 |

Tabela A.4 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 0 segundo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,4873 |

Tabela A.5 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 0 segundo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,4372 |

Tabela A.6 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 150 segundo sem o rato 19

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,01714 |

Tabela A.7 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 150 segundos sem o rato 19 de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|----------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,1807 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,9591 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,002659 |

Tabela A.8 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 150 segundos

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,08162 |

Tabela A.9 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 150 segundos de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|-----------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,6544 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,713 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,0000095 |

Tabela A.10 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 240 segundos sem o rato 30

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,01868 |

Tabela A.11 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 240 segundos sem o rato 30 de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|----------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,9015 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,1642 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,004867 |

Tabela A.12 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de fadiga para o tempo 240 segundos

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,7066 |

Tabela A.13 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a massa do músculo EDL de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|-----------|
| Kruskal-Wallis | 0,0000164 |

Tabela A.14 – Testes de Wilcoxon comparando a massa do músculo EDL de cada grupo de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,4967 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 1,0 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,0 |

Tabela A.15 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a massa do músculo Sóleo de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|----------|
| Kruskal-Wallis | 0,002206 |

Tabela A.16 – Testes de Wilcoxon comparando a massa do músculo Sóleo de cada grupo de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|------------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,8421 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,6454 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,00007427 |

Tabela A.17 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a massa do músculo Plantar de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|------------|
| Kruskal-Wallis | 0,00004407 |

Tabela A.18 – Testes de Wilcoxon comparando a massa do músculo Plantar de cada grupo de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,6038 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,3282 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,0 |

Tabela A.19 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína 4E-BP1 total sem stripping de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,131 |

Tabela A.20 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína 4E-BP1 total sem stripping de cada grupo de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,8048 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,2086 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,4003 |
| (Controle v Controle T v Câncer) - Câncer T | Wilcoxon | 0,02713 |

Tabela A.21 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína P70s6 Kinase de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,05732 |

Tabela A.22 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína P70s6 Kinase de cada grupo de dois em dois

| Comparações | Teste | Valor p |
|------------------------------------|----------|---------|
| Controle - Controle T | Wilcoxon | 0,673 |
| Câncer - Câncer T | Wilcoxon | 0,09272 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,1069 |
| (Controle v Controle T) - Câncer T | Wilcoxon | 0,01895 |

Tabela A.23 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a massa corporal no dia 14 dos animais de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,6776 |

Tabela A.24 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a massa corporal (retirando a massa do tumor) dos animais no dia 14 de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,1696 |

Tabela A.25 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 1hz sem o rato 9

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,00795 |

Tabela A.26 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 1hz sem o rato 9

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|----------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,7191 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,3994 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,001238 |

Tabela A.27 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 1hz

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,08651 |

Tabela A.28 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 1hz

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,2593 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,6726 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,02732 |

Tabela A.29 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 50hz sem o rato 36

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,09801 |

Tabela A.30 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 50hz sem o rato 36

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,02503 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,7789 |
| (Câncer v Câncer T) - Controle | Wilcoxon | 0,259 |
| (Câncer v Câncer T v Controle) – Controle T | Wilcoxon | 0,03021 |

Tabela A.31 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 50hz

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,00659 |

Tabela A.32 – Testes de Wilcoxon comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 50hz

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,01508 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,916 |
| (Câncer v Câncer T) – Controle T | Wilcoxon | 0,688 |
| (Câncer v Câncer T v Controle T) - Controle | Wilcoxon | 0,00054 |

Tabela A.33 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TPT que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 100hz sem o rato 28

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,1825 |

Tabela A.34 – Teste de Kruskal-Wallis comparando os resultados da variável TR50 que foram obtidos pelos grupos no teste de força para a frequência 100hz

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,5665 |

Tabela A.35 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína Beta Actina de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,3168 |

Tabela A.36 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína 4E-BP1 phospo thr 70 de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,1295 |

Tabela A.37 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína 4E-BP1 phospo thr 70 de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,6965 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,06496 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,1961 |
| (Controle v Controle T v Câncer) – Câncer T | Wilcoxon | 0,03854 |

Tabela A.38 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína 4E-BP1 total com stripping de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,00338 |

Tabela A.39 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína 4E-BP1 total com stripping de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|------------------------------------|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,8286 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,00031 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,00512 |
| (Controle v Controle T) – Câncer T | Wilcoxon | 0,05397 |

Tabela A.40 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína P706k total de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,0136 |

Tabela A.41 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína P706k total de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,4598 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,1605 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,00306 |

Tabela A.42 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína Mtor2248 de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,03458 |

Tabela A.43 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína Mtor2248 de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 1,0 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,5054 |
| (Controle v Controle T) - (Câncer v Câncer T) | Wilcoxon | 0,00708 |

Tabela A.44 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína AKT total sem stripping de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,1414 |

Tabela A.45 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína AKT total sem stripping de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,4598 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,04988 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,5308 |
| (Controle v Controle T v Câncer) – Câncer T | Wilcoxon | 0,03103 |

Tabela A.46 – Teste de Kruskal-Wallis comparando a expressão da proteína AKT total com stripping de cada grupo

| Teste | Valor p |
|----------------|---------|
| Kruskal-Wallis | 0,01751 |

Tabela A.47 – Testes de Wilcoxon comparando a expressão da proteína AKT total com stripping de cada grupo

| Comparações | Teste | Valor p |
|---|----------|---------|
| Controle – Controle T | Wilcoxon | 0,8286 |
| Câncer – Câncer T | Wilcoxon | 0,02813 |
| (Controle v Controle T) - Câncer | Wilcoxon | 0,935 |
| (Controle v Controle T v Câncer) – Câncer T | Wilcoxon | 0,00081 |

Apêndice B – Gráficos

Gráfico B.1 – Resultados do Teste de Deambulação antes da inoculação do tumor e treinamento de força

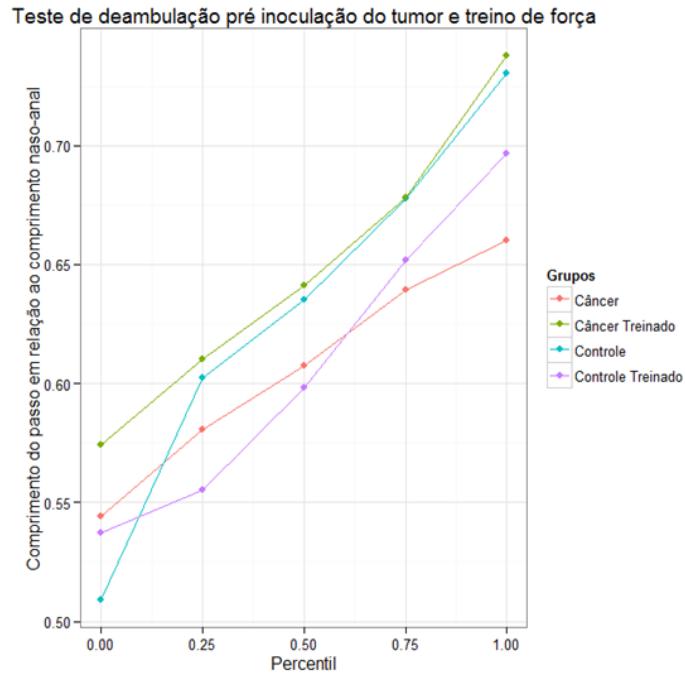


Gráfico B.2 – Resultados do Teste de Deambulação após a inoculação do tumor e quatorze dias de treinamento de força

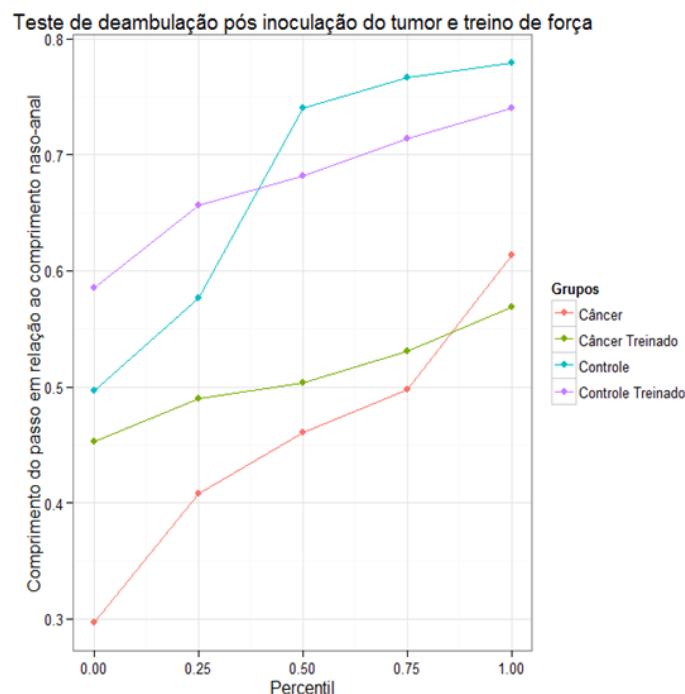


Gráfico B.3 – Massa corporal do rato em relação ao consumo médio de ração por grupo a partir do segundo dia de treinamento de força

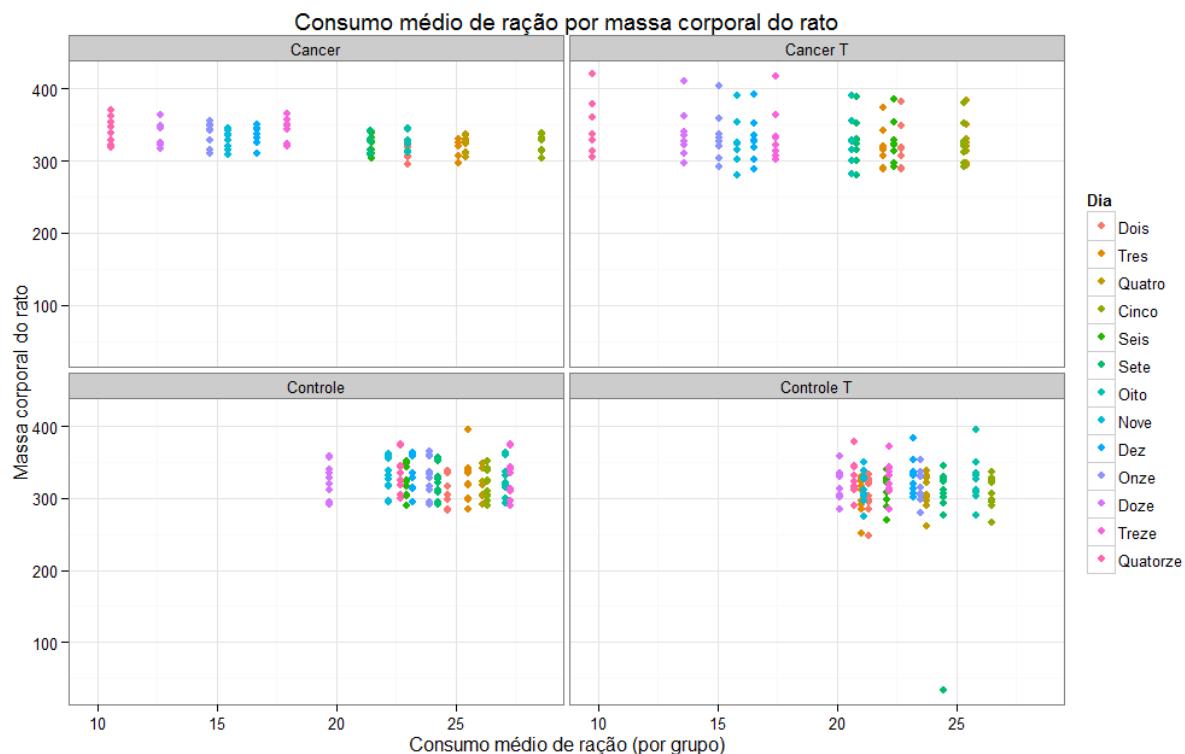


Gráfico B.4 – Valores da variável TPT de fadiga para tempo 0 segundo e valor da mediana de cada grupo

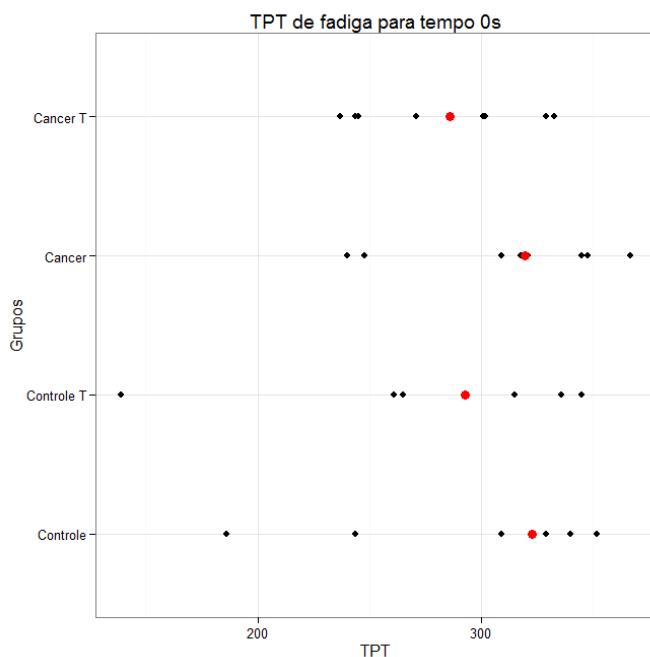


Gráfico B.5 – Valores da variável TR50 de fadiga para tempo 0 segundo e valor da mediana de cada grupo

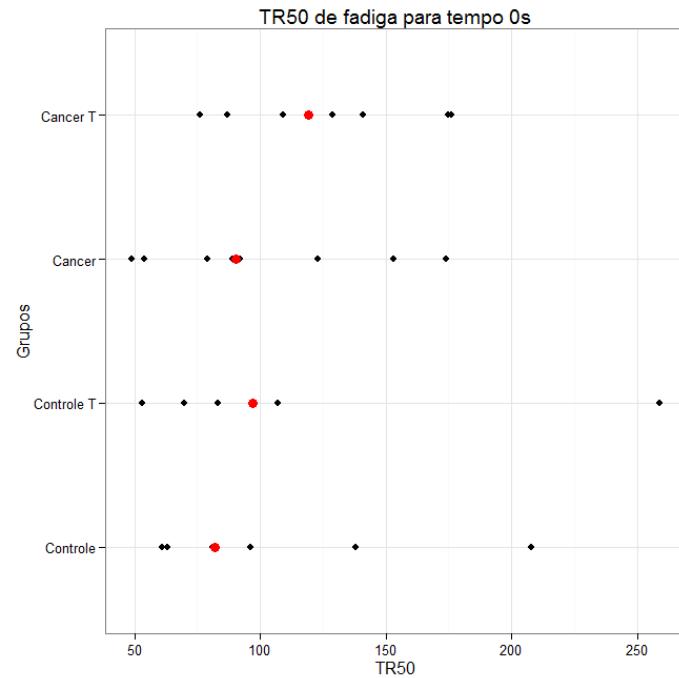


Gráfico B.6 – Valores da variável TPT de fadiga para tempo 150 segundos e valor da mediana de cada grupo

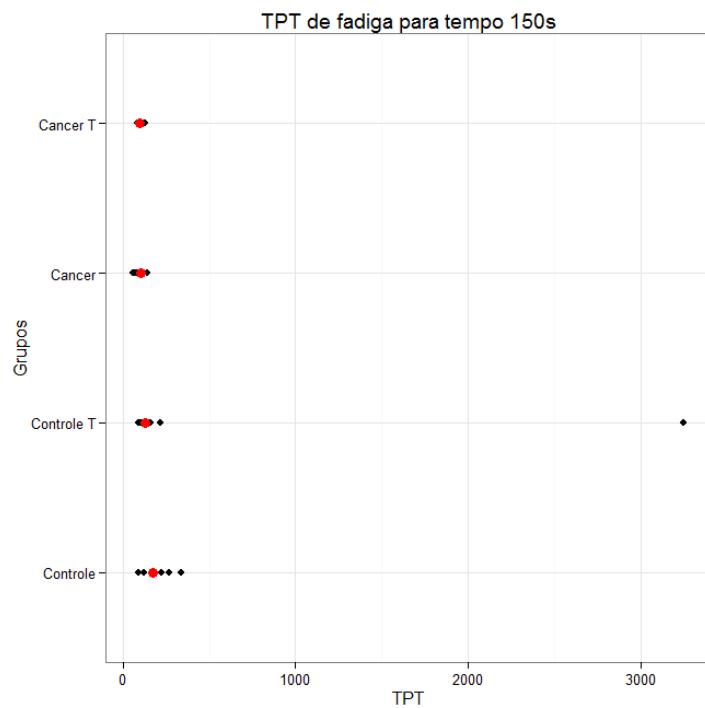


Gráfico B.7 – Valores da variável TPT de fadiga para tempo 150 segundos e valor da mediana de cada grupo sem o rato 19

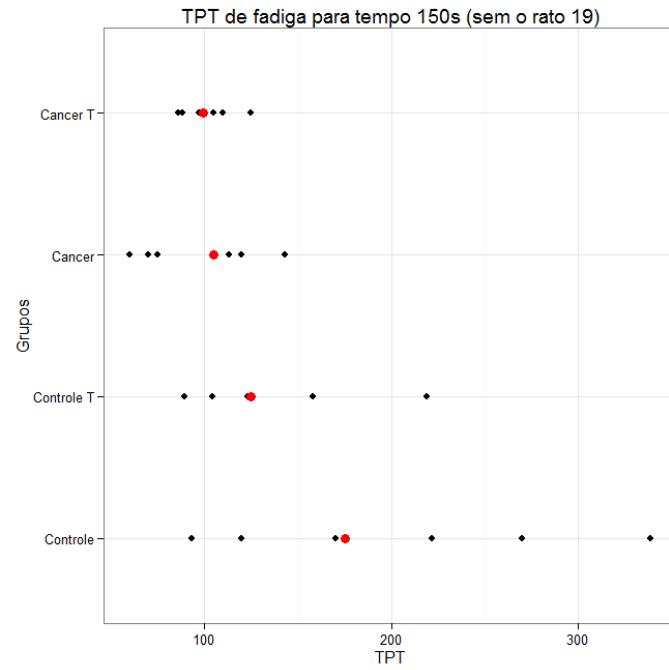


Gráfico B.8 – Valores da variável TR50 de fadiga para tempo 150 segundos e valor da mediana de cada grupo

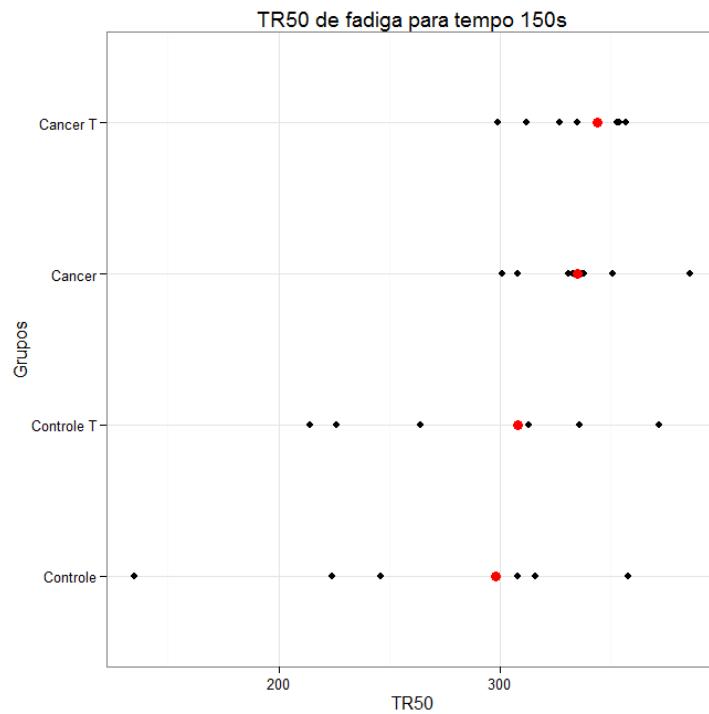


Gráfico B.9 – Valores da variável TPT de fadiga para tempo 240 segundos e valor da mediana de cada grupo

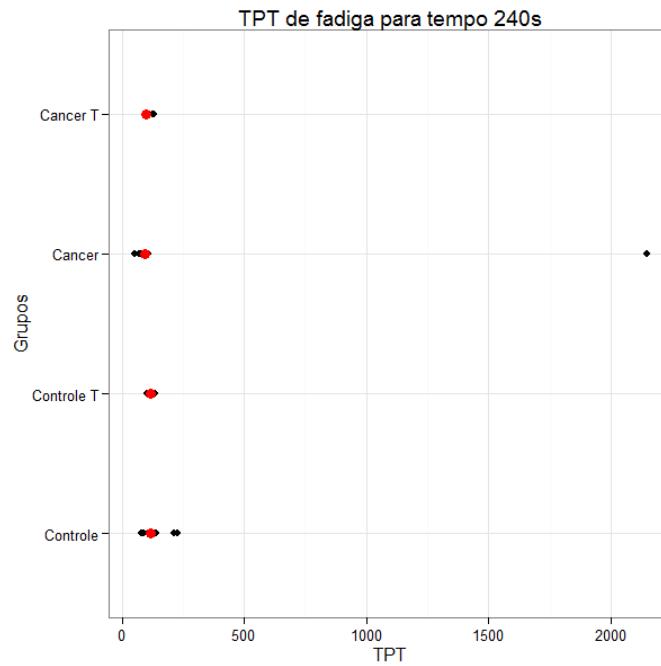


Gráfico B.10 – Valores da variável TPT de fadiga para tempo 240 segundos e valor da mediana de cada grupo sem o rato 30

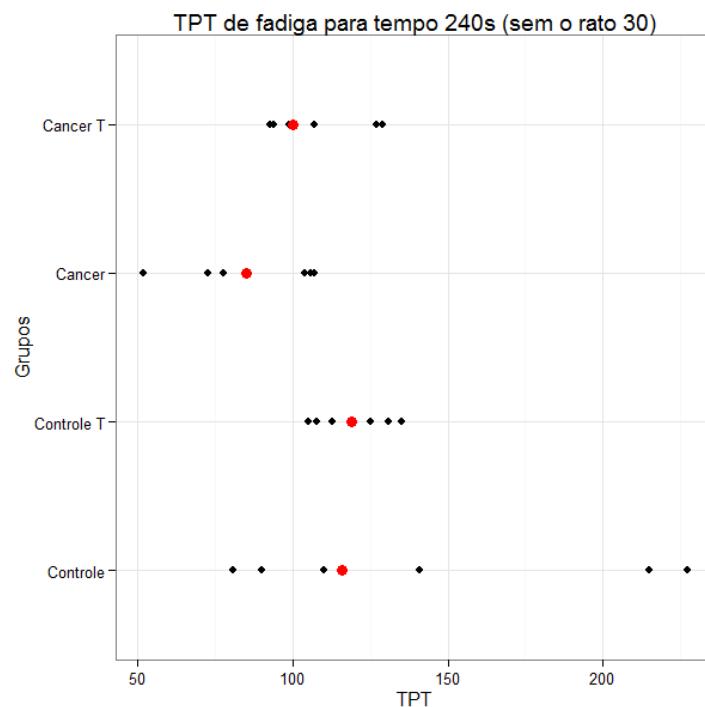


Gráfico B.11 – Valores da variável TR50 de fadiga para tempo 240 segundos e valor da mediana de cada grupo

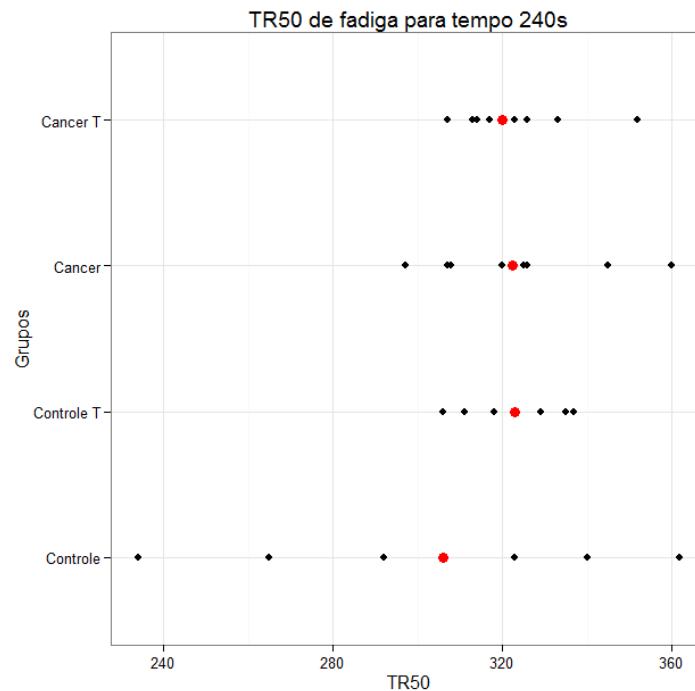


Gráfico B.12 – Massa do músculo EDL corrigida pelo comprimento da tíbia do animal

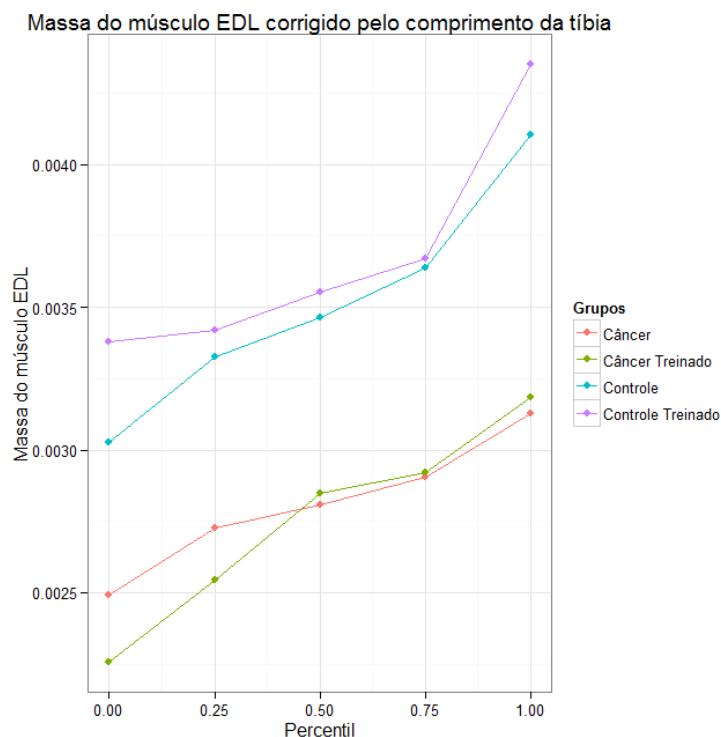


Gráfico B.13 – Massa do músculo Sóleo corrigida pelo comprimento da tíbia do animal

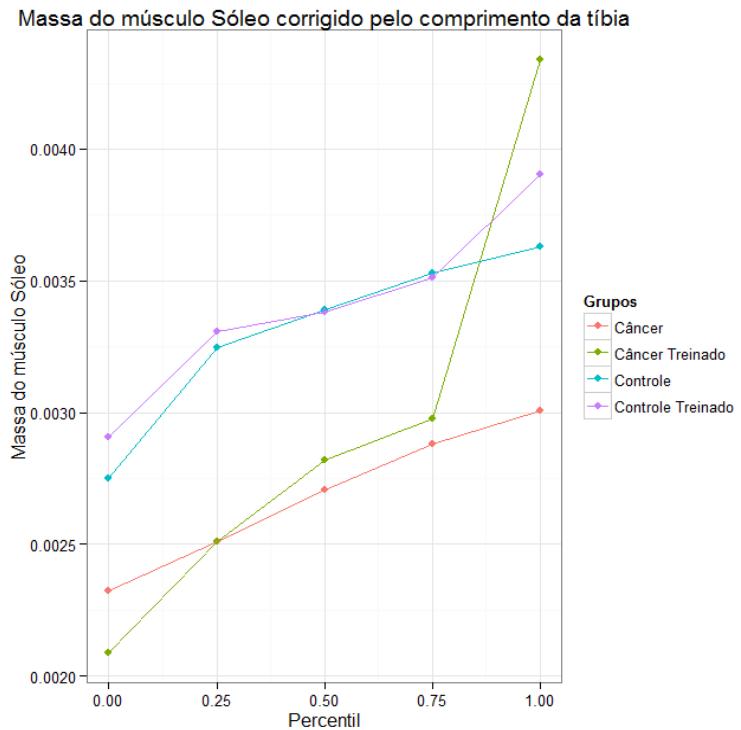


Gráfico B.14 – Massa do músculo Sóleo corrigida pelo comprimento da tíbia do animal

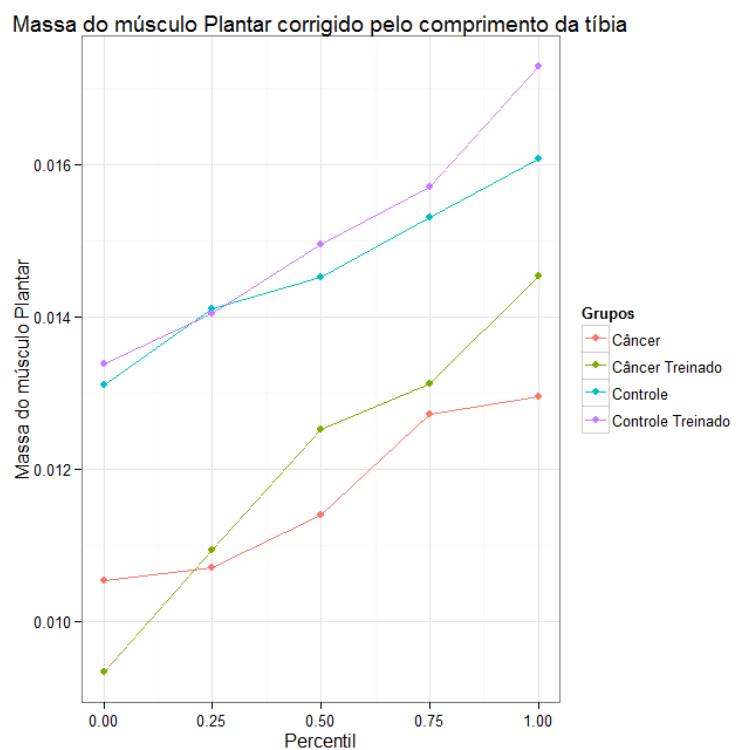


Gráfico B.15– Expressão da proteína 4E-BP1 total sem stripping

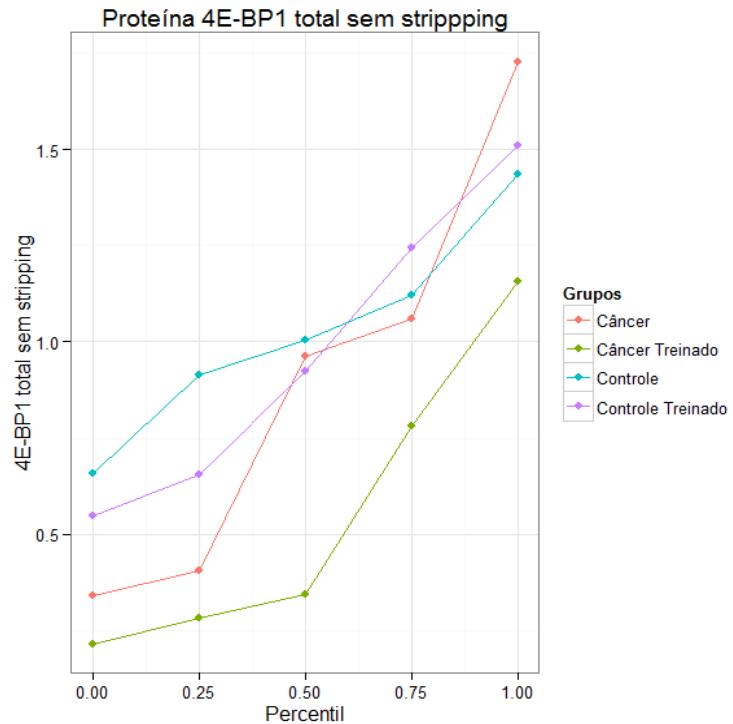


Gráfico B.16– Expressão da proteína P70s6 Kinase

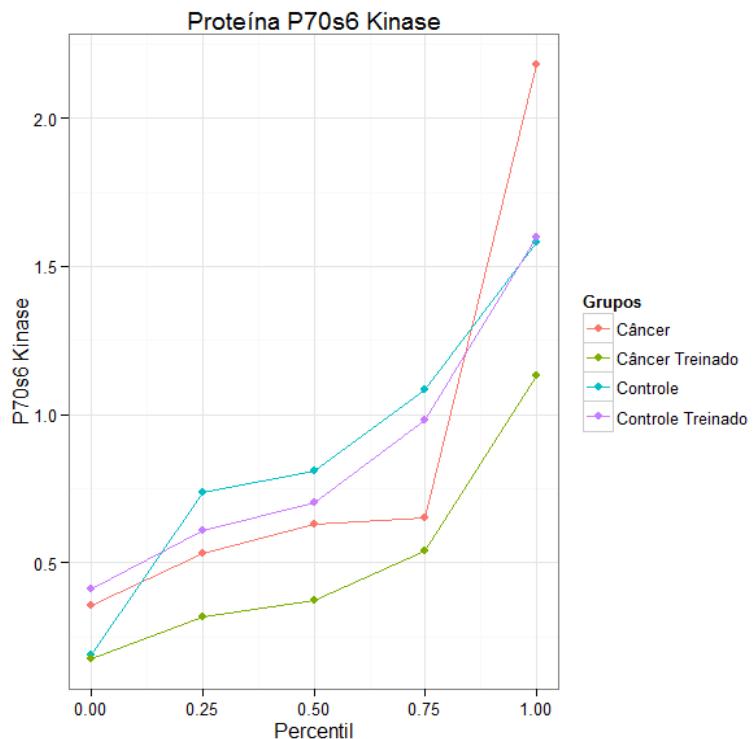


Gráfico B.17– Evolução do consumo médio de ração por rato ao longo de 15 dias, por grupo e por caixa



Gráfico B.18– Evolução do consumo médio de ração por rato ao longo de 13 dias, por caixa

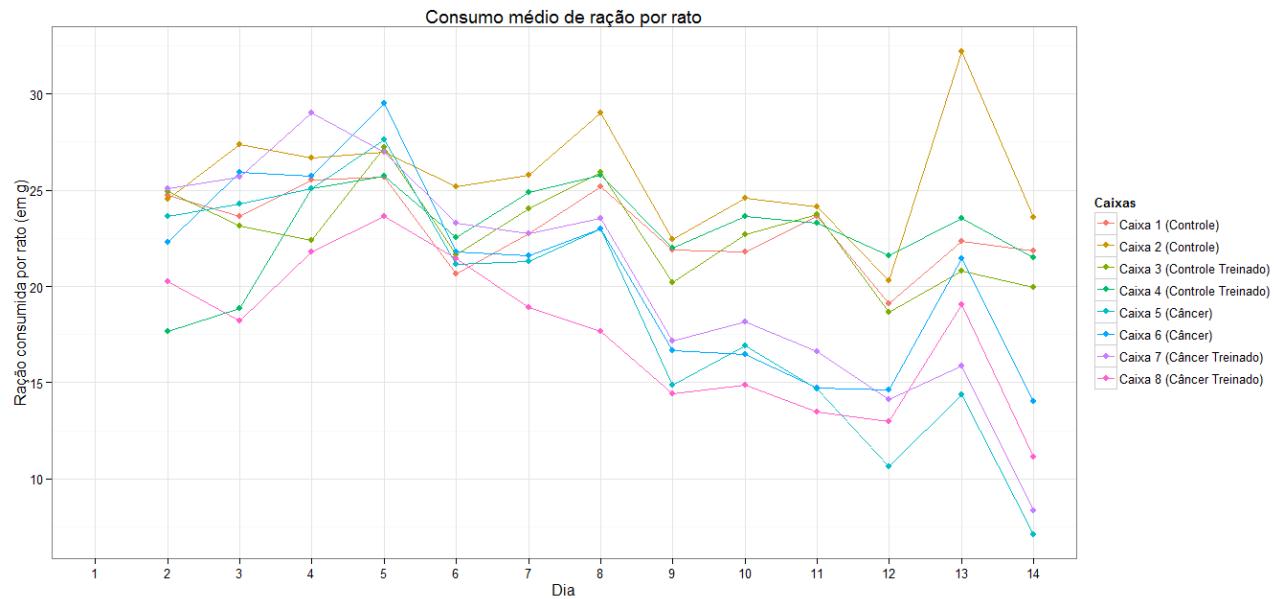


Gráfico B.19– Perfis medianos para massa corporal dos ratos ao longo de 15 dias, por grupo

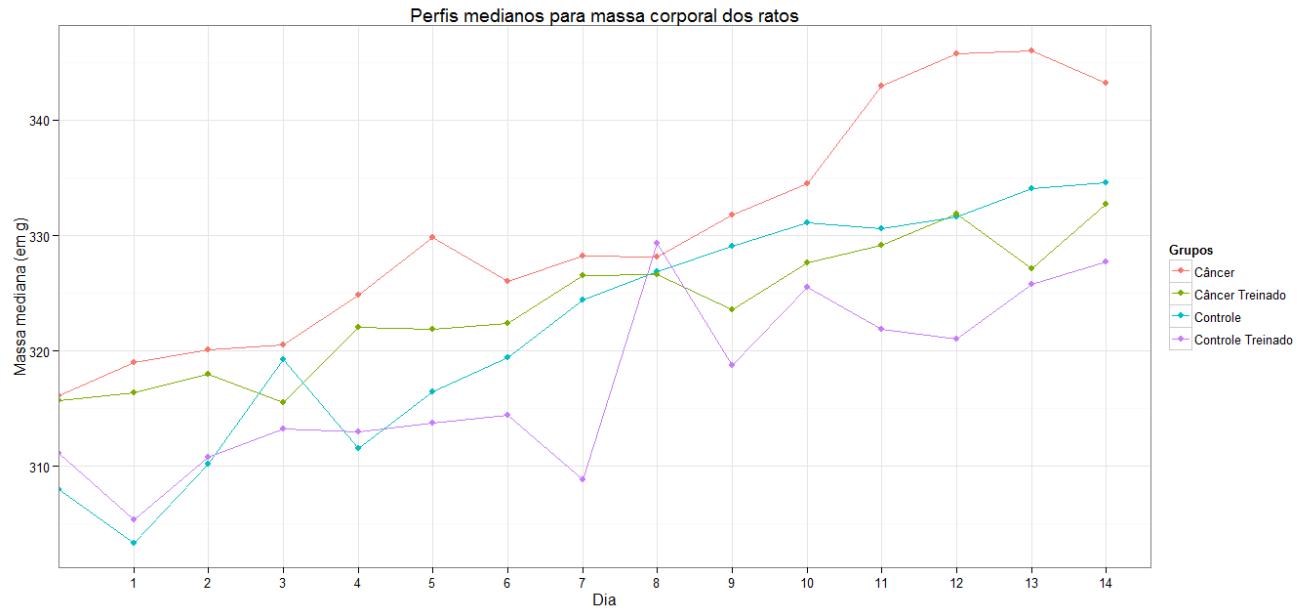


Gráfico B.20– Valores da massa corporal de cada animal e valores das medianas de cada grupo no dia 14

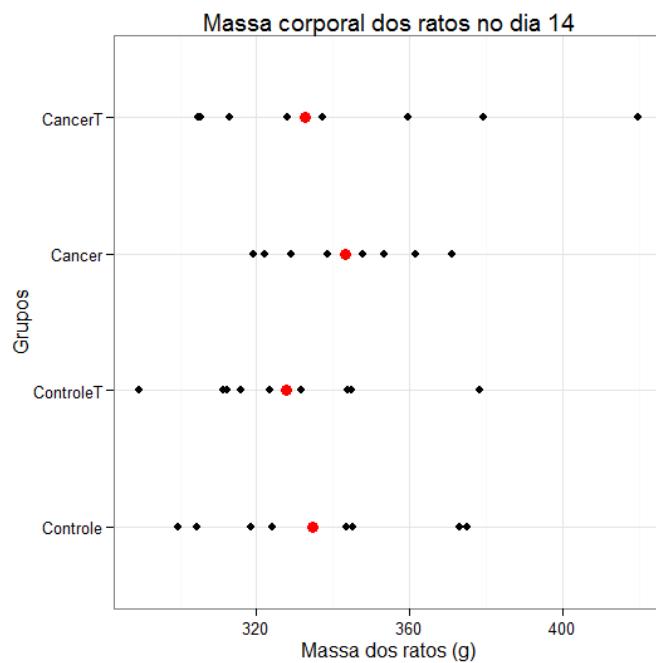


Gráfico B.21- Valores da massa corporal de cada animal retirando a massa do tumor e valores das medianas de cada grupo no dia 14

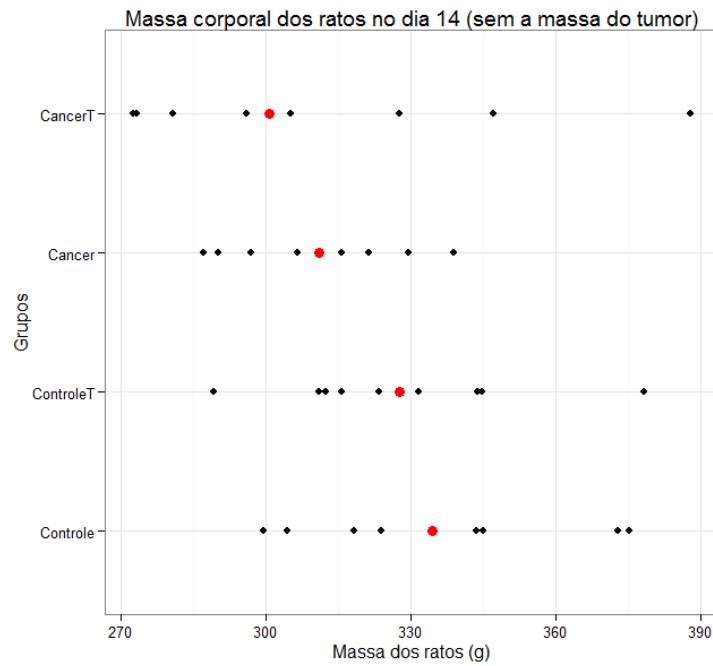


Gráfico B.22- Valores da variável TPT de força para frequência 1hz e valor da mediana de cada grupo

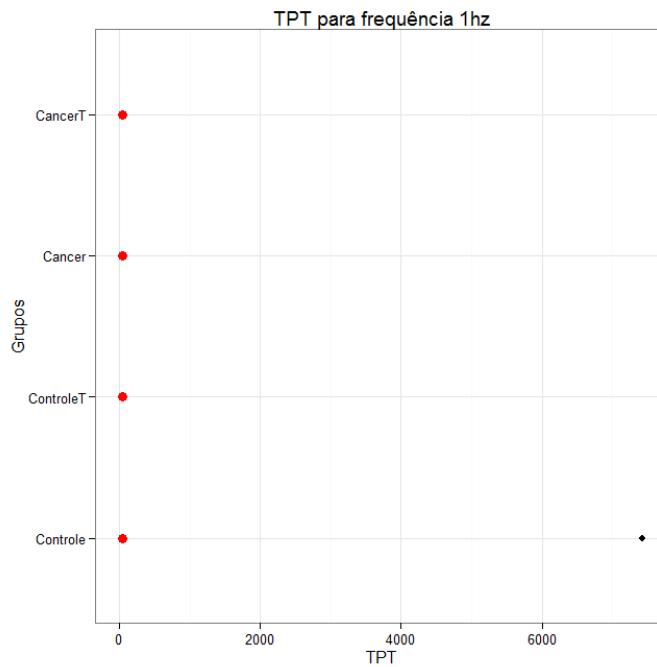


Gráfico B.23- Valores da variável TPT de força para frequência 1hz e valor da mediana de cada grupo sem o rato 9

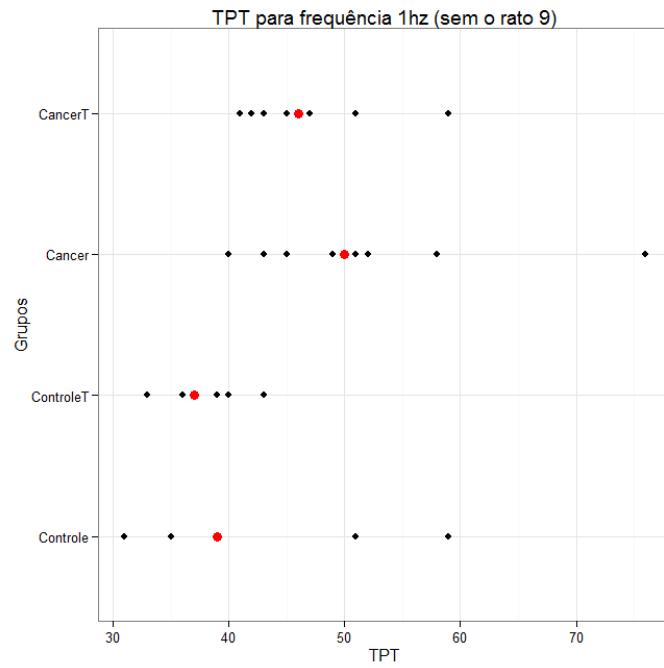


Gráfico B.24- Valores da variável TR50 de força para frequência 1hz e valor da mediana de cada grupo

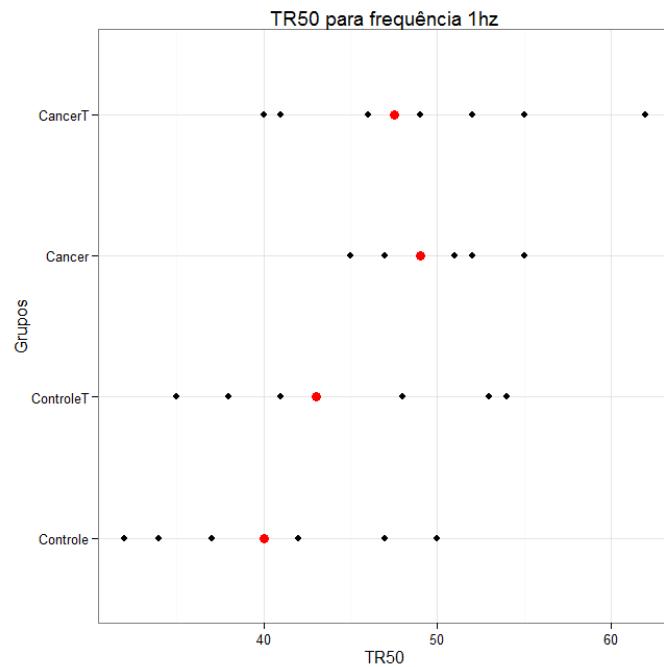


Gráfico B.25- Valores da variável TPT de força para frequência 50hz e valor da mediana de cada grupo

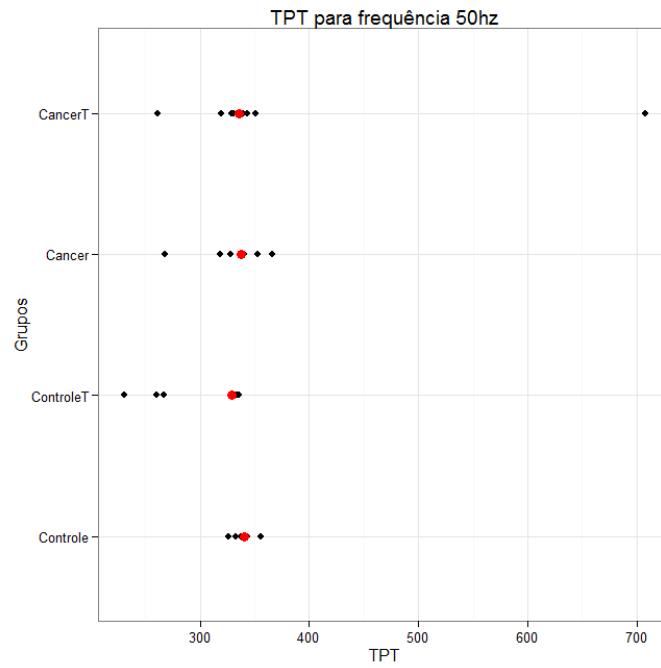


Gráfico B.26- Valores da variável TPT de força para frequência 50hz e valor da mediana de cada grupo sem o rato 36

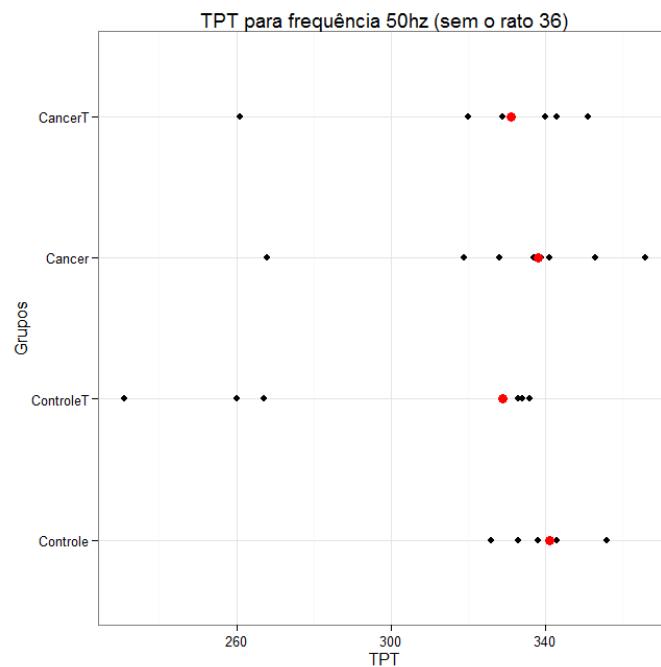


Gráfico B.27- Valores da variável TR50 de força para frequência 50hz e valor da mediana de cada grupo

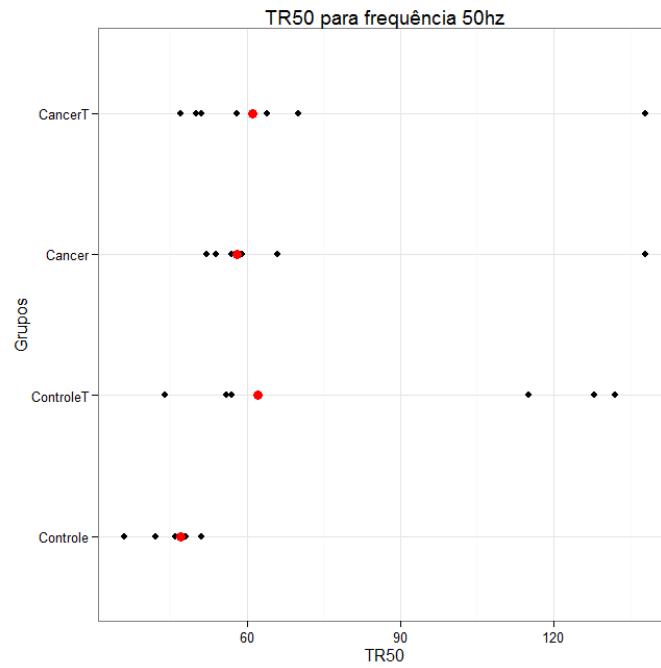


Gráfico B.28- Valores da variável TPT de força para frequência 100hz e valor da mediana de cada grupo

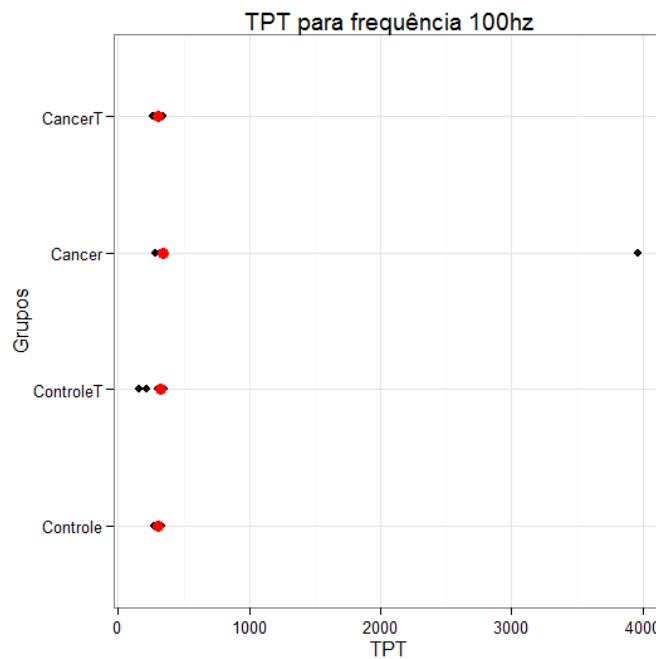


Gráfico B.29- Valores da variável TPT de força para frequência 100hz e valor da mediana de cada grupo sem o rato 28

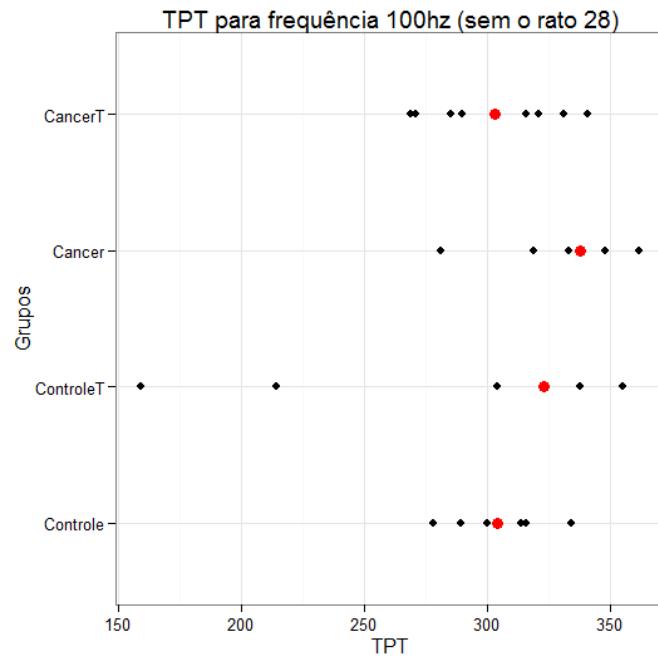


Gráfico B.30- Valores da variável TR50 de força para frequência 100hz e valor da mediana de cada grupo

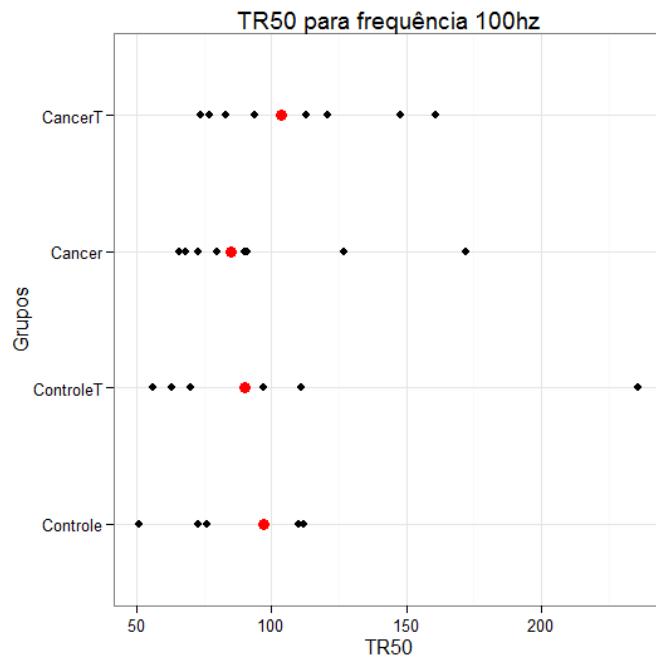


Gráfico B.31– Expressão da proteína Beta Actina

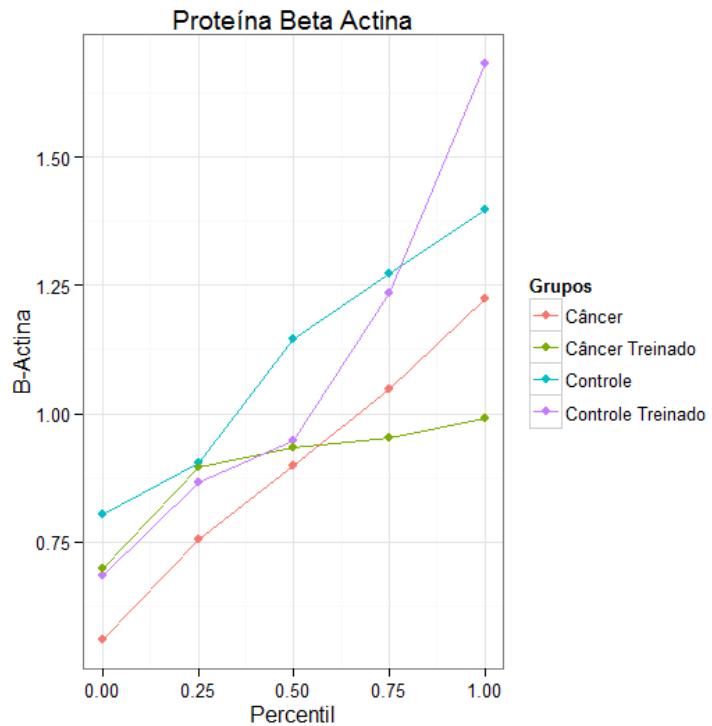


Gráfico B.32– Expressão da proteína 4E-BP1 phospo thr 70

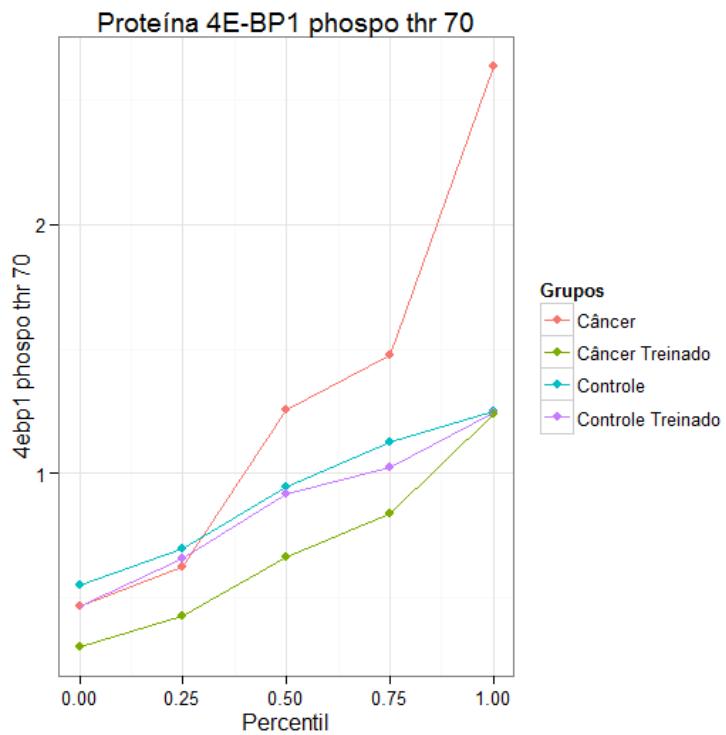


Gráfico B.33– Expressão da proteína 4E-BP1 total com stripping

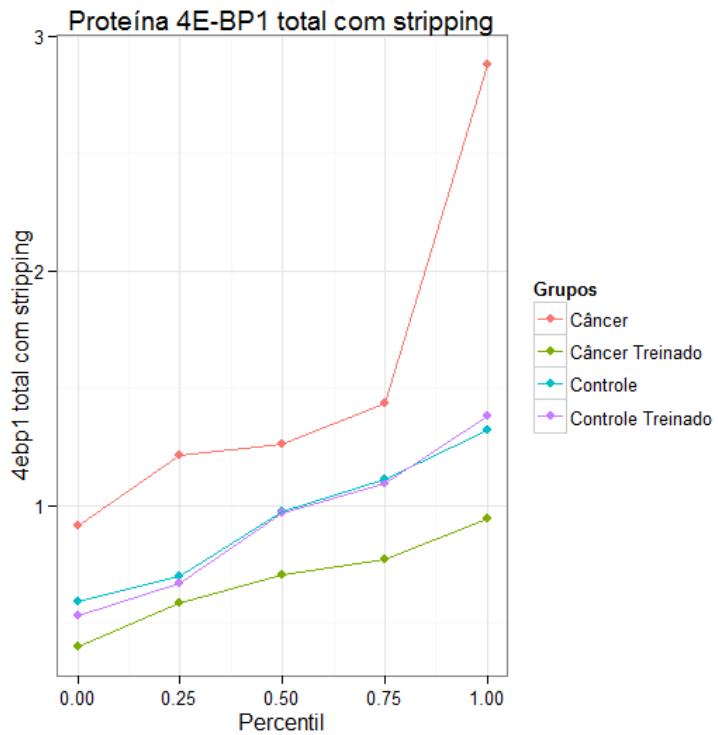


Gráfico B.34– Expressão da proteína P706k total

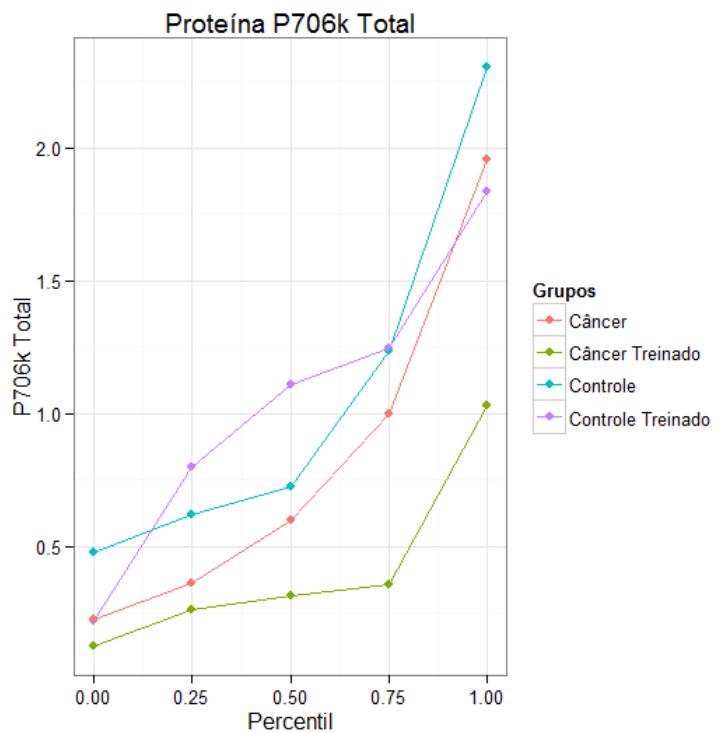


Gráfico B.35– Expressão da proteína Mtor2248

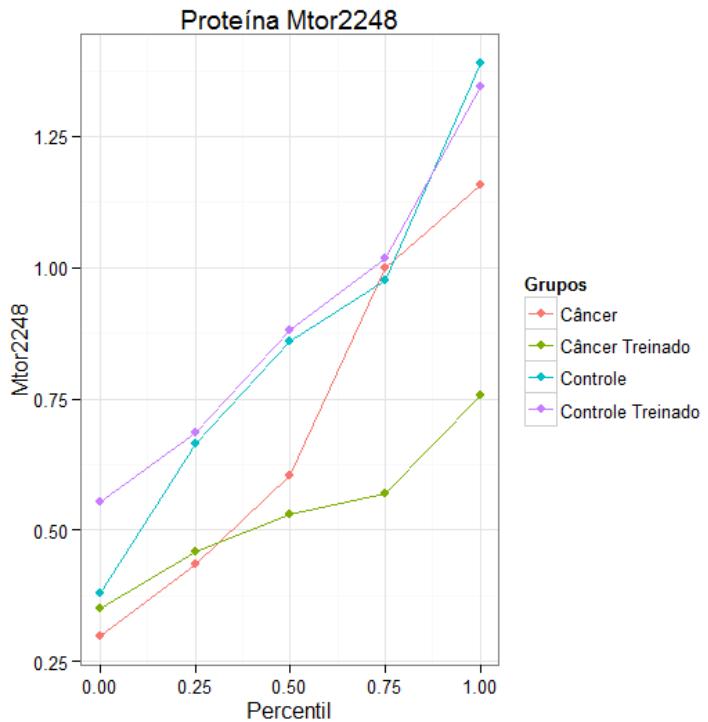


Gráfico B.36– Expressão da proteína AKT total sem stripping

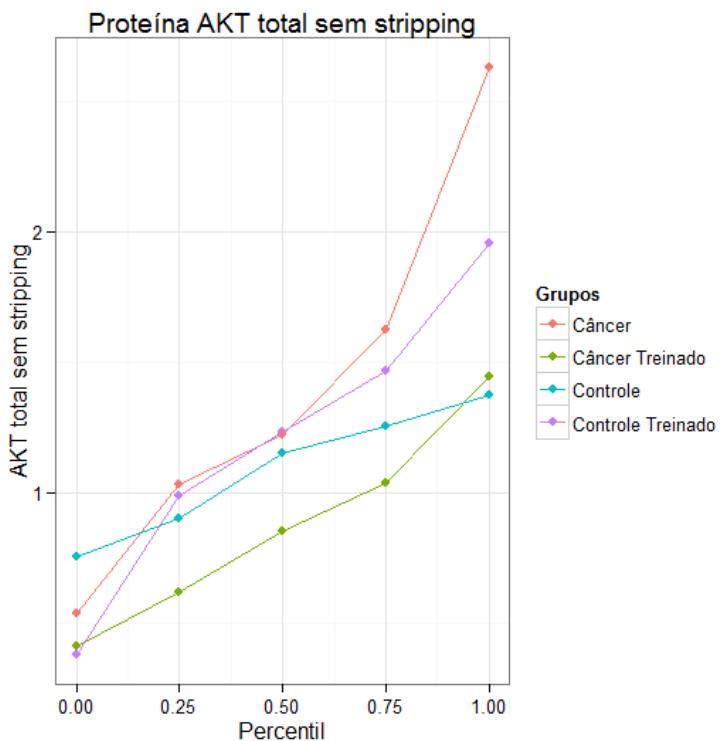


Gráfico B.37– Expressão da proteína AKT total com stripping

