



**Eliana Cristina Martins Miranda**

**O impacto do evento competitivo após o  
transplante de células-tronco hematopoiéticas:  
comparação entre os métodos de incidência  
cumulativa e Kaplan-Meier**

**Campinas**

**2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Eliana Cristina Martins Miranda

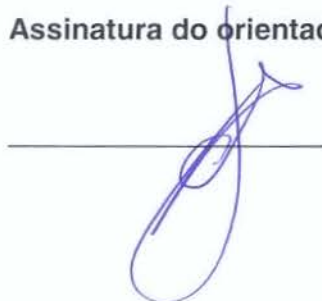
**O impacto do evento competitivo após o  
transplante de células-tronco hematopoiéticas:  
comparação entre os métodos de incidência  
cumulativa e Kaplan-Meier**

Orientador: Carmino Antonio De Souza

*Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutora em Clínica Médica, na área de concentração: "Clínica Médica".*

Este exemplar corresponde a versão final da tese defendida pela aluna Eliana Cristina Martins Miranda e orientada pelo Prof. Dr. Carmino Antonio De Souza.

Assinatura do orientador



Campinas  
2013

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M672i Miranda, Eliana Cristina Martins, 1965-  
O impacto do evento competitivo após o transplante de células-tronco hematopoiéticas : comparação entre os métodos de incidência cumulativa e Kaplan-Meier / Eliana Cristina Martins Miranda. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Carmino Antonio De Souza.  
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Transplante de células-tronco hematopoiéticas. 2. Doença enxerto-hospedeiro. 3. Ligação competitiva. 4. Métodos estatísticos. I. Souza, Carmino Antonio de, 1951-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** The impact of a competitive event after hematopoietic stem cell transplantation : comparison between cumulative incidence and Kaplan-Meier methods

**Palavras-chave em inglês:**

Hematopoietic stem cell transplantation  
Graft vs host disease  
Hematopoietic stem cell transplantation  
Binding, Competitive  
Statistical methods

**Área de concentração:** Clínica Médica

**Titulação:** Doutora em Clínica Médica

**Banca examinadora:**

Carmino Antonio De Souza [Orientador]  
Erich Vinicius de Paula  
Margareth Castro Ozelo  
Carlos Sérgio Chiattoni  
Belinda Pinto Simões

**Data de defesa:** 19-12-2013

**Programa de Pós-Graduação:** Clínica Médica

---

## BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

ELIANA CRISTINA MARTINS MIRANDA

---

---

ORIENTADOR: PROF. DR. CARMINO ANTONIO DE SOUZA

---

---

### MEMBROS:

1. PROF. DR. CARMINO ANTONIO DE SOUZA

2. PROF. DR. ERICH VINICIUS DE PAULA

3. PROF. DR. MARGARETH CASTRO OZELO

4. PROF. DR. CARLOS SÉRGIO CHIATTONE

5. PROF. DR. BELINDA PINTO SIMÕES

---

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas.

---

Data: 19 de dezembro de 2013

---



## ***Agradecimentos***

---

Ao meu orientador, **Prof. Carmino Antonio De Souza**, que torna possível o crescimento de quem acena o desejo de aprender e a disposição para trabalhar, indiscriminadamente.

À **todos os membros da banca**, que se dispuseram a contribuir para que a tese resultasse em um texto acessível e viável aos futuros leitores.

À **equipe de transplante do Hemocentro**, especialmente, **Dr. Afonso Vigorito, Dr. Francisco Aranha, Dr. Marcos Colella**, que no convívio diário, me ensinam e compartilham o conhecimento específico da área, e sem este o estudo não seria possível.

À hematologistas especiais, como: **Dr<sup>a</sup> Irene Lorand-Metze, Dr<sup>a</sup> Gislaine Oliveira-Duarte, Dr<sup>a</sup> Katia Pagnano, Dr<sup>a</sup> Marcia Delamain**, sempre generosas e disponíveis.

À pesquisadores distantes e presentes no apoio e amadurecimento do conhecimento, **Dr<sup>a</sup>. Mary Flowers** (Fred Hutchinson Cancer Research Center), **Dr. Massimo Federico e Dr. Stefano Luminari** (Università di Modena e Reggio Emilia).

À companheiras e companheiros: **Dr<sup>a</sup> Maria Elvira P Correa, Clarissa De Souza, Vagner Duarte, Fernanda Cereco, Márcia Guilherme, Maria Helena Oliveira, Nicete Romano, Soraya Peres, Thays Cavalcante, Thaysa Alvim, Wilson Estevam**, e tantos outros, que facilitam e iluminam o nosso dia-a-dia.

À **meus meninos: Lucas, Filippe e Mi**, que me estimulam, ensinam, desafiam e tornam a felicidade real e não um sonho a ser alcançado!



“Existem apenas duas maneiras de ver a vida.

Uma é pensar que não existem milagres  
e a outra é acreditar que tudo é um milagre”.

*Albert Einstein, 1879-1955*



## **Resumo**

---

O estudo analisa duas metodologias que estão sendo usadas para estimar a probabilidade de eventos. Um método é a inversão do Kaplan-Meier (1-KM), o qual não considera eventos competitivos, e o outro método é a função da incidência cumulativa (FIC). O estudo contemplou a definição do conceito de risco competitivo e a aplicação dos métodos citados em um conjunto de dados de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). Os critérios de inclusão foram pacientes consecutivos transplantados no período de Janeiro de 1994 a Dezembro de 2010, com diagnóstico de leucemia aguda (LA) ou leucemia mieloide crônica (LMC). O evento de interesse foi a doença do enxerto contra o hospedeiro (DeCH) crônica, enquanto os eventos competitivos foram: recaída e morte prévia a DeCH crônica. O resultado após a aplicação do método 1-KM para o grupo de pacientes com LA foi de 52% e estratificado pelo tipo de enxerto foi 44% para medula óssea (MO) e 77% para sangue periférico (SP)  $p=0.003$ . Quando aplicado o método FIC a probabilidade geral foi de 45% e por tipo de enxerto foi 17% para MO e 33% para SP,  $p=0.00002$ . No grupo de pacientes diagnosticados com LMC, usando a mesma racional os resultados foram similares. Não há comparações entre os métodos estatísticos, principalmente porque o pressuposto de se considerar o evento competitivo é aplicado somente na metodologia FIC. A fonte de células SP cotejada com fonte de células MO conduzem a uma incidência cumulativa maior de DeCH, independente da doença de base. Os resultados apresentaram, na grande maioria, diferenças grandes entre os testes, indicando a importância de se averiguar os detalhes no momento da aplicação.

.

**Palavras-chave:** Transplante de células-tronco hematopoiéticas, Doença Enxerto-Hospedeiro, ligação competitiva, métodos estatísticos.



## **Abstract**

---

This study presents two methodologies that have been used to estimate the probability of events. One method is the Kaplan-Meier inversion (1-KM), which no consider the competitive events, and another one is the cumulative incidence function (CIF). The study showed the definition of competitive risk concepts and its application in the database of patients submitted to the hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Inclusion criteria were consecutive transplanted patients in the period between January 1994 to December 2010, with acute leukemia (AL) or chronic myeloid leukemia (CML). The interest event was chronic graft versus host disease (GVHD), insofar, competitive events were relapse or early death previous to chronic GVHD. The results after 1-KM application in the AL group was 52% and stratified by source of graft was 44% in bone marrow (BM) and 77% in peripheral blood (PB) with  $p=0.003$ . When CIF test applied the results was 45% and by source of graft was 17% in BM and 33% in PB,  $p= 0.00002$ . In the CML group the results were similar. There is no comparison between the statistical tests, mainly because their assumptions are not the same. PB as source of graft induces a higher incidence of chronic GVHD, independent of disease. All results presented, in the mayor, huge differences among the tests, indicating the importance to check the details at time of application.

**Keywords:** Hematopoietic stem cell transplantation, Graft-versus-Host Disease, binding, competitive, statistical methods.



## ***Lista de Abreviaturas***

---

|               |                                                              |
|---------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>CMV=</b>   | Citomegalovírus                                              |
| <b>DeCH=</b>  | Doença do enxerto contra hospedeiro                          |
| <b>FC=</b>    | Fase crônica                                                 |
| <b>FIC=</b>   | Função de incidência cumulativa                              |
| <b>HLA=</b>   | Antígenos leucocitários humanos                              |
| <b>ITC=</b>   | Irradiação total do corpo                                    |
| <b>1-KM=</b>  | one minus Kaplan-Meier (inversão do Kaplan-Meier)            |
| <b>K-M=</b>   | Kaplan-Meier                                                 |
| <b>LA=</b>    | Leucemias Aguda                                              |
| <b>LH=</b>    | Linfoma Hodgkin                                              |
| <b>LLA=</b>   | Leucemia Linfóide Aguda                                      |
| <b>LMA=</b>   | Leucemia Mieloide Aguda                                      |
| <b>LMC=</b>   | Leucemia Mieloide Crônica                                    |
| <b>LNH=</b>   | Linfoma não Hodgkin                                          |
| <b>MO=</b>    | Medula óssea                                                 |
| <b>RBHH=</b>  | Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia              |
| <b>SG=</b>    | Sobrevida Global                                             |
| <b>SP=</b>    | Sangue periférico                                            |
| <b>SPSS=</b>  | Statistical Package Social Sciences (programa de computador) |
| <b>STATA=</b> | Statistics Data Analysis (programa de computador)            |
| <b>TCTH=</b>  | Transplante de células-tronco hematopoiéticas                |



## ***Lista de Figuras***

---

|                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1: Sobrevida Livre de Doença para pacientes com LH após 1a. linha terapêutica..... | 49 |
| Figura 2: Probabilidade de DeCH crônica em Leucemia Aguda aplicando teste 1-KM .....      | 71 |
| Figura 3: Probabilidade de DeCH crônica em Leucemia Aguda aplicando FIC.....              | 71 |
| Figura 4: DeCH crônica por tipo de enxerto / LA (1-KM).....                               | 72 |
| Figura 5: DeCH crônica por tipo de enxerto / LA (FIC) .....                               | 72 |
| Figura 6: Probabilidade de DeCH crônica em LMC aplicando teste 1-KM.....                  | 73 |
| Figura 7: Probabilidade de DeCH crônica em LMC aplicando teste FIC.....                   | 73 |
| Figura 8: DeCH crônica por tipo de enxerto / LMC (1-KM) .....                             | 74 |
| Figura 9: DeCH crônica por tipo de enxerto / LMC (FIC) .....                              | 74 |

## ***Lista de Tabelas***

---

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1: Cálculos de sobrevida dos pacientes com Linfoma Hodgkin.....    | 50 |
| Tabela 2: Exemplo de dados de alta hospitalar .....                       | 61 |
| Tabela 3: Características dos pacientes ao TCTH por tipo de leucemia..... | 65 |
| Tabela 4: Resultados obtidos após TCTH por tipo de leucemia.....          | 70 |



## **SUMÁRIO**

---

|                                                                 |           |
|-----------------------------------------------------------------|-----------|
| Resumo/abstract .....                                           | XI-XIII   |
| Lista de Abreviaturas .....                                     | XV        |
| Lista de Figuras .....                                          | XVII      |
| Lista de Tabelas .....                                          | XVII      |
| Sumário .....                                                   | XIX       |
| <b>1. Introdução .....</b>                                      | <b>21</b> |
| 1. Introdução .....                                             | 23        |
| <b>2. Materiais e Métodos .....</b>                             | <b>27</b> |
| 2. Materiais e métodos .....                                    | 29        |
| 2.1. Objetivos .....                                            | 29        |
| 2.2. Justificativa .....                                        | 29        |
| 2.3. Transplante de células-tronco hematopoiéticas .....        | 31        |
| 2.4. Doença do enxerto contra hospedeiro (DeCH) .....           | 35        |
| 2.5. As leucemias .....                                         | 40        |
| 2.6. Evento competitivo .....                                   | 41        |
| 2.7. Método do cálculo da sobrevida: Kaplan-Meier .....         | 43        |
| 2.7.1. O cálculo da estimação da sobrevida.....                 | 46        |
| 2.7.2. Problemas que podem afetar o cálculo da sobrevida .....  | 53        |
| 2.8. Função da Incidência cumulativa (FIC) .....                | 56        |
| 2.8.1. O cálculo da função da incidência cumulativa (FIC) ..... | 58        |
| 2.8.2. Problemas que podem afetar o cálculo da FIC .....        | 62        |

|                                                                                |            |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.9. Casuística .....                                                          | 62         |
| 2.9.1. Pacientes .....                                                         | 64         |
| <b>3. Resultados.....</b>                                                      | <b>67</b>  |
| <b>4. Discussão .....</b>                                                      | <b>77</b>  |
| <b>5. Conclusão .....</b>                                                      | <b>83</b>  |
| <b>6. Referência Bibliográfica .....</b>                                       | <b>87</b>  |
| <b>7. Anexos .....</b>                                                         | <b>101</b> |
| 7. Codificação da tabela do Excel .....                                        | 103        |
| 7.1. Codificação da causa de óbito, de acordo com os códigos do<br>CIBMTR..... | 105        |
| 7.2. Dados: TMO – Leucemias .....                                              | 107        |

# ***1.INTRODUÇÃO***



## 1. Introdução

A escolha da metodologia estatística na composição de um estudo de pesquisa sempre é um desafio e uma determinante para que seja produzido resultados confiáveis e transparentes. Existem múltiplas abordagens para se buscar o entendimento e a resposta de diferentes estudos. Na área de ciências médicas não é diferente, com o desenvolvimento dos sistemas de informação dos diversos centros de pesquisa, possibilitou-se o compartilhamento de métodos e estudos, e há ainda milhares de livros, textos, artigos que refletem e disseminam estes conhecimentos para que as boas práticas das pesquisas sejam uma constante na rotina do pesquisador.

Este trabalho recorta um dos tópicos, no estudo da área médica, que trata da análise e entendimento da sobrevida dos pacientes, realizando uma análise entre métodos e o uso adequado de alguns fatores incontroláveis que envolvem suas metodologias.

Esta metodologia não é aplicada exclusivamente na área de ciências médicas, mas igualmente nas ciências sociais e inclusive nas engenharias (Allison, 1984). Como qualquer análise estatística, os desafios que envolvem os estudos são muitos, contudo, na área da saúde os desfechos clínicos são, muitas vezes, inesperados e múltiplos aos mesmo tempo, o que torna sua análise frágil e complexa, embora a evolução dos métodos estatísticos tenha tentado minimizar estes problemas.

No momento em que o médico conclui através de diferentes abordagens o diagnóstico de um paciente, independente da doença, inicia-se um acompanhamento dos fatores que envolveram e envolvem a vida deste paciente. Evidentemente cada doença tem sua gravidade e pode influenciar mais ou menos na rotina da vida do paciente, como também dos seus pares.

O estudo na área das ciências biológicas e médicas está intrinsecamente ligado a cada paciente que de uma forma ou outra permite que seus dados (não identificados) possam ser disponibilizados para fazer parte de um conjunto de outros dados. Por conseguinte, estes dados podem viabilizar associações, análises e por fim, resultados que orientam e muitas vezes determinam as futuras intervenções clínicas. Estas intervenções podem variar desde pequenas mudanças de prescrições, envolvendo remédios ou não, até alterações complexas de terapia e medicamentos. Esta evolução no tratamento e cuidado com o ser humano acontece graças ao interesse de muitos em estudar diferentes tópicos, características ou nuances, todos visando o bem-estar social, físico e psíquico do paciente.

Enfim, os estudos terapêuticos, prognósticos e de sobrevida possibilitam ao profissional de saúde e ao paciente conhecer o comportamento da doença e obter respostas para as dúvidas que os mobilizam, possibilitando uma abordagem realista. Em geral, de maneira singular esta é a ideia dos estudos e pesquisas que envolvem a saúde.

O escopo deste trabalho é, usando dados clínicos, entender e abstrair os resultados obtidos e as possíveis mudanças que podem ocorrer em função dos achados. O assunto que será repetidamente tratado envolve o acompanhamento de pacientes com neoplasias e que constantemente tem seu tempo de vida, a partir do diagnóstico, analisado.

Este tempo é chamado de período de sobrevida e é o resultado do tempo de acompanhamento de um grupo de pacientes e seu desfecho, estabelecido previamente. Este desfecho pode ser morte, recaída, início de alguma toxicidade, entre outros. O cálculo dos tempos foi aperfeiçoado no momento em que emergiram evidências de que há desfechos que não ocorrem, porque foram impedidos devido a presença de outros eventos, nomeados de riscos competitivos.

Este é um dos motes do estudo, apresentar possíveis definições de risco competitivo, pois não há consenso na literatura, cabendo ao pesquisador definir antes de iniciar o processo de análise, e demonstrar de maneira prática como estes eventos foram incluídos nos testes estatísticos.

Um dos testes mais difundidos e usados para o cálculo da sobrevida é o método Kaplan-Meier (KM), que está muito bem estabelecido, e aqui será detalhado para facilitar o entendimento da sua inversão chamada "um menos Kaplan-Meier" (1-KM) e por conseguinte, do método da função da incidência cumulativa (FIC).

Assim, neste primeiro momento se encontra a introdução onde são feitas considerações a respeito dos princípios de avaliação que nortearam esta pesquisa.

Em seguida, o tópico "material e métodos" esclarece desde os objetivos do estudo até as questões básicas que compreendem o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), o procedimento, suas indicações e complicações. Introduzindo o método Kaplan-Meier e por conseguinte, sua inversão: "um menos Kaplan-Meier" (1-KM), seus pressupostos e interpretações, e concomitantemente, o método da função de incidência cumulativa (FIC) e suas diferenças principais com o método 1-KM.

Além disso, apresenta a casuística do estudo, aplicando ambos os métodos e mostrando seus resultados.

Por fim, o tópico da discussão argumenta os resultados cotejados com a literatura, para posteriormente, baseado nos pressupostos teóricos das metodologias aplicadas, arguir e sinalizar os aspectos positivos de cada um, para culminar na conclusão do estudo.

## ***2. Material e Métodos***



## **2. Material e Métodos**

### **2.1. Objetivos**

- Avaliar as diferenças metodológicas da aplicação do teste de inversão do Kaplan-Meier (1-KM) e da incidência cumulativa (FIC);
- Analisar através de ambas as metodologias dois grupos de doenças submetidas ao TCTH alogênico, aplicando os testes 1-KM e FIC para estimar a probabilidade da doença do enxerto *versus* hospedeiro (DeCH) crônica;

### **2.2. Justificativa**

Um dos atributos da análise de dados em TCTH é a possibilidade de determinar as causas de morte ou mesmo de outros eventos com uma razoável acurácia (Niland e Fisher, 1992). Isso significa que, o médico consegue determinar a causa da morte, por exemplo, falha do enxerto ou mesmo a doença, com um certo grau de certeza.

Além disso, pode-se elaborar procedimentos ou terapias que permitam aumentar o risco de morte por uma determinada causa (por exemplo, condicionamento) para diminuir o risco de morte por outra causa (por exemplo, recaída).

A presença destes riscos competitivos impõe limitações no momento da interpretação dos dados do TCTH. Estas limitações devem ser entendidas se inferências adequadas forem feitas, o que só será obtido mediante o uso de técnicas estatísticas que considerem estes eventos (Gooley et al, 1999; Cheng, Fine, Kosorok, 2006).

Os métodos que estimam a ocorrência de eventos considerados riscos competitivos não são recentes. Na década de 80 diversos estudos começaram a ser publicados considerando-os, entretanto, é ainda comum a aplicação de métodos que não contemplem os riscos competitivos (Gray, 1988; Kalbfleisch e Prentice, 1980).

Ademais, com a disponibilidade de ferramentas cada vez mais acessíveis, além de modelos estatísticos ajustados, torna-se imprescindível a aplicação de testes abrangentes e sensíveis para responder com segurança as nuances da pesquisa (Pintilie, 2006).

Assim, este tópico foi escolhido porque o modelo tem como princípio formulador, a preocupação de encontrar respostas confiáveis que possam auxiliar na tomada de decisão, no que concerne uma das principais complicações do transplante, que é a DeCH, a partir de critérios que não sejam arbitrários, ou seja, a partir de critérios que sejam factuais.

### **2.3. Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH)**

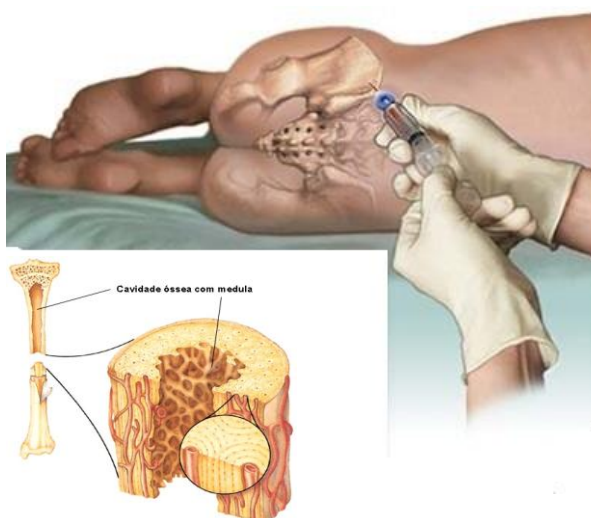
O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é um procedimento altamente especializado, realizado em centros de excelência, para o tratamento de pacientes com doenças muitas vezes incuráveis. De acordo com Beltrame (2006) o TCTH foi originalmente desenvolvido como uma forma de resgate de altas doses de quimioterapia usadas para erradicação de uma neoplasia hematológica maligna.

Os primeiros estudos de TCTH em humanos aconteceram entre 1955-1960, contudo, a maioria deles falhou (Baron e Storb, 2004). Thomas (2009) relatou que as tentativas de se tratar pacientes com quimioterapia ou irradiação seguido de infusão de células da medula óssea, quase todas foram malsucedidas, excetuando os que usaram doadores gêmeos idênticos. Enfim, o primeiro sucesso foi alcançado em 1968 (Le, 2006), mas somente com o avanço das técnicas para definir os antígenos leucocitários humanos (HLA) é que se viabilizou o TCTH.

Nas décadas de 1970 e 1980 a maioria dos transplantes envolvia pares de doador-receptor entre irmãos. Isso se deve ao fato de que cada pai tem dois haplótipos HLA, e cada filho herda um haplótipo de cada pai, logo, há uma chance em quatro de que um irmão seja compatível com o outro. E esses pares genotipicamente compatíveis podiam ser reconhecidos por técnicas sorológicas simples e que na década de 1990 foram substituídas por técnicas moleculares

precisas, possibilitando neste momento a compatibilização de indivíduos não aparentados (Michelson e Petersdorf, 1999).

O grupo de Seattle, em 1977, relatou sua experiência com 100 pacientes, todos diagnosticados com leucemia em estágio avançado, infundidos com células da medula óssea de irmão HLA idêntico, após serem tratados com quimioterapia e irradiação. Embora houvesse 17 pacientes vivos no momento da publicação, a curva de sobrevivência resultou em um "plateau" indicando que alguns pacientes, apesar do mal prognóstico, podiam ser curados após um período de acompanhamento (Thomas et al, 1977) <sup>1</sup>.



A medula se localiza na cavidade dos ossos e é o local de formação das células sanguíneas (as células tronco ou progenitora), onde são encontrados os glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas. (INCA, 2013)

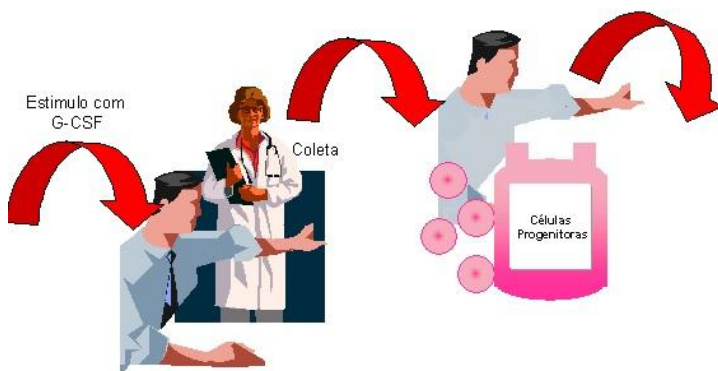
O sucesso de alguns pacientes com o procedimento incentivou os pesquisadores a ampliar esta conduta também em outras doenças, melhorando a qualidade de vida e inclusive induzindo a cura de diferentes doenças.

---

<sup>1</sup> Imagens dos sites: <http://conversademenina.wordpress.com/2010/04/27/doacao-de-medula-ossea> e <http://gabriel.org.br/medulaossea.html>

No processo de evolução do procedimento, se observou que as células-tronco não eram somente encontradas na medula óssea dos doadores, mas também no cordão umbilical e no sangue periférico (SP).

Com o uso de máquinas de aférese<sup>2</sup> para a coleta do sangue periférico, o doador fica liberado do centro cirúrgico,



sendo o procedimento ambulatorial, onde as células são coletadas através de uma veia periférica, de maneira menos invasiva. Enquanto as células do cordão umbilical são sempre coletadas no momento do parto, tipificadas e posteriormente criopreservadas.

Importante ressaltar que essa descoberta da fonte de células por via do sangue periférico alavancou outro tipo de transplante, o autólogo. Neste procedimento o paciente é o seu próprio doador, onde após tratamento quimioterápico, acontece a coleta das próprias células do paciente que depois são criopreservadas. O momento da infusão destas células é determinado pelo médico, que avalia as condições gerais do paciente e em que momento ele se beneficiaria mais com a infusão. Neste caso, o médico busca uma melhor qualidade de vida para o paciente e não necessariamente a cura.

---

<sup>2</sup> Imagem do site: <http://www.comciencia.br/reportagens/celulas/14.shtml>

Assim, temos o transplante autólogo onde o doador é o próprio paciente; singênico quando o doador é o irmão gêmeo univitelino; e alogênico quando o doador é outra pessoa. O exame da histocompatibilidade que estuda e analisa os haplótipos, citado anteriormente, estabelece o tipo de doador alogênico, sendo que o irmão é chamado doador aparentado idêntico, quando os haplótipos são completamente iguais; há também os irmãos com algum tipo de incompatibilidade, que podem ser usados a critério médico e por falta de outro doador completamente compatível. Além disso, há também a pessoa sem grau de parentesco, porém com haplótipos iguais, chamada de doador não aparentado, porém, idêntico (Michelson e Petersdorf, 1999).

A histocompatibilidade viabilizou e tornou factível o TCTH alogênico de maneira a salvar muitas vidas, entretanto, há muitas barreiras a serem vencidas após o procedimento. O processo de recuperação e progressão do paciente também é abstruso, devido a todas as possíveis complicações relacionadas à toxicidade do regime de condicionamento, imunossupressão e a doença do enxerto contra hospedeiro (DeCH) (Miranda et al, 2009). Enfim, a complexidade do procedimento é evidente e exige atendimento especializado e multidisciplinar, principalmente após sua realização.

#### **2.4. Doença do enxerto contra hospedeiro (DeCH).**

Entre as complicações após o TCTH, a DeCH é uma das que mais desafiam os cientistas desde o início, pois mesmo sendo o doador aparentado e compatível, a DeCH não está livre de acontecer.

Na década de 1950 se demonstrou que células alogênicas enxertadas com sucesso poderiam criar um ataque imune contra o hospedeiro, resultando em uma síndrome consumptiva conhecida como "doença secundária" (Thomas et al, 1959). Esta doença era produto da reação imunológica das células enxertadas contra os tecidos do hospedeiro, hoje conhecida como doença do enxerto contra hospedeiro (DeCH).

A magnitude deste problema envolve a definição do papel das células T (uma das responsáveis pelo sistema imunológico) e de todo o sistema de histocompatibilidade (Korngold e Sprent, 1987). Porém, a dificuldade está no fato de que dependendo da doença de base, sua cura pode depender da capacidade das células do doador destruir, por uma reação imunológica, as células malignas residuais do paciente, gerando o efeito de doença contra tumor (Weisdorf et al, 2012). Mas, se este efeito é exacerbado, esta doença consegue eliminar por completo a doença e concomitantemente continua desenvolvendo e atacando outros órgãos como se fossem intrusos, resultando em uma má qualidade de vida e até a morte do paciente.

Simplificando, a DeCH acontece quando as células infundidas do doador atacam os tecidos e órgãos do paciente, debilitando suas funções e aumentando a suscetibilidade do paciente para a ocorrência de infecções. É uma doença autoimune, sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade devido ao seu impacto na imunidade, na função orgânica e/ou na diminuição da sobrevida (Baird e Pavletic, 2006).

A DeCH pode ser um transtorno temporário ou até uma ameaça de vida para o paciente, como já citado. É mais frequente em sujeitos mais velhos quando comparada com mais jovens. A sua incidência e gravidade são maiores em pacientes cujo doador é não relacionado ou não completamente compatível.

Enquanto a DeCH pode impactar profundamente na qualidade de vida, também tem alguns benefícios. A mesma resposta imune responsável por atacar as células normais, também é responsável em monitorar e destruir qualquer célula maligna, como já citado (enxerto contra o efeito tumoral). Sabe-se que pacientes que desenvolveram a DeCH tem menor taxa de recaída da doença (Weisdorf et al, 2012).

A DeCH tem sido uma das principais complicações do TCTH, como enfatizado, sendo que sua amplitude em humanos ainda não foi completamente observada, ou seja, cada transplantado pode apresentar uma DeCH inerente ao seu organismo, variando o seu envolvimento e gravidade. Até recentemente, a DeCH era classificada em duas síndromes distintas, a DeCH aguda que ocorre até D+100 após o TCTH e a DeCH crônica que pode ocorrer, em média, depois

*Material e Métodos*

do dia 100 após o TCTH (Lee, Vogelsang e Flowers, 2003), sendo que os pacientes podiam desenvolver uma delas, ambas ou nenhuma. Entretanto, justamente pelo caráter singular com que se manifesta diferentemente em cada indivíduo, surgiram muitos estudos investigando formas de minimizar e/ou controlar seu surgimento, além de inserir novas maneiras de classificação (Atkinson, Horowitz e Gale, 1989). Porém, neste estudo, optamos por aplicar a classificação mais popular e difusa, para facilitar o entendimento da ideia de risco competitivo.

Enfatizando que o conceito da DeCH não foi alterado, os pesquisadores apenas definiram e estabeleceram que a classificação precisava ser mais ampla e complexa. Assim, se manteve o diagnóstico da DeCH aguda e crônica, respeitando as diferenças de cada uma, ou seja, as características, os sintomas, as manifestações clínicas e o tempo de surgimento de cada uma.

Teoricamente, a DECH significa o reconhecimento feito pelas células T do doador, de moléculas HLA próprias do receptor, que foram processadas e apresentadas como antígenos estranhos, e com isso a resposta imune celular é iniciada para que as células do paciente sejam eliminadas (Cardozo, 2013). Esse reconhecimento pode ocorrer devido à incompatibilidade HLA ou pela ativação dos linfócitos T do doador devido a liberação de citocinas pró-inflamatórias durante o regime de condicionamento. Portanto, a DeCH Aguda intensifica o processo de enxerto da célula T do doador e encontra resistência das células do receptor, classificando-se em graus I a IV.

Na classificação que nosso estudo irá seguir, a DeCH crônica normalmente se manifesta após 100 dias do TCTH, e foi classificada em DeCH localizada – quando acomete somente um órgão e em DeCH extensa, quando atinge mais de um órgão e, por conseguinte, há necessidade de tratar, a fim de evitar sua evolução.

Tanto a DeCH aguda quanto a crônica são extremamente complexas e precisam de um constante monitoramento por parte da equipe médica. Estima-se que a DeCH crônica extensa ocorra entre 50-70% dos pacientes adultos submetidos ao TCTH, e mesmo com doadores aparentados HLA idênticos é a maior causa de mortalidade tardia relacionada ao procedimento (Vigorito et al 2001; Reddy e Ferrara, 2003).

Aliado às investigações, as metodologias estatísticas de como analisar e entender os resultados produzidos pelas intervenções clínicas, também foram avançando e se adequando aos desafios apresentados a fim de assegurar os achados e sua disseminação no meio.

Dada a importância da DeCH, em diferentes aspectos, ela foi escolhida como o evento principal neste estudo, principalmente, por entendermos que para a realização de análises adequadas, no que se refere à incidência deste evento, ao longo do tempo é fundamental entendermos e considerarmos os eventos que competem simultaneamente com a DeCH (Klein et al, 2001).

Essas complicações ocorrem em diferentes momentos após o TCTH. Alguns estudos apenas classificam estes eventos de maneira descritiva e outros tentam agrupar os eventos entre grupos de pacientes.

Em geral, para realizar qualquer análise de dados referentes ao TCTH, o primeiro passo é a definição da escala de tempo adequada e a própria origem do tempo para os dados (Armitage e Berry, 1994). Por exemplo, uma confusão do tempo original pode conduzir a estimativas tendenciosas de todos os resultados. Para evitar este erro, o pesquisador deve padronizar os tempos a serem utilizados antes de qualquer análise. Como cita Klein JP et al (2001) uma característica importante nos estudos relacionados ao TCTH é justamente o momento em que ocorrem estes eventos, porque não há uma regularidade e o manejo adequado deste tempo é fundamental para a realização da análise estatística correta. A complicação está no fato de que, para muitos pacientes, o evento em foco não ocorreu no momento da análise, e pode parecer que o correto é censurar estes pacientes neste ponto, e isso precisa ser decidido antes da análise.

Os pesquisadores sabem que existem muitos fatores que interferem em seus estudos, independente da análise que se pretenda realizar, há fatores controláveis e incontroláveis. Portanto, deve haver transparência em como os dados se comportam e quais as definições e condutas que foram tomadas para que ao chegar na interpretação dos resultados alcançados não haja dualidade ou incerteza.

## **2.5. As leucemias**

A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos de origem não conhecida, na maioria das vezes. Sua característica principal é a concentração de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea, que substituem as células normais (INCA, 2013).

As leucemias podem ser agrupadas com base na evolução da doença, ou seja, sob esse aspecto, a doença pode ser do tipo crônica (que progride lentamente) ou aguda (progride rapidamente). Além disso, também são agrupadas pelo tipo de glóbulo branco que é afetado, linfóide ou mieloide.

Na combinação destas duas classificações temos os 4 tipos mais comuns: leucemia linfóide crônica (LLC) e leucemia mieloide crônica (LMC) mais frequentes em adultos; leucemia linfóide aguda (LLA) mais frequente em crianças e leucemia mieloide aguda (LMA) afeta tanto crianças quanto adultos (INCA, 2013).

Todos os pacientes com diagnóstico de uma destas leucemias podem ser ou não candidatos ao TCTH, cabe ao médico decidir em qual momento o paciente pode se beneficiar deste procedimento. Neste estudo, não selecionamos os casos de LLC, pois no nosso centro, além de termos uma casuística pequena, a LLC tem comportamento diferente das demais e o tipo de transplante realizado também se difere.

## 2.6. Evento competitivo

Não importa o tipo de estudo a ser avaliado, é sempre imprescindível avaliar se há possibilidade de ocorrer um evento competitivo com o desfecho que se pretende analisar. Logo, a definição dos possíveis eventos que envolvem a pesquisa precisa ser determinada antes mesmo do início do estudo e é neste momento que há divergências do que seria ou não um evento competitivo.

O evento competitivo não é meramente um critério que afeta as estimativas do Kaplan-Meier ou do tamanho da amostra, mas um critério clínico importante, principalmente, no momento em que o médico precisa considerar algum tratamento para pacientes com outras comorbidades, mais velhos, enfim, mais complexos, para os quais os eventos competitivos podem limitar a probabilidade de um tratamento eficaz (Carlens et al, 1998; Kondo et al, 2001).

Isso significa, primeiramente, que para considerarmos o evento competitivo é necessário que o evento concomitante seja de igual interesse, ou mesma importância, pois sua ocorrência, impõe limitações no momento da interpretação dos dados, que devem ser entendidas para auxiliar na tomada da decisão médica (Gooley et al, 1999; Cheng, Fine e Kosorok, 2006).

Outra prática comum é ignorar a presença de risco competitivo no momento do cálculo do tamanho amostral, esta prática conduz a estudos fortemente subestimados, ou seja, quanto mais riscos competitivos existirem mais o poder da amostra estará subestimado (Niland, 1995). Assim, faz-se necessário

que o evento seja definido antes da análise, para não ocorrer dúvidas ou questionamentos nos resultados, devido ao uso de testes inadequados.

Em qualquer pesquisa, o risco de um evento competitivo surge na medida em que os indivíduos podem experimentar mais de um evento em um determinado período em que se espera outro desfecho. Para cada indivíduo é observado o tempo que leva para ocorrer este evento e o tipo de evento.

No conjunto de dados, distinguir os diferentes eventos e tempos é o que possibilita análises e interpretações adequadas. Porém, um dos principais pressupostos, como já visto, deve-se considerar na análise o risco do evento competitivo, somente se este evento for de igual interesse ou importância em relação ao desfecho esperado (Pintilie, 2006).

Ignorando a definição no momento da análise fica a dúvida de como foram tratados os pacientes que não tiveram o desfecho esperado. Exemplo, os pacientes que morreram, abandonaram ou tiveram outra doença antes de começarem a ter suas medulas funcionando, chamado de pega do enxerto do TCTH. Alguns pesquisadores optam por excluir estes casos, outros optam por mantê-los como se fossem casos que poderiam vir ainda a obter a pega do enxerto, enfim, qualquer uma destas opções resultaria em dados equivocados e que não acompanham os fatos.

No nosso conjunto de dados, baseados em alguns estudos (Le, 2006; Niland, 1995), definimos o desfecho principal como a DeCH crônica e como evento competitivo: a recaída e a morte antes do desfecho principal.

## **2.7. Método do cálculo da sobrevida: Kaplan-Meier**

Quando se pretende estudar um fenômeno e correlacioná-lo a um período de tempo, isto é, analisar durante um período se um evento acontece ou não, usamos o teste estatístico conhecido como análise de sobrevida. Na área da saúde um dos eventos mais usados, como sugerido pelo nome, estão ligados ao fato do sujeito analisado estar vivo ou morto durante um período, mas existem muitos outros desfechos que podem ou não ser dicotômicos, como vivo ou morto, tais como, recaída de uma doença, surgimento de alguma toxicidade, desmame do lactente, interrupção de um remédio, de um vício ou de um sintoma, etc.

A técnica estatística denominada como estimação de um produto limitado Kaplan-Meier (Kaplan e Meier, 1958), leva em conta dados censurados, eventos e o tempo em que estão sendo observados, para se estimar a probabilidade de acontecer o desfecho definido naquele período.

O tempo é calculado de acordo com o pesquisador, sempre tendo um momento inicial e final, resultando em minutos, dias, anos, etc. Os casos em que o evento esperado ou desfecho final não acontece são chamados de "censurados", e são considerados no cálculo com a mesma chance de acontecer o evento até o último tempo estimado. Como o evento esperado não aconteceu naquele período,

se considera como se o tempo de observação estivesse incompleto, por isso, denominado censura. Sempre ocorre quando os indivíduos permanecem sem mudança de estado ao final do período determinado, logo, sempre que houver estudos em que existe censura, esta é denominada uma observação incompleta.

Uma suposição importante é a de que estes casos censurados em determinado tempo ( $t$ ) são representativos de todos os casos que estavam sujeitos ao risco de ter evento também em  $t$  (Szklo e Nieto, 2000).

Além disso, as observações censuradas contribuem não somente pelas perdas durante o seguimento, mas também pelas mortes por causas inesperadas e as vezes por outros eventos, se eles impedem a ocorrência do desfecho esperado (Pepe, 1991). Por exemplo, um grupo de pacientes com diagnóstico de linfoma não Hodgkin, difuso tipo B de grandes células, é acompanhado por 60 meses. O evento primário de interesse para a análise de sobrevida global foi a morte causada pela progressão da doença. Entretanto, pacientes que morreram de outras causas foram tratados na análise como observações censuradas (Duarte et al, 2011). Neste estudo, a censura destes casos que morreram sem progressão de doença, aumenta a sobrevida dos pacientes, porque o que está sendo avaliado é exclusivamente morte pela doença de base e não de outras causas.

A análise da sobrevida se complica pelos problemas inerentes aos casos censurados, e aumenta quando o período de vida de um indivíduo é conhecido parcialmente, nos casos de perda de seguimento, por exemplo.

A censura pode ser classificada a direita - quando o evento ocorre após o tempo de seguimento; e a esquerda - quando o evento acontece antes do tempo de observação, ou em um intervalo, onde as observações não são contínuas, porém ocorre em tempos discretos.

Censurar é inapropriado se o mecanismo de censura estiver de qualquer maneira relacionado a probabilidade do evento de interesse. Por exemplo, assumir que um paciente está censurado em um determinado período, pois na verdade ele está moribundo e sem condições de análise, esta conduta introduziria um viés na estimativa da sobrevida. É imperativo que todos os casos sejam checados com cuidado, para garantir a confiabilidade nos resultados finais.

Para clarificar os benefícios ou não dos tratamentos, as técnicas de análise de sobrevida são muito bem formuladas e consolidadas, especialmente, nos estudos clínicos e observacionais.

O método Kaplan-Meier (1958) é o mais adequado quando se planeja observar um único evento em um grupo de pacientes em um determinado período. É um método não paramétrico, pois independe da distribuição de probabilidade (Colton, 1979), além disso, pode ser aplicado em qualquer tamanho de estudo, especialmente naqueles cujo número de observações é pequeno. Outro ponto importante é que os intervalos de tempo não são fixos e os pacientes vivos, ou melhor censurados, entram no cálculo da função de probabilidade de sobrevida até o momento de serem considerados como evento, ou seja, assume-se que as

observações censuradas teriam a mesma experiência futura do que aquelas que continuam sendo observadas, como já citado (Kahn e Sempos, 1989).

### 2.7.1. O cálculo da estimação da sobrevida

Para calcular os estimadores, o primeiro passo é ordenar os tempos de sobrevida em ordem crescente ( $t_1 \leq t_2 \leq \dots \leq t_n$ ).

Os pacientes que não sofreram eventos no tempo  $t$  são ajustados pela censura, o que significa que todos os casos censurados entram no cálculo da função de probabilidade de sobrevida acumulada até o momento de serem considerados como perda. Esta conduta favorece o uso mais eficiente dos dados disponíveis (Szklo e Nieto, 2000).

A função da probabilidade ou distribuição da sobrevida é uma função cronológica, usualmente representada pela letra  $S(t)$ , que se inicia num determinado momento, onde toda a população estudada parte do 100%.

A probabilidade condicional de sobreviver em  $t$  dias, pode ser representada pela fórmula  $p\{t | t-1\}$ , dado que a sobrevida é no mínimo  $t-1$ . E para os sujeitos que estão vivos após  $t-1$  dia,  $p\{t | t-1\}$  é a probabilidade de sobreviver mais um dia. Enquanto a probabilidade de sobreviver durante um ano seria:

$$S(365) = S(1) p\{2 | 1\} p\{3 | 2\} \dots p\{364 | 363\} p\{365 | 364\}$$

Assim, é possível estimar  $S(1)$  pela proporção dos pacientes da amostra que sobreviveram no primeiro dia:

$$\{n(1) - d(1)\} / n(1)$$

**n**= número de pacientes vivos; **d**= número de pacientes que tiveram evento

E para estimar a proporção dos pacientes que sobreviveram mais de um dia:

$$\{n(2) - d(2)\} / n(2)$$

De maneira geral, a probabilidade condicional de sobreviver até o dia  $k$ ,  $p\{k|(l-1)\}$ , fica representada como  $\{n(k) - d(k)\} / n(k)$ .

Até aqui, o enfoque é demonstrar que cada vez que há um evento, o tempo que aconteceu este evento deve ser considerado e todo o cálculo da função da probabilidade deve ser repetido.

Para aplicar a função da sobrevida, um dos pressupostos para a realização pelo método produto-limite de Kaplan Meier é que os indivíduos em que os dados estão incompletos tem o mesmo risco que os indivíduos em que o evento aconteceu.

Para entender a fórmula o primeiro passo é saber que a probabilidade da sobrevida somente se altera mediante o evento estabelecido previamente. E consequentemente, a sobrevida no final de cada intervalo será igual ao produto da

sobrevivência cumulativa até o final do intervalo anterior pela sobrevivência condicional neste intervalo.

Sendo a fórmula da função descrita abaixo, para estabelecermos a probabilidade de sobreviver além do dia  $k$ :

$$S(t) = \prod_{j=1}^t [n(j) - d(j) / n(j)]$$

Esta função  $S(t)$  é definida pelo estimador do produto limite de Kaplan-Meier, pois é o limite do produto dos termos até o tempo  $t$ . Podemos estimar cada um destes termos dos dados observados, mesmo que existam dados censurados, definindo cada termo:

**$S(t)$**  = é o conjunto de indivíduos com risco de ter o evento no tempo  $t$ ;

**$n(t)$**  = é o número de indivíduos no  $R(t)$ ;

**$d(t)$**  = é o número de indivíduos que tiveram o evento esperado no tempo  $t$

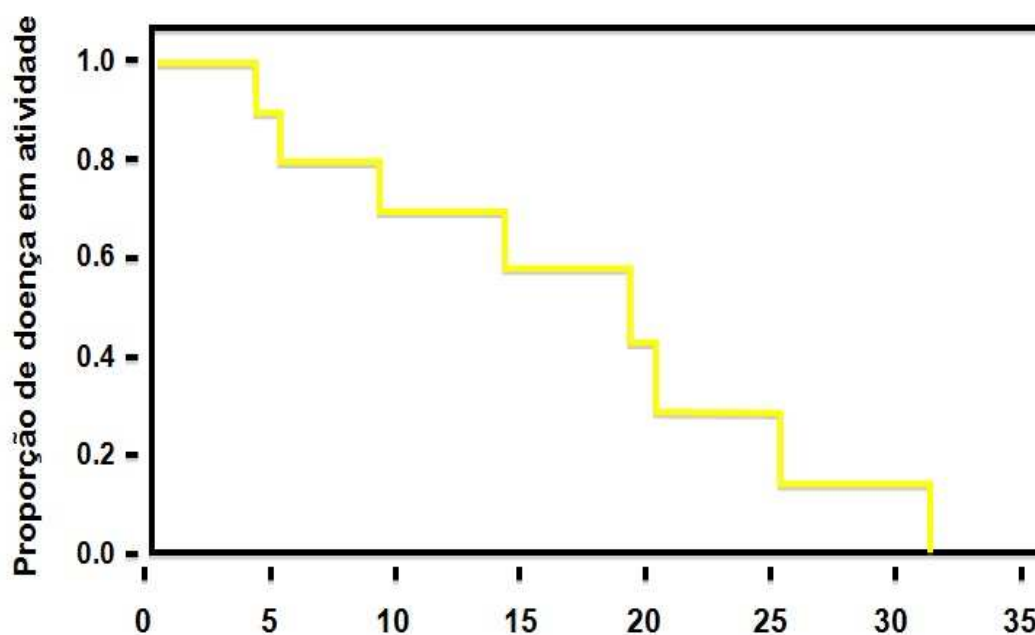
De maneira pragmática, vamos analisar um conjunto de dados de sobrevida baseado no método Kaplan-Meier, para aplicar posteriormente a formula da função.

Estudo clínico de um grupo de pacientes com Linfoma Hodgkin (LH) que completaram o primeiro protocolo de tratamento após diagnóstico. O evento é o primeiro sinal de doença em atividade. O cálculo final gerou a figura 1, onde todos os pacientes deste estudo partiram da proporção 1.0, sendo a linha horizontal o

tempo percorrido e a cada evento se desenhou uma linha vertical, representando o evento de um paciente.

Neste caso, como na maioria, não são todos os pacientes que chegam no tempo final, e justamente por isso, a sobrevida é referida como a probabilidade de sobrevida em um determinado ponto temporal na curva, e ainda, com intervalos de confiança, para garantir o menor erro possível.

**Figura 1: Sobrevida Livre de Doença para pacientes com LH após 1ª linha Terapêutica**



Na figura 1, os tempos no momento da análise são: 4, 5, 9, 11+, 14, 16+, 19, 20, 25, 31 ("+" indica caso censurado= 0). A tabela 1, abaixo, apresenta como foram feitos os cálculos na distribuição do tempo citado.

**Tabela 1: Cálculos de sobrevida dos pacientes com Linfoma Hodgkin**

| Tempo     | $n(t)$                     | $d(t)$                                  | $p\{t t-1\} = \frac{n(t)-d(t)}{n(t)}$ | $S(t) = S(t-1) p\{t t-1\}$            |
|-----------|----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Meses     | Total de indivíduos no $t$ | Número de indivíduos que tiveram evento | Probabilidade de sobreviver           | Probabilidade acumulada de sobreviver |
| 0         | 10                         | 0                                       | 1,0                                   | 1,0                                   |
| 4         | 10                         | 1                                       | 0,9                                   | 0,90                                  |
| 5         | 9                          | 1                                       | 0,889                                 | 0,80<br>(0,889 * 0,90)                |
| 9         | 8                          | 1                                       | 0,875                                 | 0,70                                  |
| 11        | 7                          | 0                                       | 1,0                                   | 0,70                                  |
| 14        | 6                          | 1                                       | 0,833                                 | 0,58                                  |
| 16        | 5                          | 0                                       | 1,0                                   | 0,58                                  |
| <b>19</b> | <b>4</b>                   | <b>1</b>                                | <b>0,75</b>                           | <b>0,44</b>                           |
| 20        | 3                          | 1                                       | 0,667                                 | 0,29                                  |
| 25        | 2                          | 1                                       | 0,5                                   | 0,15                                  |
| 31        | 1                          | 1                                       | 1,0                                   | 0,0                                   |

Interpretando a tabela 1, observemos o tempo 19 na primeira coluna, em seguida, o total de pacientes vivos aos 19 meses e que ocorreu 1 evento neste momento. Assim, a probabilidade condicional de sobrevida é de  $n(t)-d(t)/n(t)$ :  $4-1/4 = 3/4 = 0,75$  naquele período, resultando numa sobrevida acumulada aos 19 meses de 0,44 (que é o resultado da multiplicação das probabilidades do mês analisado e da sobrevida acumulada no período anterior:  $0,75 * 0,58$ ).

Com este exemplo, podemos inferir que no grupo de pacientes com Linfoma Hodgkin após o primeiro tratamento, a probabilidade estimada da doença voltar no período de 19 meses seria de cerca de 44% (dados fictícios).

A ideia é demonstrar como são feitos os cálculos, e como o resultado se altera dependendo do momento em que o evento acontece.

Quando o pesquisador determina que não há risco competitivo no seu trabalho, e pretende alterar a abordagem dada pelo cálculo da sobrevida, não demonstrando a probabilidade atingida, mas enfocando a probabilidade de acontecer o evento definido em um grupo de pacientes similares ao estudado, se aplica a inversão do teste Kaplan-Meier (1-KM).

Seguindo o exemplo anterior, no período de 19 meses em um grupo de pacientes com LH que concluíram sua primeira linha de tratamento, a probabilidade da recaída seria de 56%.

Há muitos detalhes envolvidos em uma análise de sobrevida e que devem cumprir suas etapas, respeitando pressupostos, fatores confundidores e até possíveis vieses. Tais como, estudos com longos períodos de observação precisam ser constantemente monitorados, principalmente no que concerne as características dos indivíduos, para garantir que não tenha existido mudanças ao iniciar a observação, na exposição, tratamento, enfim durante toda o período em que se pretende analisar. Essas mudanças poderiam introduzir fatores alheios as

estimativas de sobrevida, cuja direção depende das características da coorte e do período estudado (Kahn e Sempos, 1989; Szklo e Nieto, 2000).

Além disso, as estimativas obtidas podem ainda ser cotejadas por categorias de uma única variável independente, onde o teste mais usado é o log-rank (Cox e Oakes, 1984; Kleinbaum, 1995), que se baseia na diferença entre os eventos observados e os esperados entre os grupos, por meio do teste do qui-quadrado. Vale lembrar que como o tempo é uma variável contínua, se não houvesse casos censurados, os períodos dos eventos entre os grupos poderiam ser comparados através dos testes t ou Wilcoxon.

A hipótese nula para o teste log-rank é que os grupos possuem a mesma taxa de eventos, logo, se espera que o número de eventos em cada grupo seja proporcional ao número de risco em cada grupo naquele tempo. O número de grupos comparados pode ser maior do que dois e o teste segue a distribuição do chi-quadrado com  $(g-1)$  graus de liberdade, sendo **g** o número total de grupos a serem comparados.

O estudo da sobrevida, desde a última década, tem focado a predição da probabilidade de resposta, a sobrevida ou sua média, e ainda compara as distribuições do tempo de sobrevida entre pacientes ou animais (Lee, 1992). Mais recentemente, a identificação dos fatores de risco e/ou prognóstico associados a resposta, sobrevida e o desenvolvimento de uma doença se tornou igualmente importante, com o uso do Modelo de Cox (1972).

Cox desenvolveu um modelo de regressão semiparamétrico, conhecido também como modelo de riscos proporcionais de Cox ou regressão de Cox (Cox, 1972). Com sua aplicação é possível analisar a sobrevida sob o prisma da predição ou causalidade, pois avalia o impacto que alguns fatores prognósticos apresentam no momento até a ocorrência do evento de interesse, resultando em estimativas das razões de risco dos fatores inseridos no modelo. Desta maneira, os pesquisadores após o uso da metodologia K-M, usa o teste log-rank para filtrar possíveis fatores que podem ou não se confirmar no modelo de Cox.

### **2.7.2. Problemas que podem afetar o cálculo da sobrevida**

Para assegurar uma análise confiável, a literatura (Berrino et al, 1997; Klein e Moeschberger, 1997) nos indica dois grupos de possíveis fatores que podem interferir nos resultados da sobrevida: (1) fatores que podem ser controlados na análise, se conhecidos; e (2) fatores que dependem da validade dos dados.

(1) Exemplo de *fatores que podem ser controlados na análise*:

a) Definir claramente qual evento de interesse antes de iniciar a análise, e se evento inesperado antes do evento de interesse qual conduta usar. Como por exemplo, se morte não relacionada ao estudo, censurar ou classificar como evento?

b) Fatores demográficos (sexo, idade, raça, etc.) e de diagnóstico (estadio, subtipos de doença, etc.) sempre inserir no modelo de Cox;

(2) Exemplo de *fatores que dependem da validade dos dados*:

a) Checar e analisar se o grupo de sujeitos a serem analisados são comparáveis, ou seja, dependendo da pergunta do problema, não adianta apenas selecionar o tipo de doença, deve-se padronizar os critérios de inclusão para que o grupo seja homogêneo e comparável.

Exemplo: Estudar sobrevida livre de doença de pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH). Somente este critério não basta, para obtermos um grupo homogêneo, é necessário definir, tipo de LNH, estadio, total de linhas terapêuticas usadas, tempo de diagnóstico, idade do paciente, etc.

b) Qualidade dos dados é o outro fator imperativo para garantir os resultados obtidos. Se a fonte dos dados é fidedigna, como os dados foram coletados e compilados, quantidade de dados faltantes.

c) Definições de datas. Pode parecer ingênuo, mas para o cálculo de tempos as datas precisam estar bem definidas, seguindo o exemplo do estudo dos pacientes com LNH, a data do diagnóstico será a data da primeira consulta com o hematologista? Ou será a data da biópsia ou do resultado do anátomo? ou ainda a data que iniciou o tratamento? Estas variabilidades entre os pacientes podem causar um viés significativo nos resultados, por isso, deve-se padronizar antes de iniciar qualquer estudo.

Adotando uma visão crítica em relação aos resultados obtidos, pode-se evitar possíveis erros ou condutas equivocadas. Sabe-se que com os avanços nas técnicas de diagnóstico e sua disponibilidade a um maior número de pessoas, as estimativas de sobrevida podem ser afetadas sensivelmente. Entretanto, este

fenômeno, nada mais é que o chamado "fenômeno de migração entre estágios" (Feinstein et al, 1985), que reflete os casos que "migram" de um estágio inicial para um avançado graças a tecnologia, e ainda podem aparentar melhora no prognóstico dos casos, no entanto, pode ser produto da incorporação de avanços tecnológicos, ou de variações temporais, entre outras. Enfim, o pesquisador deve estar atento a qualquer diferença dos seus resultados com os da literatura, e procurar com isso aprimorar suas análises.

Um erro também frequente, de acordo com Carvalho et al (2005) é a utilização do método Kaplan-Meier e de modelo de riscos proporcionais, mesmo utilizando-se a formulação por processo de contagens, onde os intervalos de tempo de cada indivíduo não são independentes entre si, ou seja, como em qualquer análise em que não há independência entre as observações, haverá erro na estimação dos parâmetros e dos intervalos de confiança, se a metodologia baseada no pressuposto de independência for aplicada.

Ainda no nosso estudo de sobrevida, o problema recorrente parece ser o evento que impossibilita a ocorrência de outro, ou fundamentalmente, altera a probabilidade de ocorrência deste outro evento, o chamado risco competitivo (Gooley et al, 1999).

Já citamos algumas controvérsias de como tratar eventos não relacionados ao desfecho principal, por exemplo, óbitos por outra causa que não a doença de interesse. Há pesquisadores que analisam estes pacientes como evento e, neste caso, a taxa de sobrevida reflete a mortalidade geral (sobrevida global), porém há outro grupo que prefere tratar como evento competitivo

aplicando a metodologia da função da incidência cumulativa (FIC), o que torna os resultados mais precisos, pois não altera a natureza da variável, como veremos a seguir.

Por fim, vale ressaltar que a característica fundamental sobre o cálculo da sobrevida é a existência de censura, ou seja, quando se espera um evento em um período de tempo e este evento não aconteceu, como se o tempo não tivesse sido longo o suficiente para acontecer o evento.

Outro aspecto da análise de sobrevida é que não se pode assumir a normalidade da distribuição subjacente, pois normalmente este tipo de dados apresenta uma distribuição assimétrica positiva, por isso, os métodos convencionais até o desenvolvimento do Kaplan-Meier, não se adequavam a natureza dos dados (Bastos e Rocha, 2006).

## **2.8. Função da Incidência Cumulativa (FIC)**

Em 1760 Daniel Bernoulli desenvolveu a teoria dos riscos competitivos e o resumo do seu trabalho pode ser encontrado em David e Moeschberger (1978). Sabe-se que desde o século XVIII, os matemáticos, estatísticos, físicos, biólogos, e tantos outros cientistas desenvolveram, alteraram e conduziram diversas teorias a uma visão determinística do universo, entretanto, concomitantemente, as ferramentas também evoluíram e ficaram cada vez mais precisas, exatas, porém sempre com algo inexplicado, algum fator aleatório. Por isso, no século XX, na tentativa de explicar essa porção aleatória, de acordo com Pintilie (2006), os

estatísticos baseados no trabalho de Bernoulli, desenvolveram a teoria dos riscos competitivos, que desde o século XVIII estava intocada.

Como já citado, antes de estudarmos os detalhes da metodologia da estimativa da incidência cumulativa, temos que retomar o conceito básico do evento competitivo, que pode ser definido de diferentes maneiras. Todavia, em geral, uma situação de risco competitivo aumenta quando um sujeito pode experimentar mais de um tipo de evento ou ocorrência que impede a ocorrência de outro tipo esperado e foco de um estudo.

Para ilustrar esta definição, suponhamos que um grupo de pacientes diagnosticados com doença cardíaca seja acompanhado a fim de observar o infarto no miocárdio - como evento principal. Se ao final do estudo cada paciente acompanhado esperando o infarto, tivesse o evento ou estivesse vivo e bem, então a metodologia 1-KM poderia ser aplicada para estimar a probabilidade de calcular este evento. Contudo, na realidade, alguns pacientes poderiam morrer de outras causas antes de terem o infarto no miocárdio. Então isso seria uma situação de risco competitivo porque a morte por outra causa evitaria a ocorrência do infarto, e assim, poderia ser considerada um evento competitivo e não poderia ser censurada.

Enfim, não há consenso na definição de risco competitivo, o que pode dificultar o entendimento e a aplicação da metodologia adequada. Os dilemas se exacerbam quando é gerado um resultado o qual não pode ser checado e a informação é proliferada. Por essa e outras razões, o mote principal é apresentar os pressupostos, as peculiaridades e semelhanças das metodologias que

consideram e não consideram o risco competitivo, aplicando em dados reais na área das ciências médicas.

### **2.8.1. O cálculo da função da incidência cumulativa (FIC)**

A situação na qual os riscos competitivos estão presentes tem sido expressada de diferentes maneiras por diferentes autores. Muitas destas maneiras revelaram diferentes aspectos da situação de risco competitivo. Kalbfleisch e Prentice (2002) descreveram os riscos competitivos como uma situação na qual um sujeito pode ter mais do que um tipo de evento. Gelman et al (1990) e Caplan et al (1994) explicaram como uma falha para alcançar independência entre tempo e o mecanismo de censurar ou ocorrer um evento. E Gooley et al (1999) definiram o conceito como a situação onde um tipo de evento que evita a ocorrência de outro que esta sob investigação ou fundamentalmente altera a probabilidade de ocorrer este evento.

Além disso, existem duas abordagens matemáticas para lidar com os riscos competitivos: como *uma distribuição bivariada* (T,C); onde o T é o tempo para um evento e C é o tipo de evento; ou como *tempos de falha "oculta"*; onde o T é o mínimo de p vezes hipoteticamente observado,  $T = \min(T_1, T_2, \dots, T_p)$ . Esta definição tem uma desvantagem: a não identificabilidade. Se somente o primeiro evento é observado existem muitos conjuntos de distribuições mistas ( $T_1, T_2, \dots, T_p$ ), as quais podem produzir a mesma distribuição marginal, o que foge da área de sobrevida, e não contemplaremos neste estudo.

Juntamente com as abordagens há também muitos conceitos inseridos nestas abordagens, tais como: subdistribuição, subdensidade, sub-risco, risco com causa específica e o risco da subdistribuição. Entretanto, nosso enfoque será no teste que considera a dependência do evento com o tempo e ainda contempla os riscos competitivos chamado de Função da Incidência Cumulativa (FIC). Aplicando esta metodologia, a probabilidade de qualquer evento acontecer é fracionada dentro das probabilidades para cada tipo de evento.

Um adendo importante é citar sobre o termo “incidência cumulativa” que tem sido usado para vários propósitos, pois há várias funções matemáticas que contemplam os riscos competitivos, tais como: a chamada subdistribuição, também referida como função da incidência cumulativa de Kalbfleisch e Prentice (2002) adotada neste estudo, e outras como, curva de incidência bruta (Korn e Dorey, 1992); estimação da probabilidade de falhar devido a uma causa específica (Gaynor et al, 1993), distribuição marginal (Pepe e Mori, 1993), entre outras.

Abaixo a fórmula que representa a função da incidência cumulativa:

$$CI(t) = \sum_{t_i < t} \frac{d_i}{n_i} DFS(t_i)$$

$t_i$  = é o número de ordenação distinta observada;

$d_i$  = é o número de eventos de interesse no  $t_i$ ;

$n_i$  = é o número de casos em risco além do  $t_i$ ;

DFS = é a estimação dada pelo Kaplan-Meier da probabilidade livre de todos os eventos no tempo  $t_i$ .

Partindo dessas definições, o cálculo de incidência de um evento de interesse para um período (t) usado, é estimado como o produto:  $h(t_j) * S(t_{j-1})$ . Que pode ser entendido como a probabilidade conjunta de ter o evento de interesse no intervalo de tempo dado, cujos indivíduos sobreviveram a ambos os eventos (de interesse e o evento competitivo) em todos os intervalos prévios. Sendo que a incidência cumulativa ao fim do intervalo de tempo é definida como *a soma da incidência deste intervalo e de todos os intervalos prévios*.

Se o risco de eventos competitivos estão presentes, então haverá riscos para cada um dos tipos de falha existentes. Consequentemente, o número de falhas do risco competitivo influenciará o número de falhas do evento de interesse, e por sua vez, influenciará a estimação da probabilidade de falha deste evento. Falhas do risco competitivo reduzem o número de pacientes com o risco de falha do evento de interesse.

De maneira pragmática, definido o evento de interesse, por exemplo, alta hospitalar em um grupo de 20 pacientes, e considerando como evento competitivo a morte que aconteceu antes da alta hospitalar. Ao final do estudo, todos os 20 casos foram observados até a alta hospitalar de todos, ou até a morte, logo, não houve casos censurados, como podemos checar na Tabela 2.

**Tabela 2: Exemplo de dados de alta hospitalar ou morte de um grupo de 20 pacientes.**

| <b>Número do Paciente</b> | <b>Tempo de alta hospitalar ou morte (dias)</b> | <b>Tipo de evento*</b> |
|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------|
| 1                         | 1                                               | 2                      |
| 2                         | 2                                               | 2                      |
| 3                         | 3                                               | 2                      |
| 4                         | 4                                               | 1                      |
| 5                         | 5                                               | 2                      |
| 6                         | 7                                               | 2                      |
| 7                         | 8                                               | 1                      |
| 8                         | 10                                              | 2                      |
| 9                         | 13                                              | 1                      |
| 10                        | 14                                              | 2                      |
| 11                        | 15                                              | 1                      |
| 12                        | 17                                              | 2                      |
| 13                        | 20                                              | 1                      |
| 14                        | 30                                              | 1                      |
| 15                        | 42                                              | 1                      |
| 16                        | 50                                              | 1                      |
| 17                        | 65                                              | 1                      |
| 18                        | 80                                              | 2                      |
| 19                        | 84                                              | 1                      |
| 20                        | 90                                              | 1                      |

\* 1= evento de interesse; 2= evento competitivo.

A probabilidade conjunta que um evento ocorre dentro de 30 dias e que o evento é a alta hospitalar pode ser calculado aplicando a formula da função:

$F_1(30) = P(T \leq 30, C = 1)$ , onde T representa o tempo para o evento do primeiro paciente (alta hospitalar ou morte); C representa o tipo de evento, se C= 1 significa alta hospitalar; C= 2 significa morte antes da alta, aplicando a função:

$$F_1(30) = \frac{\text{total de pacientes com alta hospitalar até 30 dias}}{\text{total de pacientes no estudo}} = \frac{6}{20} = 0,30$$

Para o banco de dados é necessário criar uma variável que represente o tempo até o instante em que é observado o primeiro evento, ou seja, deve-se calcular o tempo entre o diagnóstico até o primeiro evento, independente se

evento competitivo ou não, e para os que não tiverem evento, considerar a última data da consulta. Ao lado criar uma variável de controle, informando se o caso é censurado, evento de interesse ou evento competitivo.

### **2.8.2. Problemas que podem afetar o cálculo da FIC**

Le (2006) demonstra como o teste 1-KM (Teixeira, Faerstein e Latorre, 2002), o teste Log-Rank, o modelo de Risco Proporcional de Cox (1972) são usados como se contemplassem o evento competitivo.

Logo, antes de iniciar a análise os pesquisadores devem estabelecer a existência ou não de eventos competitivos e se deixando de considerá-los qual o impacto nos resultados finais.

Além disso, os problemas principais são inerentes a escolha da abordagem matemática a ser aplicada, e por conseguinte, dos conceitos que estão ligados diretamente ao estudo, se subdistribuição (como no nosso estudo), subdensidade, sub-risco, entre outros.

### **2.9. Casuística**

No período de janeiro de 1994 até dezembro de 2010 foram realizados 652 TCTH alogênicos na Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) no Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro) através do serviço de transplante de medula óssea (TMO).

Foram selecionados os casos de transplantes alogênicos aparentados idênticos, cujas doenças fossem as leucemias (aguda e crônica) e cujos pacientes realizaram somente um transplante alogênico, resultando em uma casuística de 279 pacientes.

Os pacientes que foram submetidos a um segundo procedimento, seja infusão de linfócitos ou um segundo transplante não foram contemplados nesta análise.

O tempo de avaliação da DeCH crônica foi definido pela data do transplante até a data do surgimento da mesma para os que foram diagnosticados, enquanto a data da última consulta ou a data do óbito foram as datas limites para os pacientes que não desenvolveram a DeCH e foram censurados. Os casos que tiveram um evento competitivo se considerou a data do primeiro evento.

O evento competitivo considerado foi a recidiva ou a morte (independente da causa, se diferente de progressão da doença) antes do surgimento da DeCH, enquanto o evento principal foi a DeCH crônica extensa.

As principais variáveis estudadas foram as características demográficas e clínicas dos pacientes, ou seja, gênero paciente e doador, idade paciente e doador, diagnóstico primário, fonte de células infundida, se recidiva, se DeCH aguda, se DeCH crônica (localizada ou extensa), se óbito, causa de óbito.

Na aplicação do teste Kaplan-Meier (1958) foi usado o teste log-rank no cotejamento das curvas, enquanto para o teste da Incidência Cumulativa o teste de Gray (1988) foi aplicado, conforme preconiza a metodologia.

Ademais, as análises descritivas, as curvas de sobrevida Kaplan-Meier foram feitas através do uso do software estatístico SPSS (Statistical Package Social Sciences), enquanto o STATA (Statistics / Data Analysis) foi utilizado na aplicação do teste da função da incidência cumulativa com risco competitivo.

### **2.9.1. Pacientes**

A tabela 3 apresenta as características dos pacientes analisados, estratificados em dois grupos: 136 (49%) casos com diagnóstico de leucemia linfóide ou mieloide aguda e 142 (51%) casos com diagnóstico de leucemia mieloide crônica.

Tanto os dados demográficos gerais, como os dados clínicos dos grupos, não são comparáveis, por serem doenças com padrões e especificidades bem diferentes. Outro ponto de destaque é o tipo de fonte de células entre as doenças, é importante estarem bem distribuídos internamente para viabilizar a análise.

A ideia é apresentar os dados no momento do transplante e após o procedimento, de maneira a corroborar as análises realizadas nos grupos com os dados publicados na literatura.

**Tabela 3. Características dos pacientes ao TCTH ablativo por leucemia**

|                                        | Leucemia Aguda<br>(n= 136) |      | Leucemia Crônica<br>(n= 142) |      |
|----------------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|
|                                        | n                          | %    | N                            | %    |
| Idade ao TCTH, anos (mediana/variação) | 32 (4-60)                  |      | 37 (4-59)                    |      |
| Gênero Doador-Receptor                 |                            |      |                              |      |
| Feminino para masculino                | 43                         | 31,6 | 42                           | 29,5 |
| Diferente do anterior                  | 93                         | 68,4 | 100                          | 70,5 |
| Incompatibilidade sanguínea            | 53                         | 38,9 | 68                           | 47,8 |
| Fator Rh (+/-)                         | 15                         | 28,3 | 18                           | 26,5 |
| Sistema ABO                            | 38                         | 71,7 | 50                           | 73,5 |
| Sorologia: CMV (antigenemia: IgG)      |                            |      |                              |      |
| Receptor negativo/Doador positivo      | 5                          | 3,6  | 5                            | 3,5  |
| Situação da doença                     |                            |      |                              |      |
| Precoce (1ª RC ou 1ª FC)               | 70                         | 51,5 | 117                          | 82,4 |
| Tardia (diferente da precoce)          | 66                         | 48,5 | 25                           | 17,6 |
| Fonte do enxerto                       |                            |      |                              |      |
| Sangue Periférico                      | 69                         | 50,7 | 64                           | 45,0 |
| Medula Óssea                           | 67                         | 49,3 | 78                           | 55,0 |
| Regime de condicionamento *            |                            |      |                              |      |
| Bussulfan + Ciclofosfamida             | 67                         | 49,2 | 142                          | 100  |
| Profilaxia da DeCH                     |                            |      |                              |      |
| Ciclosporina + Metrotexate             | 121                        | 88,9 | 142                          | 100  |

TCTH= transplante de células-tronco periféricas; CMV= citomegalovírus; IgG= sorologia; RC= resposta completa; FC= fase crônica; \*Regime de condicionamento para outra leucemia aguda: Bussulfan + Fludarabina (12); ITC (irradiação total do corpo) + Ciclofosfamida (Cy) + Etoposide (13); ITC + Cy (21); Bussulfan + Cy + Etoposide (23); DeCH= doença do enxerto contra hospedeiro.



### ***3. Resultados***



### 3. Resultados

Conhecendo os pacientes a serem incluídos no estudo, e suas principais variáveis no momento do TCTH, a próxima etapa é verificar as variáveis após a realização do TCTH e a partir destas determinar quais análises são possíveis de se aplicar, ou seja, estudando a consistência, a variabilidade e quais há dados faltantes. Ademais, neste momento também é possível checar se há coerência com o que é esperado pela literatura.

Neste estudo, a tabela 4 apresenta os dados obtidos após o TCTH, pode-se verificar que há uma maior incidência de DeCH crônica no grupo de LMC e por conseguinte, há uma maior frequência na causa de óbito por DeCH, enquanto no grupo das leucemias aguda, temos uma menor incidência de DeCH, e em contra partida há uma maior frequência de recaída, logo a causa de óbito por progressão de doença também aumenta.

Esses dados, como já citado, (Vigorito et al, 1998) sugerem que a DeCH age como fator protetor contra a doença de base, dificultando assim o retorno da doença no decorrer do tempo. Além disso, a tabela 4 mostra as informações separadas pelo tipo de leucemia e não há comparação entre estes grupos.

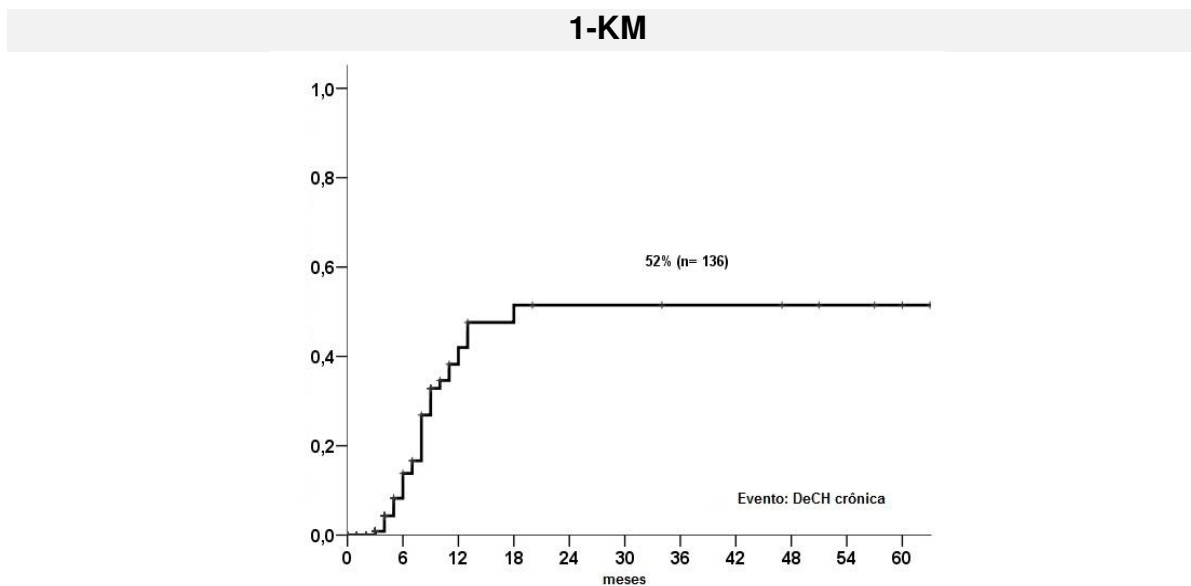
**Tabela 4. Resultados obtidos após TCTH por tipo de leucemia**

|                                                 | Leucemia Aguda<br>(n= 136) |      | Leucemia Crônica<br>(n= 142) |      |
|-------------------------------------------------|----------------------------|------|------------------------------|------|
|                                                 | n                          | %    | n                            | %    |
| Dias de internação - mediana (variação)         | 21 (1-74)                  |      | 24 (15-88)                   |      |
| Dia de pega de granulócitos * mediana(variação) | 16 (9-34)                  |      | 18 (8-34)                    |      |
| Dia de pega de plaquetas * mediana (variação)   | 18 (9-65)                  |      | 18 (9-83)                    |      |
| DeCH Aguda - casos avaliáveis                   | 127 (93,4)                 |      | 138 (97,1)                   |      |
| 0-I                                             | 108                        | 85,0 | 103                          | 74,6 |
| II-IV                                           | 19                         | 15,0 | 35                           | 25,4 |
| DeCH crônica - casos avaliáveis                 | 83 (61,0)                  |      | 108 (76,0)                   |      |
| Sem DeCH crônica                                | 36                         | 43,4 | 21                           | 19,4 |
| Localizada                                      | 12                         | 14,4 | 17                           | 15,7 |
| Extensa                                         | 35                         | 42,2 | 70                           | 64,8 |
| Se recaída                                      | 40                         | 29,4 | 24                           | 16,9 |
| Tempo de seguimento, mediana (variação) meses   | 35 (0-192)                 |      | 71 (0-203)                   |      |
| Tempo de seguimento (vivos) mediana (variação)  | 92 (15-192)                |      | 125 (32-203)                 |      |
| Total de casos vivos                            | 44                         | 32,3 | 72                           | 50,7 |
| Causas de óbito                                 | (n= 92 )                   |      | (n= 70)                      |      |
| Progressão da doença                            | 34                         | 37   | 09                           | 12,8 |
| Infecções                                       | 36                         | 39   | 27                           | 38,6 |
| DeCH                                            | 11                         | 12   | 27                           | 38,6 |
| Outra                                           | 11                         | 12   | 07                           | 10   |

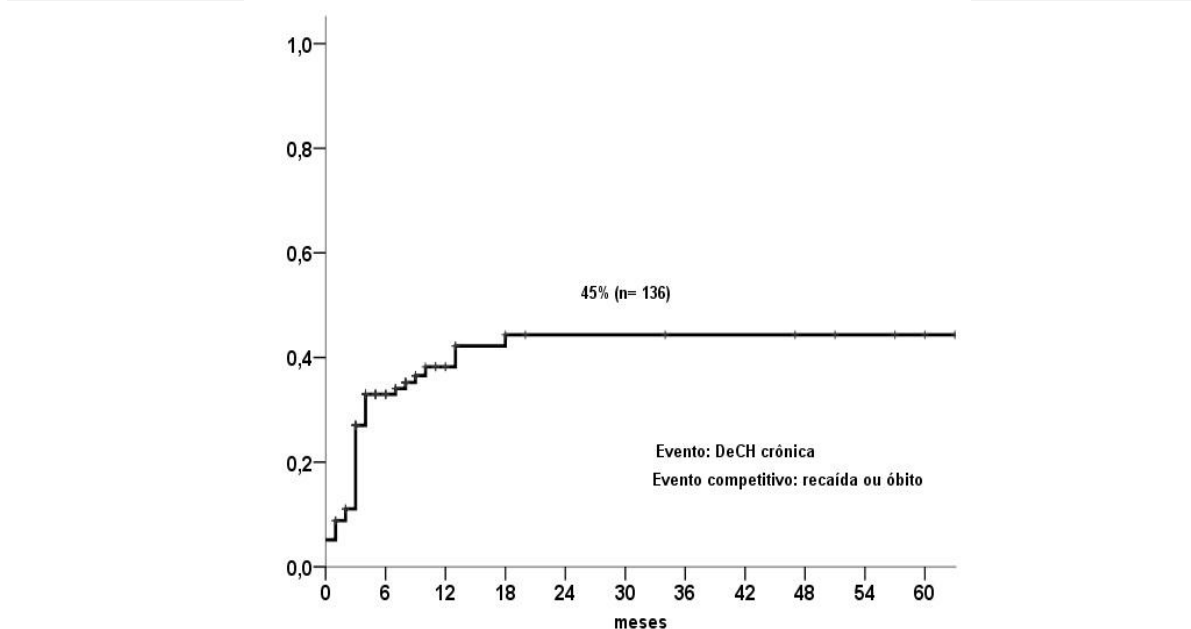
TCTH= transplante de células-tronco hematopoiéticas; DeCH: doença do enxerto contra hospedeiro; \*Considerado somente os pacientes que obtiveram pega de enxerto (leucemia aguda= 117 e leucemia crônica= 135).

Após avaliar a consistência dos dados de ambos os grupos e de estudar as características inerentes de cada um, optou-se em iniciar as análises de sobrevida com o grupo de pacientes com leucemia aguda.

Aplicando o teste 1-KM a probabilidade de DeCH crônica foi de 52% e com o uso FIC foi de 45% (Figura 2 e 3).

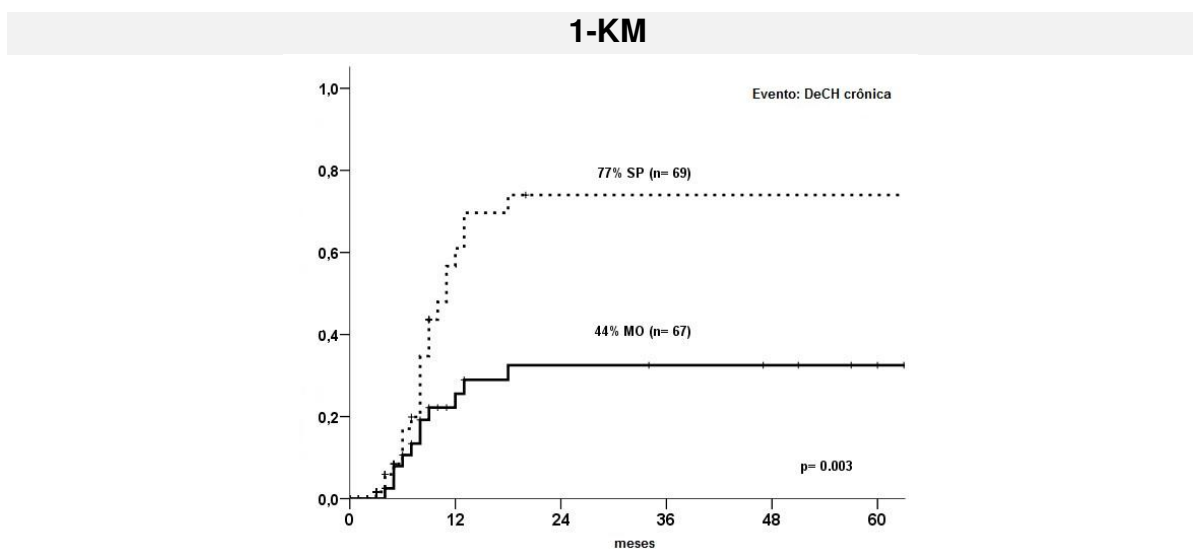


**Figura 2: Probabilidade de DeCH crônica em LA aplicando teste 1-KM FIC**

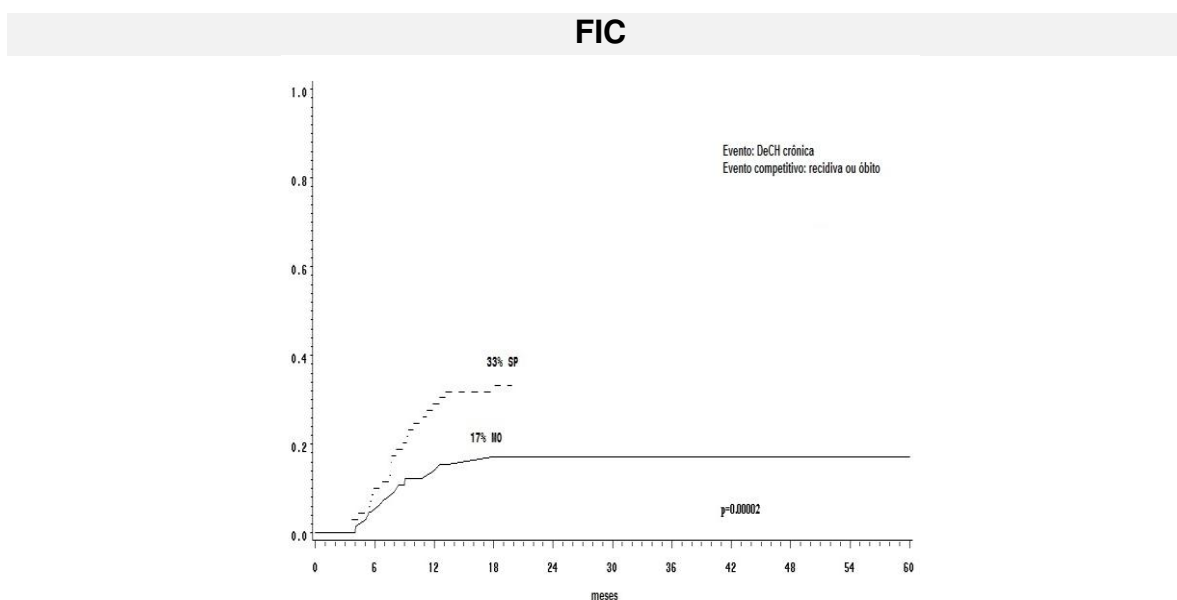


**Figura 3: Probabilidade de DeCH crônica em Leucemia Aguda aplicando FIC**

Seguindo com o mesmo grupo de pacientes, cotejamos pela fonte de enxerto, resultando em 44% para medula óssea (MO) e 77% para sangue periférico (SP) com  $p= 0,003$  aplicando o teste 1-KM, apresentado na figura 4. Os resultados com o teste da FIC foi de 17% para MO e 33% para SP com  $p= 0,00002$  demonstrado na figura 5.

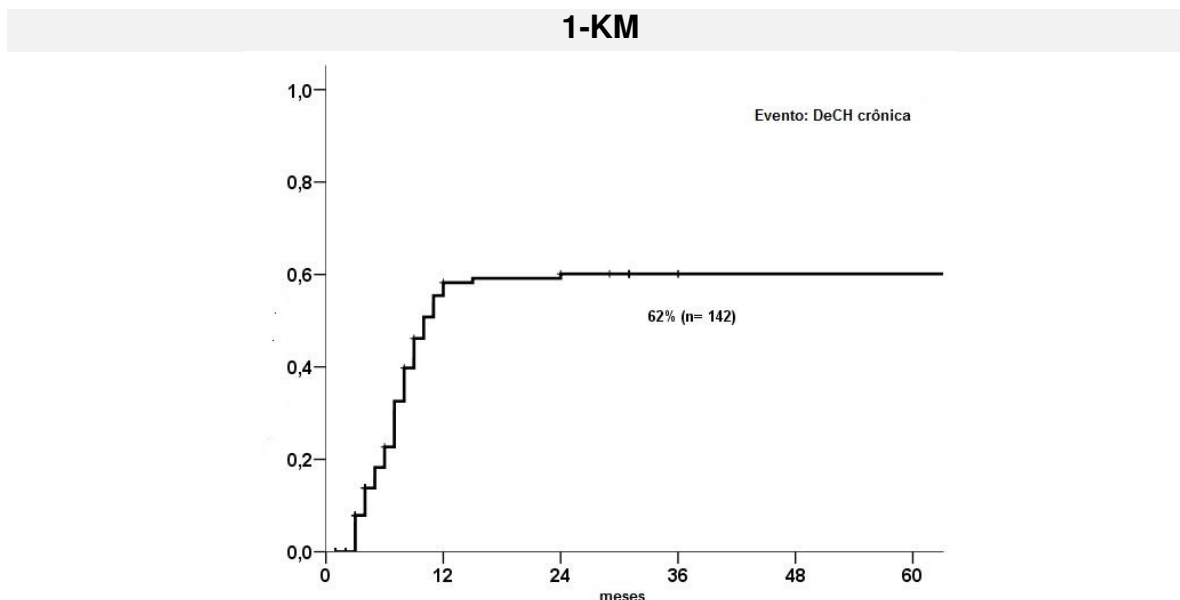


**Figura 4: DeCH crônica por tipo de enxerto / LA (1-KM)**

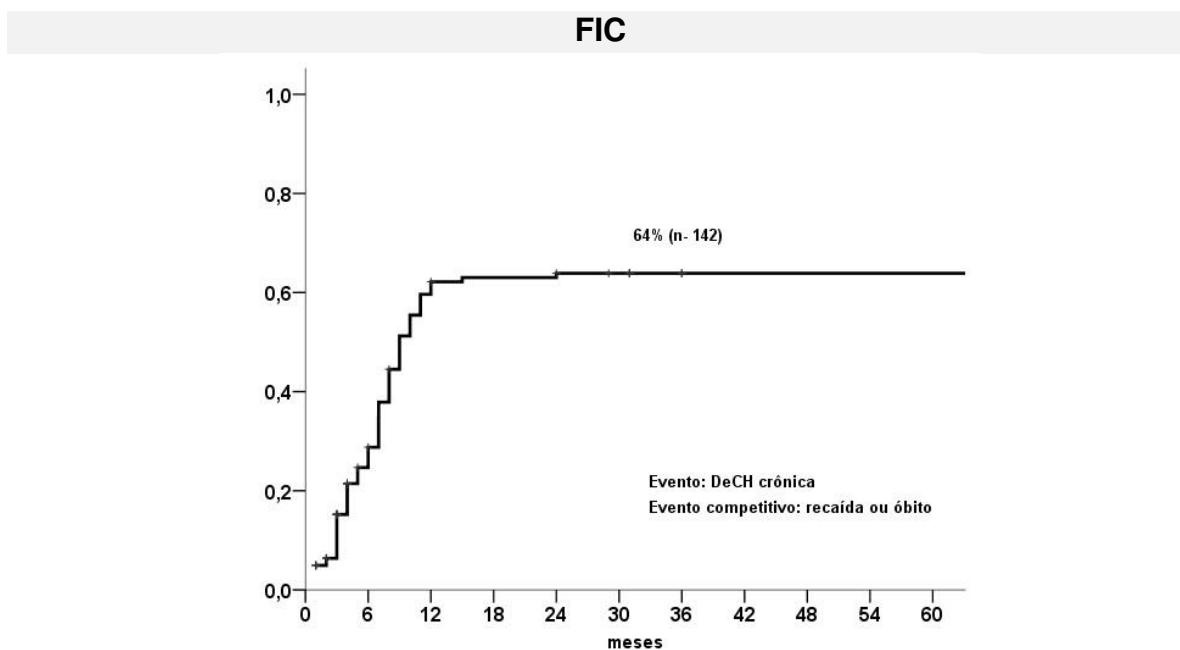


**Figura 5: DeCH crônica por enxerto / LA (FIC)**

Aplicando os mesmos testes, agora com o grupo de leucemia mieloide crônica, a probabilidade de DeCH crônica foi de 62% com o teste 1-KM (figura 6) e 64% com a FIC (figura 7).

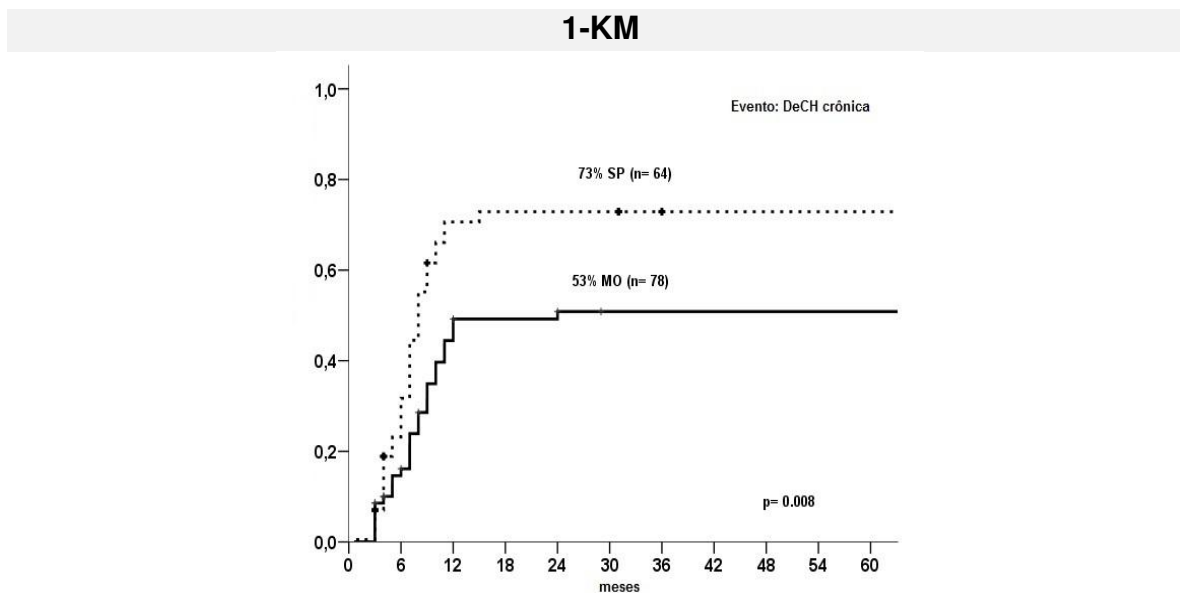


**Figura 6: Probabilidade de DeCH crônica em LMC aplicando teste 1-KM**

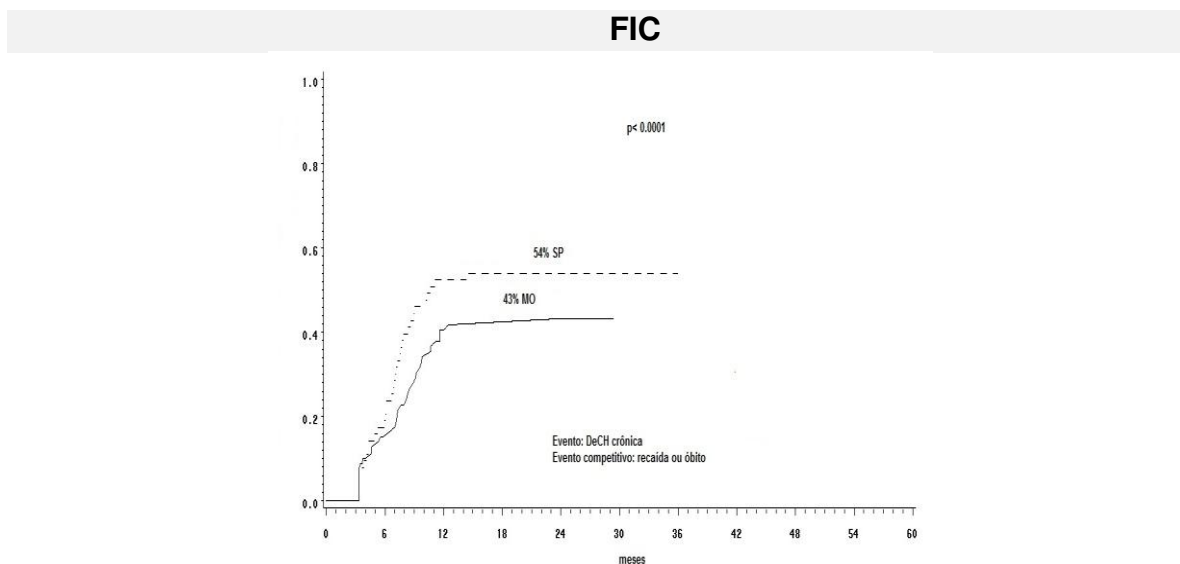


**Figura 7: Probabilidade de DeCH crônica em LMC aplicando teste FIC**

No momento do cotejamento por fonte de células, para o grupo que recebeu MO obteve-se 53% e 73% para o grupo SP com  $p= 0,008$  no teste 1-KM apresentado na figura 8. Aplicando o teste FIC a MO teve 43% e o SP 54% com  $p< 0,0001$  (figura 9).



**Figura 8: DeCH crônica por tipo de enxerto / LMC (1-KM)**



**Figura 9: DeCH crônica por tipo de enxerto / LMC (FIC)**

Embora a abordagem contemplando os riscos competitivos, a FIC, seja mais adequada e demonstre uma maior precisão com os eventos, e no geral tenha apresentado uma menor probabilidade de desenvolver a DeCH, os resultados demonstraram que independente do tipo de análise, quando comparado o tipo de enxerto, ambas as comparações foram significativas. Isso demonstra que a fonte de enxerto é determinante no que concerne a probabilidade de desenvolver a DeCH, sendo a fonte SP significativamente maior.



## ***4. Discussão***



#### 4. Discussão

Estes resultados consolidam as publicações recentes de Stamatović et al (2012) e Shinzato et al (2013), assim também como os achados anteriores de Vigorito et al. (1998, 2001) que relataram que o uso de fonte de células do sangue periférico em relação a medula óssea induz uma chance maior de desenvolver a DeCH crônica. Estes manuscritos também enfatizam que todos devem estar cientes do aumento concomitante do efeito enxerto *versus* tumor e dos riscos da DeCH.

No que concerne aos objetivos do estudo, as diferenças metodológicas de ambas as técnicas estatísticas foram apresentadas, tanto teoricamente quanto na aplicação de dados reais, obtendo dados similares aos da literatura e inclusive obtendo as mesmas diferenças entre os testes.

As diferenças estabelecidas e encontradas entre os testes podem impactar na conduta médica, já que não são diferenças superficiais ou ocasionais. Isso pode refletir diretamente na rapidez ou cautela com que a equipe médica precisa decidir qual conduta tomar. Vigorito et al (2001) relataram que em função das diferenças encontradas entre as fontes de células, o grupo optou em definir critérios mais sensíveis para o uso do sangue periférico no serviço, ou seja, conscientes da alta probabilidade de desenvolver a DeCH crônica, decidiram que não seriam todos os pacientes submetidos ao TCTH, elegíveis para este tipo de enxerto, e que um dos primeiros critérios seria o status da doença do paciente ao

transplante, sendo que os pacientes com doença avançada e mais resistentes poderiam se favorecer mais do sangue periférico do que os outros, afinal a chance da doença voltar neste grupo de pacientes é maior.

A facilidade da coleta, sua rapidez, agilidade, e principalmente a possibilidade de fazer a coleta fora do centro cirúrgico, entre outros, acabava sendo um estímulo aos doadores, que sem entender todo o processo, tinham uma predileção pelo sangue periférico.

Existem muitos fatores que interferem nos estudos, fatores controláveis e incontroláveis, associado a existência ou não de risco competitivo, que precisam ser estabelecidos antes de qualquer análise, para que os resultados possam auxiliar de maneira segura e pragmática as condutas médicas.

No que concerne ao método estatístico, a ocorrência do evento num tempo específico é a probabilidade de sobreviver a qualquer evento e ainda experimentar outro evento neste mesmo período, como já enfatizado. Mesmo que a sobrevida global seja reduzida quando qualquer evento acontece, o resultado da incidência do evento de interesse também será reduzida. E na ausência destes eventos, o teste 1-KM estima igualmente como a FIC.

Kim e Armand (2013) fizeram uma revisão em quatro jornais científicos indexados (BBMT<sup>3</sup>, Blood<sup>4</sup>, JCO<sup>5</sup> e NEJM<sup>6</sup>) no período de 12 meses (julho 2010 a

---

<sup>3</sup> BBMT: Biology of Blood and Marrow Transplantation;

<sup>4</sup> Blood: Journal of the American Society of Hematology;

<sup>5</sup> JCO: Journal of Clinical Oncology;

Junho de 2011) e encontraram 62 artigos que apresentaram FIC para a DeCH. Surpreendentemente, 24 (39%) manuscritos não estabeleceram quais eram os eventos competitivos ou qual método foi aplicado, além de outros problemas. Assim, nos parece que é mais um problema conceitual do que a aplicação de qualquer software estatístico.

De maneira similar, fizemos uma revisão em três revistas brasileiras indexadas (RBHH<sup>7</sup>, RAMB<sup>8</sup> e Clinics<sup>9</sup>) usando como palavra-chave: transplante de medula óssea (TCTH), doença do enxerto contra hospedeiro (DeCH) e teste de incidência cumulativa. Em relação ao período, optou-se em não definir, pois os resultados eram ínfimos e citando as palavras: TCTH e DeCH, encontrou-se 82 artigos.

Para flexibilizar e tentar ampliar os resultados, também se buscou o uso da FIC em diferentes situações, ou seja, que não se aplicasse a DeCH, todavia, as saídas não se alteraram. Do total, cerca de 5% envolvia o cálculo de incidência cumulativa e o conceito de evento competitivo, no entanto, quando havia definição do evento, o teste aplicado não considerava o mesmo, e quando o teste considerava o evento, não havia clareza no que tinha sido usado como evento competitivo. Destes artigos, 10 trataram especificamente sobre a DeCH, e somente um aplicou o teste de incidência cumulativa, estabelecendo claramente os riscos competitivos e o cotejamento com o teste de Gray.

---

<sup>6</sup> NEJM: The New England Journal of Medicine.

<sup>7</sup> RBHH: Revista brasileira de hematologia e hemoterapia;

<sup>8</sup> RAMB: Revista da associação médica brasileira;

<sup>9</sup> Clinics: da faculdade de medicina da USP – Universidade de São Paulo.

Com isso, nos parece que os resultados demonstram que o problema conceitual, citado por Kim e Armand (2013), se repete no Brasil com mais ênfase, indicando que é real e precisa ser solucionado, inclusive para manter a credibilidade e confiança nos estudos brasileiros no que concerne a afirmação de que nossos resultados são similares aos achados na literatura internacional.

Cabe uma reflexão sobre as medidas de ocorrência das doenças utilizadas, não só na área de epidemiologia, como em todas as áreas médicas com suas especificidades, tais como a incidência, a mortalidade e a probabilidade de sobrevida.

A definição de uma escala de tempo adequada é essencial para evitar estimativas enviesadas dos resultados, consequentemente deve-se padronizar os tempos antes das análises (Lee e Wang, 2003). Afinal, a análise da tendência dos coeficientes padronizados de mortalidade constitui-se em um dos melhores indicadores para avaliar os resultados de tratamentos, terapias e/ou intervenções.

As probabilidades de sobrevida refletem e avaliam os avanços diagnósticos e terapêuticos, podendo inclusive, contribuir na descrição do comportamento da doença e dos seus fatores prognósticos, quando desenvolvida em dados populacionais. Ademais, as taxas de sobrevida podem ser usadas para estimar a eficiência global do sistema de saúde, que depende não só da qualidade do cuidado prestado, mas também da acessibilidade ao sistema de saúde e, consequentemente, à probabilidade de um diagnóstico e tratamento precoce (Estève et al, 1994).

## ***5. Conclusão***



## 5. Conclusão

Os resultados indicaram que a FIC resulta em uma estimativa precisa, enquanto o teste 1-KM superestima a probabilidade cumulativa na presença dos eventos competitivos. Em termos práticos, significa que na abordagem 1-KM quando um sujeito experimenta um evento competitivo, este indivíduo é tratado como censurado e é eliminado da possibilidade de risco. Por outro lado, na FIC este sujeito tem seu evento considerado no cálculo da probabilidade como um evento, porém sua estimativa é menor, se este evento for um risco competitivo, ou seja, é considerado, mas não como se fosse o evento esperado.

A análise na área do TCTH enfrenta desafios únicos porque muitos desfechos clínicos dependem do efeito enxerto contra tumor e da DeCH, dois eventos que são imunologicamente interligados, mas de consequências clínicas diametralmente opostas, como afirmam Kim e Armand (2013). Indubitavelmente, esta é uma das razões que a metodologia que contempla os riscos competitivos é parte essencial da estimação do desfecho na pesquisa do TCTH. Entretanto, a revisão bibliográfica nos indica que a escolha dos eventos competitivos para um desfecho de interesse está longe de ser fácil ou clara. Por conseguinte, enquanto tal consenso não é alcançado, os métodos e as definições dos desfechos dos estudos relacionados ao TCTH devem contemplar detalhes suficientes, para que seus resultados possam ser interpretados e comparados com estudos similares.



## ***6. Referência Bibliográfica***



## 6. Referência Bibliográfica

Akpek G, Zahurak ML, Piantadosi S et al. Development of a prognostic model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001;97:1219-1226.

Allison PD. Event History analysis: Regression for longitudinal event data. Sage Publication: Beverly Hills, CA, 1984.

Armitage P & Berry G. Statistical methods in Medical Research. 3<sup>a</sup> ed. Oxford, 1994.

Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP et al. Consensus among bone marrow transplants for diagnosis, grading and treatment of chronic graft-versus-host disease. Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:247–54.

Atkinson K, Horowitz MM, Gale RP et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75:2459-2464.

Baird K, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease. *Curr Opin Hematol*, 2006;13:426-35.

Baron F, Storb R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as treatment for hematological malignancies: a review. *Springer Semin Immunopathol*. 2004 Nov; 26 (1-2):71-94.

- Bastos J, Rocha C. Análise de sobrevivência. Conceitos básicos. Arquivos de Medicina, 2006; 20:184-186.
- Beltrame, LP. Indução de quimerismo hematopoiético misto com fludarabina e irradiação corporal total pré transplante de células progenitoras periféricas, em pacientes com neoplasias hematológicas. Tese de doutorado, UNICAMP, 2006.
- Benichou J, Gail MH. Estimates of absolute cause-specific risk in cohort studies. Biometrics, 1990;46:813-826.
- Berrino F, Micheli A, Sant M, Capocaccia R. Interpreting survival differences and trends. Tumori, 1997; 83:9-16.
- Caplan RJ, Pajak TF, Cox JD. Analysis of probability and risk of cause-specific failure. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1994; 29:1183-1186.
- Cardozo DM. A importância das disparidades genéticas nos genes HLA e KIR na resposta de pacientes submetidos ao transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas para o tratamento de doenças onco-hematológicas. Tese de doutorado. Unicamp, 2013.
- Carlens S, Ringden O, Remberger M, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. Bone Marrow Transplant. 1998;22:755-761.

- Carvalho M, Andreozzi V, Codeco C, et al. Análise de sobrevida. Teoria e Aplicações em Saúde. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.
- Cheng Y, Fine JP, Wei LJ. Prediction of cumulative incidence function under the proportional hazards model. *Biometrics*, 1998; 54:219-228.
- Cheng Y, Fine JP, Kosorok MR. Nonparametric association analysis of multivariate competing risks data. Department of Statistics, University of Wisconsin-Madison, March, 2006.
- Colton T. *Statistica in Medicine*. Padova: Piccin Editore, 1979.
- Cox, DR. Regression models and life tables (with discussion). *J Roy Statist. Soc..B*, 1972; 34:187-220.
- Cox DR, Oakes D. *Analysis of Survival Data*. London: Chapman & Hall, 1984.
- David HA, Moeschberger ML. *The theory of competing risks*. London: Griffin, 1978.
- Duarte BKL, Miranda ECM, Nucci M et al. Brazilian experience using high dose sequential chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphomas. *Rev. Brasil Hemat. e Hemot.*, 2011; 33:432-438.
- Estève J, Benhamou E, Raymond L. *Statistical Methods in Cancer Research*. In: *Descriptive Epidemiology*, IARC Scientific Publication. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1994;128(4):213-279.

- Feinstein AR, Daniel M, Sosin MD, Wells CK. The will Rogers Phenomenon: Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival cancer. *New England Journal of Medicine*, 1985; 312:1604-1608.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-956.
- Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA*, Jun 1999; 94:496-509.
- Gaynor JJ, Feuer EJ, Tan CC, et al. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities: examples from clinical oncology data. *Journal of the American Statistical Association*, 1993; 88:400-409.
- Gelman R, Gelber R, Henderson IC et al. Improved methodology for analyzing local and distant recurrence. *Journal of Clinical Oncology*, 1990; 8:548-555.
- Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statist. Med.*, 1999; 18:695-706.
- Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Annals of Statistics*, 1988; 16(3):1141-1154.

- Haesook TK, Philippe A. Clinical endpoints in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation Studies: The cost of freedom. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 2013; 19:860-866.
- Kalbfleisch JD, Prentice RL. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 1980 e 2002.
- Kahn HA, Sempos CT. *Statistical Methods in Epidemiology*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1989.
- Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958; 53:457-481.
- Kim HT, Armand, P. Clinical Endpoints in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Studies: The Cost of Freedom. *Biol. Blood Marrow Transplant*, 2013; 19:860-866.
- Klein JP, Moeschberger ML. *Survival analysis: techniques for censored and truncated data*. Springer-Verlag: New York, 1997.
- Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplantation. Part I: unadjusted analysis. *Bone Marrow Transplantation*, 2001; 28:909-915.
- Klein JP, Rizzo JD, Zhang MJ, Keiding N. Statistical methods for the analysis and presentation of the results of bone marrow transplants. Part 2: Regression modeling. *Bone Marrow Transplantation*, 2001; 28:1001-1011.

- Kleinbaum DG. Survival Analysis: A Self-Learning Text. New York: Springer, 1995.
- Kollman C, Howe CW, Anasetti C, et al. Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. Blood, 2001;98:2043-2051.
- Kondo M, Kojima S, Horibe K, et al. Risk factors for chronic graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation in children. Bone Marrow Transplant. 2001;27:727-730.
- Korn EL, Dorey FJ. Application of crude incidence curves. Statistics in Medicine, 1992;11:813-829.
- Korngold R, Sprent J. T-cell subsets and graft-versus-host disease. Transplantation, 1987;44:335-9.
- Le, Lisa Wen. "Comparing two treatments of Bone Marrow transplantation comparing in the context of competing risks failure time". University of Toronto, Canada. November, 2006.
- Lee ET. Statistical Methods for Survival Data Analysis. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: John Wiley & Sons, 1992.
- Lee SJ, Klein JP, Barrett AJ, et al. Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse. Blood, 2002;100:406-414.

- Lee SJ, Vogelsang G, Flowers MED. Chronic graft-versus-host disease. Biol. Blood Marrow Transplant, 2003;9:215-33.
- Lee TE, Wang WJ. Statistical Methods for Survival Data Analysis, 3<sup>rd</sup> ed. Wiley Interscience, 2003. 534p.
- Loughran-Jr TP, Sullivan K, Morton T, et al. Value of day 100 screening studies for predicting the development of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. Blood, 1990;76:228-234.
- Michelson E, Petersdorf EW. Histocompatibility. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds). Hematopoietic cell transplantation. 2. ed. Boston: Blackwell Science, 1999. p. 28-37.
- Miranda ECM, Silva GT, Pasquini MC. Pesquisa clínica e bioestatística aplicadas ao transplante de células-tronco hematopoéticas. In: In: Julio C Voltarelli; Ricardo Pasquini, Euza TT Ortega (Org). Transplante de células-tronco hematopoéticas. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, pg 133-152.
- Niland JC. Biostatistical Methods in Hematopoietic cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 1995;1:414-433.
- Niland JC, Fisher LD. Biostatistical methods in Marrow Transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 1992;1:242-258.

- Ochs LA, Miller WJ, Filipovich AH, et al. Predictive factors for chronic graft-versus-host disease after histocompatible sibling donor bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1994;13:455-460.
- Pavletic SZ, Lee SJ, Socie G, Vogelsang G. Chronic graft-versus-host disease: implications of the National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials. Bone Marrow Transplant, 2006.
- Pepe MS. Inference for events with dependent risks in multiple endpoint studies. J. Amer Statist Assoc., 1991; 86: 770-778.
- Pepe MS, Mori M. Kaplan-Meier, marginal or conditional probability curves in summarizing competing risks failure time data. Statistics in Medicine, 1993;12:737-751.
- Pintilie, M. Competing risks. A practical perspective. Statistics in practice. Editors: John Wiley & Sons, England, 2006.
- Reddy P, Ferrara JL. Immunobiology of acute graft-versus-host disease. Review. Blood Rev., Dec 2003;17(4):187-94.
- Remberger M, Aschan J, Lonnqvist B, et al. An ethnic role for chronic, but not acute, graft-versus-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. Transplant Proc., 2001;33:1769-1770.

- Remberger M, Kumlien G, Aschan J, et al. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002;8:674-682.
- Ringden O, Paulin T, Lonnqvist B, Nilsson B. An analysis of factors predisposing to chronic graft-versus-host disease. *Exp Hematol*.1985;13:1062-1067.
- Rocha V, Wagner-Jr JE, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med.*, 2000;342:1846-1854.
- Schultz KR, Miklos DB, Fowler D, et al. Toward biomarkers for chronic graft-versus-host disease: National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: III. Biomarker Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006;12:126-137.
- Shinzato A, Tabuchi K, Atsuta Y, et.al. PBSCT is associated with poorer survival and increased chronic GvHD than BMT in Japanese paediatric patients with acute leukaemia and an HLA-matched sibling donor. *Pediatr Blood Cancer*. Sep 2013;60(9):1513-9.

Stamatović D, Balint B, Tukic L, et.al. Allogeneic stem cell transplant for chronic myeloid leukemia as a still promising option in the era of the new target therapy. *Vojnosanit Pregl.* Jan 2012;69(1):37-42.

Statistical Package Social Sciences - SPSS for windows (programa de computador), version 15.0. LEAD technologies, Inc. 2006.

Statistics Data Analysis - STATA - small Stata 12.1 for windows, 800-STATA-PC (programa de computador). StataCorp LP. College Station, Texas, 2013.

Storb R, Prentice RL, Sullivan KM, et al. Predictive factors in chronic graft-versus-host disease in patients with aplastic anemia treated by marrow transplantation from HLA-identical siblings. *Ann Intern Med.*, 1983;98:461-466.

Sullivan KM, Agura E, Anasetti C, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol.*, 1991;28:250-259.

Syrjala KL, Chapko MK, Vitaliano PP, et al. Recovery after allogeneic marrow transplantation: prospective study of predictors of long-term physical and psychosocial functioning. *Bone Marrow Transplant*, 1993;11:319-327.

Szklo M, Nieto J. *Epidemiology. Beyond the basics.* 2<sup>nd</sup> edition Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning, 2000.

- Teixeira MTB, Faerstein E, Latorre MR. Técnicas de análise de sobrevida (Survival analysis techniques). Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, mai-jun 2002;18(3):579-594.
- Thomas ED. Transplante de medula óssea no mundo - uma revisão histórica. In: Julio C Voltarelli; Ricardo Pasquini, Euza TT Ortega (Org). Transplante de células-tronco hematopoéticas. São Paulo: Editora Atheneu, 2009, pg 3-13.
- Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med 1957;257:491-6.
- Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood, 1977; 49:511-33.
- Thomas ED, Flournoy N, Buckner CD, et al. Cure of leukemia by marrow transplantation. Leuk Res 1977;1:67-70.
- Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. Bone Marrow Transplant, Dec 1998;22(12):1145-51.

- Vigorito, AC, Marques-Junior JF, Aranha FJ, et al. A randomised prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies, an update. The Hematologica Journal, Scientific Letter, 2001;86:665-666.
- Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas. São Paulo: Editora Atheneu, 2009.
- Weisdorf D, Zhang M-J, Arora M, et al. Graft vs. Host disease induced graft vs. leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival following reduced intensity conditioning. Biol Blood Marrow Transplant, November 2012;18(11):1727-1733.
- Wingard JR, Piantadosi S, Vogelsang GB, et al. Predictors of death from chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. Blood, 1989;74:1428-1435.
- WWW2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos [acesso 01 de novembro de 2013].

## ***7. Anexos***



## 7. Codificação da tabela do Excel

- **UPN**= número do paciente no Registro Internacional;
- **HC**= número do HC;
- **S**= sexo do receptor (1= masculino; 2= feminino);
- **SxD**= sexo do doador (1= masculino; 2= feminino);
- **SxMsxDf**= sexo receptor = masculino e sexo doador= feminino (0= não e 1= sim);
- **SgIncomp**= incompatibilidade sanguínea (0= não; 1= menor (ABO); 2= maior (Rhesus));
- **IdaP**= idade do paciente no dia do TMO em anos;
- **IdaDo**= idade do doador;
- **SoroCMV**= sorologia Igg do paciente negativo e doador positivo (0= não; 1= sim)
- **DxLeuc**= 1= leucemia aguda; 2= leucemia crônica;
- **Dx**= subclassificação das leucemias de acordo com CIBMTR;
- **Dt Diag**= Data do diagnóstico de base;
- **TMO**= Data do primeiro dia do TMO; (o primeiro D+0);
- **DiaH**= total de dias de hospitalização a partir da data do TMO; (Alta-TMO);
- **Pe1**= Dia da pega de granulócitos (2 dias consecutivos > 500);
- **Fator**= se tomou fator de crescimento; (para alogênicos: 0= não; 1= sim e para Autólogos: D1+ ou D5+);
- **Pe2**= Dia da Pega de plaquetas > 20.000, respeitando 7 dias sem transfusão de plaquetas;
- **Rec**= se recidiva, progressão ou rejeição (0= não e 1= sim);
- **Dt Rec**= Data da recidiva, progressão ou rejeição;
- **En**= tipo de enxerto (1= MO; 2= CPP);
- **Con**= tipo de condicionamento (ver códigos ao final desta legenda);
- **Cls Nucl**= número de células nucleadas infundidas;
- **CD34+**= número de células CD34+ infundidas;
- **ProfGV**= profilaxia da DeCH; 1= CsA; 2= CsA+cort; 7= MTX + CsA;
- **GVa**= grau do GVHD agudo (varia de 0 a 4 + NA= não avaliável);

- **DiaGVa**= dia em que ocorreu a DeCH aguda e se não ocorreu inserir o dia em que foi avaliado, lembrando que a DeCH aguda é avaliada até o dia 100.
- **SeGVaPrevia**= 1= Se DECH aguda previa (de II-IV graus); 2= se óbito antes do D+100; 3= recaída- NA;
- **GVc**= se ocorreu DeCH crônica (**0**= não; **1**= localizado; **2**= extenso; **NA**= não avaliável);
- **DiaGVc**= dia em que foi analisada a DeCH ou o dia em que foi diagnosticado (para o localizado se considera a data do Anátomo Patológico; para o Extenso se considera o dia em que começou o tratamento);
- **EventoDeCHcr**= 0= sem evento; 1= óbito antes D+100; 2= recidiva sem DeCH; 3= DeCH localizada; 4= DeCH extensa; 5= óbito após D+100;
- **Sit**= situação: vivo= 0 e se óbito= 1 ;
- **DtFup**= Data da última consulta ou do óbito;
- **Óbito**= Data do óbito;
- **Causa**= Causa do óbito (ver código na tabela do IBMTR);
- **StatusDi**= situação da doença na data do seguimento ou óbito.

### 7.1. Codificação da causa de óbito, de acordo com códigos do CIBMTR

| <b>Código</b> | <b>Descrição</b>                      |
|---------------|---------------------------------------|
| 10            | Falha de enxerto ou rejeição          |
| 20            | Infecção, sem definir organismo       |
| 21            | Infecção bacteriana                   |
| 22            | Infecção fúngica                      |
| 23            | Infecção viral                        |
| 24            | Infecção por protozoários             |
| 29            | Outro tipo de infecção, detalhar      |
| 30            | Pneumonia Intersticial idiopática     |
| 31            | Pneumonia Intersticial Viral, CMV     |
| 32            | Pneumonia Intersticial pneumo cística |
| 33            | Pneumonia Intersticial fungus         |
| 34            | Pneumonia – outro tipo, detalhar      |
| 40            | SARA                                  |
| 50            | DeCH aguda                            |
| 60            | DeCH crônica                          |
| 70            | Progressão da doença                  |
| 80            | Falha em órgão, não especificado      |
| 81            | Fígado (diferente de VOD)             |
| 82            | VOD                                   |
| 83            | Cardíaca                              |
| 84            | Pulmonar                              |
| 85            | SNC – sistema nervoso central         |
| 86            | Renal                                 |
| 87            | Gastrointestinal (sem fígado          |
| 88            | Falência de múltiplos órgãos          |
| 89            | Falha em outro órgão, detalhar        |

| <b>Código</b> | <b>Descrição</b>                      |
|---------------|---------------------------------------|
| 90            | Outra malignidade                     |
| 100           | Hemorragia não específica             |
| 101           | Hemorragia pulmonar                   |
| 102           | Hemorragia intracranial               |
| 103           | Hemorragia gastrointestinal           |
| 109           | Hemorragia, especificar               |
| 110           | AVC – acidente vascular cerebral      |
| 120           | Hemorragia, vascular                  |
| 121           | Tromboembolismo                       |
| 122           | Coagulação Intravascular difusa       |
| 123           | PTT / SUH (Púrpura Trombocitopenica)  |
| 129           | Outra vascular                        |
| 140           | Malignidade pré existente             |
| 900           | Não relacionada a doença, especificar |

## 7.2. Dados: TMO - Leucemias

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SgIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 10  | 4193823 | 1 | 2   | 1       | 1        | 19,2 | 30   | 0       | 1      | 20  | 17/jul/1993 | 13/jan/1994 | 27   | 16  | 0     | 22  | 0   |             | 1  |
| 11  | 3938367 | 2 | 2   | 1       | 0        | 4,6  | 7    | 0       | 2      | 43  | 27/abr/1993 | 20/jan/1994 | 33   | 15  | 0     | 83  | 1   | 21/jun/1999 | 1  |
| 14  | 4185187 | 1 | 1   | 0       | 0        | 32,9 | 44   | 0       | 2      | 43  | 20/set/1991 | 03/mar/1994 | 36   | 33  | 1     | 25  | 0   |             | 1  |
| 15  | 4323698 | 2 | 2   | 1       | 2        | 34,4 | 26   | .       | 1      | 288 | 16/nov/1993 | 17/mar/1994 | 21   | 18  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 16  | 3840304 | 1 | 1   | 0       | 1        | 42,7 | 34   | 0       | 1      | 289 | 21/dez/1992 | 24/mar/1994 | 27   | 14  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 18  | 4346327 | 1 | 2   | 1       | 0        | 32,0 | 37   | 0       | 2      | 43  | 11/abr/1992 | 14/abr/1994 | 28   | 18  | 0     | 21  | 0   |             | 1  |
| 21  | 4384141 | 1 | 2   | 1       | 1        | 46,4 | 49   | 0       | 2      | 43  | 16/set/1993 | 12/mai/1994 | 27   | 13  | 0     | 12  | 0   |             | 1  |
| 22  | 4067773 | 2 | 2   | 1       | 0        | 27,7 | 41   | 0       | 1      | 290 | 23/jul/1993 | 25/mai/1994 | 19   | 15  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 23  | 4487892 | 2 | 1   | 0       | 0        | 50,5 | 47   | .       | 2      | 43  | 13/jun/1992 | 09/jun/1994 | 26   | 12  | 0     | 17  | 0   |             | 1  |
| 28  | 4288147 | 1 | 1   | 0       | 0        | 52,2 | 48   | 0       | 1      | 289 | 24/jan/1994 | 04/ago/1994 | 36   | 15  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 29  | 4521147 | 2 | 2   | 0       | 2        | 14,4 | 8    | 0       | 2      | 43  | 06/jul/1988 | 11/ago/1994 | 37   | 29  | 1     | 32  | 0   |             | 1  |
| 30  | 4084347 | 1 | 2   | 1       | 2        | 7,3  | 5    | 0       | 1      | 22  | 15/mar/1991 | 18/ago/1994 | 32   | 22  | 0     | 22  | 1   | 21/mar/1995 | 1  |
| 31  | 3726712 | 2 | 1   | 0       | 0        | 42,3 | 43   | 0       | 1      | 292 | 16/out/1992 | 25/ago/1994 | 28   | 17  | 0     | 18  | 1   | 25/jan/1995 | 22 |
| 33  | 2113938 | 1 | 2   | 1       | 1        | 16,2 | 18   | 0       | 1      | 20  | 15/nov/1983 | 22/set/1994 | 25   | 12  | 0     | 9   | 0   |             | 22 |
| 34  | 4578699 | 2 | 2   | 0       | 2        | 44,1 | 32   | 0       | 2      | 43  | 12/jun/1989 | 29/set/1994 | 21   | 17  | 0     | 15  | 0   |             | 1  |
| 37  | 4518283 | 2 | 2   | 0       | 0        | 45,3 | 49   | 0       | 2      | 43  | 12/mai/1992 | 13/out/1994 | 26   | 18  | 0     | 23  | 0   |             | 22 |
| 40  | 4716332 | 1 | 1   | 0       | 1        | 44,4 | 33   | 0       | 2      | 43  | 15/set/1993 | 17/nov/1994 | 18   | 15  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 41  | 4732873 | 1 | 1   | 0       | 2        | 25,0 | 34   | 0       | 2      | 43  | 22/fev/1994 | 30/nov/1994 | 15   | 13  | 0     | NA  | 0   |             | 22 |
| 42  | 4232269 | 1 | 1   | 0       | 0        | 39,2 | 18   | 0       | 2      | 43  | 27/dez/1993 | 01/dez/1994 | 23   | 22  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 49  | 4825454 | 1 | 2   | 1       | 0        | 26,7 | 21   | 0       | 2      | 46  | 15/set/1992 | 23/fev/1995 | 42   | 16  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 50  | 4868987 | 2 | 2   | 0       | 0        | 27,9 | 30   | 0       | 1      | 22  | 21/out/1994 | 02/mar/1995 | 18   | 14  | 0     | 12  | 1   | 15/ago/1995 | 1  |
| 51  | 4862927 | 1 | 2   | 1       | 0        | 31,9 | 33   | 0       | 1      | 290 | 14/jun/1994 | 02/mar/1995 | 23   | 20  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 52  | 4871837 | 2 | 2   | 0       | 1        | 16,4 | 14   | 0       | 1      | 286 | 24/abr/1990 | 23/mar/1995 | 18   | 15  | 0     | 13  | 1   | 21/ago/1995 | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrev | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-----------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 10  | 52  | 3,7      |        | 2      | 0   | 100    | 0         | 2   | 358    | 4            | 9   | 25/09/08 |             |       | RC         |
| 11  | 51  | 5,8      |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 0   | 2079   | 2            | 1   | 30/11/99 | 30/nov/1999 | 22    | RC         |
| 14  | 51  | 4,5      |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 0   | 6803   | 0            | 0   | 17/10/12 |             |       | RC         |
| 15  | 51  | 2        |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 0   | 3863   | 0            | 9   | 13/10/04 |             |       | RC         |
| 16  | 51  | 6,3      |        | 7      | 2   | 17     | 1         | 2   | 110    | 4            | 1   | 12/12/99 | 12/dez/1999 | 21    | RC         |
| 18  | 51  | 3,3      |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 2   | 250    | 4            | 1   | 06/07/96 | 06/jul/1996 | 60    | RC         |
| 21  | 51  | 3,1      |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 2   | 321    | 4            | 1   | 04/10/96 | 04/out/1996 | 60    | RC         |
| 22  | 51  | 5,6      |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 2   | 229    | 4            | 1   | 13/08/95 | 13/ago/1995 | 60    | RC         |
| 23  | 51  | 2,83     |        | 7      | 3   | 83     | 1         | 2   | 2221   | 4            | 0   | 11/07/12 |             |       | RC         |
| 28  | 51  |          |        | 7      | 4   | 42     |           |     |        | 1            | 1   | 24/10/94 | 24/out/1994 | 50    | RC         |
| 29  | 51  | 1,7      |        | 7      | 1   | 41     | 0         | 2   | 101    | 4            | 0   | 08/09/10 |             |       | RC         |
| 30  | 52  |          |        | 2      | 0   | 100    | 0         | 1   | 167    | 3            | 1   | 12/05/95 | 12/mai/1995 | 70    | rel-postmo |
| 31  | 51  | 6,89     |        | 7      | 0   | 100    | 0         | 0   | 203    | 2            | 1   | 16/12/96 | 16/dez/1996 | 70    | rel-postmo |
| 33  | 52  |          |        | 2      | 4   | 20     |           |     |        | 1            | 1   | 20/11/94 | 20/nov/1994 | 50    | RC         |
| 34  | 51  | 3,42     |        | 7      | 2   | 25     | 1         | 0   | 2310   | 5            | 1   | 25/01/01 | 25/jan/2001 | 999   | RC         |
| 37  | 51  | 1,8      |        | 7      | 4   | 74     |           |     |        | 1            | 1   | 01/02/95 | 01/fev/1995 | 50    | RC         |
| 40  | 51  | 4,16     |        | 7      | 3   | 68     | 1         | 1   | 762    | 3            | 9   | 18/12/01 |             |       | RC         |
| 41  | 51  | 4,01     |        | 7      | 4   | 13     |           |     |        | 1            | 1   | 15/12/94 | 15/dez/1994 | 50    | NA         |
| 42  | 51  | 3,92     | 20,78  | 7      | 2   | 23     | 1         | 2   | 117    | 4            | 1   | 06/08/97 | 06/ago/1997 | 60    | RC         |
| 49  | 51  | 11,39    | 12,43  | 7      | 4   | 11     |           |     |        | 1            | 1   | 20/05/95 | 20/mai/1995 | 50    | RC         |
| 50  | 52  | 3,04     | 3,31   | 2      | 2   | 27     | 1         | 0   | 182    | 2            | 1   | 17/07/96 | 17/jul/1996 | 70    | rel-postmo |
| 51  | 51  | 4,22     | 3,89   | 7      | 2   | 39     | 1         | 2   | 377    | 4            | 9   | 21/02/02 |             |       | RC         |
| 52  | 51  | 9,78     | 8,1    | 7      | 0   | 100    | 0         | 0   | 173    | 2            | 1   | 12/09/95 | 12/set/1995 | 70    | rel-postmo |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 54  | 4578449 | 2 | 1   | 0       | 0         | 20,5 | 12   | 0       | 2      | 43  | 26/jul/1994 | 06/abr/1995 | 22   | 21  | 0     | 12  | 0   |             | 1  |
| 55  | 4839641 | 1 | 2   | 1       | 1         | 30,4 | 30   | 0       | 2      | 43  | 21/set/1994 | 20/abr/1995 | 18   | 12  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 56  | 4463494 | 1 | 1   | 0       | 0         | 56,9 | 54   | 0       | 2      | 43  | 04/abr/1994 | 27/abr/1995 | 36   | 34  | 1     | 42  | 0   |             | 1  |
| 57  | 4959407 | 1 | 2   | 1       | 0         | 31,2 | 30   | .       | 1      | 288 | 26/jul/1994 | 04/mai/1995 | 18   | 11  | 0     | 9   | 1   | 15/ago/1995 | 22 |
| 58  | 4692845 | 2 | 1   | 0       | 0         | 15,9 | 11   | 0       | 1      | 22  | 15/out/1994 | 18/mai/1995 | 19   | 16  | 0     | 12  | 1   | 30/ago/1995 | 1  |
| 59  | 4916265 | 1 | 2   | 1       | 0         | 29,9 | 22   | 0       | 2      | 43  | 17/mai/1994 | 18/mai/1995 | 20   | 15  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 63  | 4981191 | 2 | 2   | 0       | 0         | 40,9 | 42   | 1       | 2      | 43  | 21/out/1994 | 22/jun/1995 | 18   | 14  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 64  | 4647977 | 1 | 1   | 0       | 0         | 22,6 | 40   | 0       | 1      | 288 | 01/set/1994 | 06/jul/1995 | 33   | 30  | 1     | 26  | 1   | 16/out/1995 | 1  |
| 65  | 4787119 | 2 | 2   | 0       | 0         | 54,5 | 45   | .       | 1      | 290 | 20/dez/1994 | 13/jul/1995 | 20   | 16  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 66  | 4529836 | 1 | 1   | 0       | 0         | 40,1 | 29   | 0       | 2      | 40  | 01/jul/1994 | 20/jul/1995 | 20   | 15  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 68  | 5092096 | 1 | 2   | 1       | 1         | 56,9 | 48   | .       | 2      | 43  | 27/jul/1994 | 10/ago/1995 | 21   | 16  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 69  | 5100203 | 1 | 1   | 0       | 0         | 38,5 | 36   | 0       | 1      | 289 | 16/fev/1995 | 22/ago/1995 | 39   | 28  | 0     | 17  | 0   |             | 1  |
| 72  | 5182265 | 2 | 1   | 0       | 2         | 20,5 | 17   | 0       | 1      | 29  | 15/mar/1995 | 26/out/1995 | 31   | 13  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 73  | 1934238 | 1 | 1   | 0       | 1         | 43,8 | 32   | .       | 2      | 40  | 03/jul/1987 | 09/nov/1995 | 26   | 16  | 0     | NA  | 0   |             | 1  |
| 75  | 5014515 | 1 | 1   | 0       | 1         | 32,3 | 26   | 1       | 1      | 288 | 03/jun/1995 | 04/jan/1996 | 25   | 20  | 0     | 22  | 0   |             | 1  |
| 76  | 4741260 | 1 | 1   | 0       | 1         | 25,2 | 20   | 0       | 1      | 290 | 03/nov/1994 | 11/jan/1996 | 39   | 25  | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 77  | 4938548 | 2 | 1   | 0       | 0         | 38,8 | 45   | .       | 2      | 46  | 18/abr/1995 | 25/jan/1996 | 28   | 16  | 0     | 15  | 0   |             | 1  |
| 79  | 5074385 | 2 | 1   | 0       | 1         | 30,7 | 39   | .       | 2      | 43  | 19/jul/1995 | 14/mar/1996 | 19   | 14  | 0     | 14  | 0   |             | 1  |
| 80  | 5332561 | 2 | 2   | 0       | 2         | 24,3 | 23   | 0       | 1      | 29  | 10/set/1995 | 21/mar/1996 | 27   | 19  | 0     | 31  | 1   | 15/abr/1997 | 1  |
| 82  | 4453283 | 1 | 1   | 0       | 1         | 43,0 | 35   | 0       | 2      | 43  | 24/abr/1995 | 04/abr/1996 | 21   | 15  | 0     | 10  | 1   | 23/mai/2001 | 1  |
| 83  | 5371286 | 1 | 2   | 1       | 0         | 14,3 | 13   | .       | 2      | 44  | 24/jul/1995 | 11/abr/1996 | 64   | 23  | 0     | 16  | 1   | 18/mar/1997 | 1  |
| 84  | 5402677 | 1 | 1   | 0       | 0         | 36,6 | 43   | 1       | 1      | 22  | 15/dez/1995 | 25/abr/1996 | 18   | 13  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 85  | 4828452 | 2 | 2   | 0       | 1         | 43,3 | 46   | 0       | 2      | 46  | 19/jan/1995 | 16/mai/1996 | 15   |     | 1     |     | 1   | 15/jun/1996 | 1  |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 54  | 51  | 3,09     | 17,55  | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5240   | 0            | 0   | 23/04/12 |             |       | RC         |
| 55  | 51  | 5,51     | 3,08   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 184    | 4            | 1   | 24/12/95 | 24/dez/1995 | 60    | RC         |
| 56  | 51  | 2,37     | 10,96  | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 101    | 4            | 1   | 24/03/96 | 24/mar/1996 | 60    | RC         |
| 57  | 51  | 10,33    | 2,57   | 7      | 2   | 11     | 1           | 0   | 125    | 2            | 1   | 20/10/95 | 20/out/1995 | 70    | rel-postmo |
| 58  | 52  | 4,35     | 29,36  | 1      | 0   | 100    | 0           | 0   | 118    | 2            | 1   | 15/12/95 | 15/dez/1995 | 70    | rel-postmo |
| 59  | 51  | 10,02    | 2,29   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 233    | 4            | 1   | 31/01/96 | 31/jan/1996 | 60    | RC         |
| 63  | 51  | 8,91     | 14,14  | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 321    | 4            | 0   | 15/08/12 |             |       | RC         |
| 64  | 51  | 2,57     | 4,97   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 112    | 2            | 1   | 19/03/96 | 19/mar/1996 | 70    | rel-postmo |
| 65  | 51  | 2,87     |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5179   | 0            | 0   | 06/08/12 |             |       | RC         |
| 66  | 51  | 12,83    | 16,33  | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 270    | 4            | 9   | 17/09/08 |             |       | RC         |
| 68  | 51  | 1,96     | 9,46   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 6152   | 0            | 0   | 13/06/12 |             |       | RC         |
| 69  | 51  | 3,34     | 5,15   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 101    | 3            | 9   | 15/10/00 |             |       | RC         |
| 72  | 52  |          |        | 2      | 4   | 7      |             |     |        | 1            | 1   | 26/11/95 | 26/nov/1995 | 50    | RC         |
| 73  | 51  | 2,06     | 5,43   | 7      | 0   | 26     | 2           |     |        | 1            | 1   | 05/12/95 | 05/dez/1995 | 81    | NA         |
| 75  | 51  | 2,64     | 1,87   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 404    | 3            | 0   | 15/10/12 |             |       | RC         |
| 76  | 51  | 1,89     | 3,33   | 7      | 0   | 39     | 2           |     |        | 1            | 1   | 19/02/96 | 19/fev/1996 | 100   | NA         |
| 77  | 51  | 2,91     | 2,75   | 7      | 2   | 90     | 1           | 2   | 712    | 4            | 0   | 05/12/11 |             |       | RC         |
| 79  | 51  | 2,89     |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5933   | 0            | 0   | 11/06/12 |             |       | RC         |
| 80  | 52  | 2,58     |        | 2      | 0   | 100    | 0           | 2   | 153    | 4            | 1   | 15/05/97 | 15/mai/1997 | 70    | rel-postmo |
| 82  | 51  | 2,51     | 1,37   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 211    | 3            | 1   | 13/09/01 | 13/set/2001 | 70    | relapse    |
| 83  | 51  | 2,29     |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 378    | 3            | 1   | 20/03/98 | 20/mar/1998 | 70    | rel-postmo |
| 84  | 52  | 2,56     | 8,11   | 2      | 0   | 100    | 0           | 1   | 278    | 3            | 0   | 01/06/12 |             |       | RC         |
| 85  | 51  | 2,1      |        | 7      | 0   | 77     | 2           |     |        | 2            | 1   | 01/08/96 | 01/ago/1996 | 50    | rel-postmo |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SgIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 86  | 5444013 | 1 | 1   | 0       | 0        | 35,7 | 37   | 0       | 2      | 43  | 14/mar/1995 | 23/mai/1996 | 26   | 20  | 0     | 14  | 1   | 21/out/1998 | 1  |
| 87  | 5487928 | 1 | 2   | 1       | 0        | 48,5 | 60   | .       | 2      | 43  | 19/jan/1995 | 20/jun/1996 | 33   | 22  | 0     | 19  | 0   |             | 1  |
| 91  | 5530074 | 2 | 2   | 0       | 0        | 31,3 | 12   | 0       | 2      | 43  | 15/jun/1993 | 15/ago/1996 | 47   | 22  | 0     | 35  | 0   |             | 1  |
| 92  | 3016078 | 2 | 2   | 0       | 0        | 42,7 | 40   | 0       | 2      | 43  | 10/abr/1996 | 15/ago/1996 | 18   | 15  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 95  | 5553012 | 2 | 2   | 0       | 1        | 29,9 | 32   | .       | 2      | 43  | 01/jun/1995 | 05/set/1996 | 29   | 28  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 97  | 4027161 | 2 | 2   | 0       | 0        | 19,3 | 30   | 0       | 1      | 13  | 18/jun/1993 | 17/out/1996 | 24   |     | 0     |     | 0   |             | 22 |
| 98  | 5620843 | 2 | 2   | 0       | 0        | 12,2 | 18   | 0       | 1      | 289 | 15/jun/1990 | 24/out/1996 | 11   |     | 0     |     | 0   |             | 1  |
| 101 | 5616438 | 1 | 2   | 1       | 0        | 27,3 | 21   | 0       | 2      | 43  | 15/nov/1993 | 21/nov/1996 | 49   | 28  | 0     | 40  | 1   | 01/set/2006 | 1  |
| 102 | 5609770 | 1 | 2   | 1       | 0        | 24,0 | 19   | .       | 1      | 290 | 15/jun/1996 | 28/nov/1996 | 32   | 29  | 1     | 26  | 0   |             | 1  |
| 105 | 5684099 | 1 | 1   | 0       | 1        | 30,7 | 35   | 0       | 2      | 40  | 31/jan/1996 | 30/jan/1997 | 19   | 17  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 106 | 4768907 | 2 | 1   | 0       | 0        | 22,7 | 23   | 0       | 1      | 13  | 15/dez/1994 | 13/fev/1997 | 11   | NA  | 0     | NA  | 0   |             | 1  |
| 107 | 5409588 | 1 | 2   | 1       | 2        | 42,5 | 37   | 0       | 2      | 43  | 27/mar/1996 | 06/mar/1997 | 27   | 18  | 0     | 21  | 0   |             | 1  |
| 110 | 5515711 | 1 | 2   | 1       | 1        | 39,1 | 45   | .       | 2      | 40  | 19/nov/1995 | 10/abr/1997 | 25   | 19  | 0     | 17  | 0   |             | 1  |
| 112 | 5827196 | 1 | 2   | 1       | 0        | 29,1 | 36   | .       | 2      | 43  | 15/mar/1996 | 28/abr/1997 | 21   | 19  | 0     | 19  | 0   |             | 22 |
| 115 | 5863495 | 1 | 1   | 0       | 0        | 15,7 | 5    | .       | 1      | 13  | 06/out/1995 | 28/mai/1997 | 18   | 15  | 0     | 16  | 1   | 16/abr/2001 | 1  |
| 116 | 5230202 | 1 | 2   | 1       | 1        | 42,6 | 44   | 0       | 2      | 43  | 09/jun/1994 | 05/jun/1997 | 32   | 26  | 0     | 32  | 0   |             | 1  |
| 117 | 5764902 | 2 | 1   | 0       | 1        | 15,2 | 6    | .       | 2      | 43  | 21/dez/1996 | 19/jun/1997 | 30   | 26  | 0     | 36  | 0   |             | 1  |
| 118 | 5745459 | 2 | 2   | 0       | 0        | 20,8 | 21   | 0       | 2      | 40  | 03/dez/1996 | 03/jul/1997 | 23   | 19  | 0     | 23  | 0   |             | 22 |
| 119 | 5882493 | 1 | 1   | 0       | 0        | 54,4 | 56   | .       | 2      | 47  | 09/dez/1991 | 03/jul/1997 |      | NA  |       | NA  | 1   | 22/out/1997 | 1  |
| 120 | 5975579 | 2 | 1   | 0       | 2        | 10,5 | 15   | 0       | 1      | 288 | 01/out/1996 | 10/jul/1997 | 35   | 34  | 1     | 34  | 1   | 17/set/1997 | 1  |
| 122 | 5284229 | 2 | 2   | 0       | 0        | 25,4 | 27   | 0       | 2      | 40  | 20/dez/1995 | 21/ago/1997 | 23   | 22  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 125 | 5644855 | 2 | 2   | 0       | 1        | 29,2 | 28   | 0       | 2      | 43  | 07/abr/1993 | 11/set/1997 | 40   | 25  | 0     | 36  | 1   |             | 22 |
| 126 | 6010401 | 2 | 1   | 0       | 0        | 9,1  | 17   | 0       | 2      | 43  | 02/out/1996 | 25/set/1997 | 26   | 16  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | ClS Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVA | SeGVAprevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 86  | 51  | 3,23     | 17,43  | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 188    | 2            | 1   | 11/08/12 | 11/08/12    | 21    | RC         |
| 87  | 51  | 2,87     | 9,82   | 7      | 4   | 21     |             |     |        | 1            | 1   | 23/07/96 | 23/jul/1996 | 50    | RC         |
| 91  | 51  | 1,67     | 12,75  | 7      | 4   | 29     |             |     |        | 1            | 1   | 01/10/96 | 01/out/1996 | 50    | RC         |
| 92  | 51  | 3,72     | 10,11  | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 238    | 4            | 0   | 12/03/12 |             |       | RC         |
| 95  | 51  | 2,97     | 5,64   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 138    | 3            | 0   | 24/11/11 |             |       | RC         |
| 97  | 51  | 2,2      | 4,16   | 7      | 0   | 24     | 2           |     |        | 1            | 1   | 10/11/96 | 10/nov/1996 | 70    | NA         |
| 98  | 51  | 1,55     | 9,45   | 7      | 0   | 11     | 2           |     |        | 1            | 1   | 04/11/96 | 04/nov/1996 | 40    | NA         |
| 101 | 51  | 1,55     | 3,05   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 349    | 4            | 0   | 26/01/12 |             |       | RC         |
| 102 | 51  | 1,54     | 6,92   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 628    | 3            | 0   | 09/04/12 |             |       | RC         |
| 105 | 51  | 3,45     | 13,8   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 334    | 4            | 9   | 07/03/03 |             |       | RC         |
| 106 | 51  | 2,8      |        | 7      | 0   | 11     | 2           |     |        | 1            | 1   | 24/02/97 | 24/fev/1997 | 82    | NA         |
| 107 | 51  | 2,3      | 1,19   | 7      | 4   | 60     | 1           | 2   | 101    | 4            | 1   | 26/06/97 | 26/jun/1997 | 60    | RC         |
| 110 | 51  | 2,38     | 2,29   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 112    | 4            | 0   | 24/07/12 |             |       | RC         |
| 112 | 51  | 3,21     | 2,86   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 219    | 4            | 0   | 24/07/12 |             |       | RC         |
| 115 | 51  | 2,23     | 5,23   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 1430   | 2            | 1   | 27/04/01 | 27/abr/2001 | 70    | relapse    |
| 116 | 51  | 1,75     | 2,69   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 530    | 3            | 0   | 25/05/11 |             |       | RC         |
| 117 | 51  | 1,56     |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5508   | 0            | 0   | 18/07/12 |             |       | RC         |
| 118 | 51  | 2,4      | 1,88   | 7      | 3   | 26     | 1           | 2   | 159    | 4            | 0   | 17/07/12 |             |       | RC         |
| 119 | 51  | 2,4      | 1,88   | 7      | 0   | 111    | 3           |     |        | 2            | 1   | 10/04/99 | 10/abr/1999 | 70    | rel-postmo |
| 120 | 51  | 2,76     | 6,37   | 7      | 0   | 69     | 3           |     |        | 2            | 1   | 11/01/98 | 11/jan/1998 | 70    | rel-postmo |
| 122 | 51  | 2,38     | 7,94   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5307   | 0            | 0   | 02/03/12 |             |       | RC         |
| 125 | 51  | 4,22     | 9,7    | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 440    | 4            | 0   | 11/07/12 |             |       | RC         |
| 126 | 51  | 4,58     | 4,71   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 130    | 4            | 0   | 14/05/12 |             |       | RC         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 127 | 6093164 | 1 | 1   | 0       | 1         | 15,4 | 20   | 0       | 1      | 13  | 28/nov/1995 | 16/out/1997 | 22   | 19  | 0     | 13  | 1   | 15/mar/1998 | 22 |
| 128 | 5964962 | 2 | 1   | 0       | 2         | 42,7 | 34   | 0       | 2      | 43  | 10/jul/1996 | 30/out/1997 | 20   | 19  | 0     | 16  | 0   |             | 22 |
| 129 | 5552448 | 1 | 2   | 1       | 1         | 28,2 | 49   | 0       | 2      | 43  | 07/out/1996 | 13/nov/1997 | 28   | 15  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 130 | 5311343 | 1 | 2   | 1       | 1         | 34,6 | 27   | 0       | 2      | 43  | 24/jan/1996 | 13/nov/1997 | 36   | 19  | 0     | 16  | 0   |             | 1  |
| 133 | 5904833 | 1 | 1   | 0       | 0         | 37,9 | 33   | 0       | 1      | 22  | 21/abr/1997 | 01/fev/1998 | 19   | 19  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 134 | 5733082 | 1 | 2   | 1       | 1         | 15,8 | 21   | 0       | 2      | 46  | 22/nov/1996 | 05/fev/1998 | 39   | na  | 0     | na  | 1   | 15/mar/1998 | 1  |
| 135 | 3295583 | 1 | 2   | 1       | 1         | 36,2 | 38   | 0       | 1      | 291 | 11/ago/1997 | 12/fev/1998 | 33   | 19  | 0     | 15  | 0   |             | 1  |
| 136 | 5383162 | 1 | 1   | 0       | 1         | 44,2 | 38   | 0       | 2      | 43  | 11/mar/1996 | 19/fev/1998 | 27   | 16  | 0     | 27  | 0   |             | 1  |
| 138 | 5965045 | 1 | 1   | 0       | 1         | 16,5 | 18   | 0       | 1      | 22  | 05/jun/1997 | 19/mar/1998 | 18   | 16  | 0     | 25  | 0   |             | 1  |
| 139 | 6156712 | 1 | 1   | 0       | 0         | 20,7 | 24   | .       | 1      | 20  | 04/abr/1996 | 02/abr/1998 | 20   | 14  | 0     | 16  | 0   |             | 1  |
| 140 | 6245967 | 1 | 1   | 0       | 0         | 11,8 | 24   | 0       | 1      | 26  | 17/jul/1997 | 30/abr/1998 | 36   | 29  | 1     | 23  | 1   | 30/nov/1998 | 1  |
| 142 | 2421414 | 1 | 1   | 0       | 0         | 41,6 | 38   | 0       | 1      | 288 | 12/nov/1997 | 07/mai/1998 | 16   | 12  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 143 | 5919171 | 2 | 1   | 0       | 0         | 39,7 | 52   | 0       | 2      | 43  | 30/abr/1997 | 14/mai/1998 | 17   | 15  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 144 | 6288068 | 2 | 1   | 0       | 0         | 41,7 | 42   | 0       | 2      | 43  | 05/ago/1997 | 04/jun/1998 | 23   | 21  | 0     | 18  | 1   | 07/jun/2002 | 1  |
| 145 | 6344450 | 1 | 2   | 1       | 0         | 7,3  | 17   | 0       | 1      | 24  | 29/jun/1997 | 18/jun/1998 | 36   | 12  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 148 | 5918202 | 2 | 2   | 0       | 1         | 38,0 | 35   | 1       | 2      | 43  | 14/abr/1997 | 23/jul/1998 | 33   | 29  | 0     | 38  | 0   |             | 1  |
| 150 | 6397308 | 2 | 2   | 0       | 2         | 21,0 | 17   | 0       | 1      | 287 | 27/mai/1998 | 07/ago/1998 | 23   | 17  | 0     | 20  | 1   | 12/nov/1998 | 1  |
| 151 | 6328540 | 1 | 2   | 1       | 0         | 21,1 | 30   | 0       | 2      | 40  | 03/nov/1997 | 13/ago/1998 | 30   | 29  | 1     | 24  | 1   | 02/fev/1999 | 1  |
| 152 | 6226078 | 2 | 1   | 0       | 0         | 43,2 | 35   | 0       | 2      | 43  | 18/dez/1997 | 27/ago/1998 | 17   | 15  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 153 | 6345456 | 2 | 1   | 0       | 0         | 43,9 | 58   | 0       | 2      | 43  | 15/mar/1997 | 03/set/1998 | 44   | 19  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 154 | 6419089 | 1 | 1   | 0       | 0         | 14,7 | 5    | 0       | 2      | 43  | 31/dez/1997 | 17/set/1998 | 26   | 21  | 0     | 13  | 1   | 25/mai/2003 | 1  |
| 157 | 5803061 | 2 | 2   | 0       | 2         | 18,0 | 19   | 0       | 2      | 43  | 29/jan/1997 | 12/nov/1998 | 34   | 18  | 0     | 15  | 0   |             | 1  |
| 159 | 6018522 | 1 | 1   | 0       | 1         | 29,1 | 27   | .       | 2      | 43  | 01/ago/1997 | 26/nov/1998 | 54   | 14  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 127 | 51  | 5,11     | 1,86   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 199    | 2            | 1   | 15/05/98 | 15/mai/1998 | 70    | rel-postmo |
| 128 | 51  | 2,81     | 9,19   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 111    | 4            | 1   | 08/03/98 | 08/mar/1998 | 60    | RC         |
| 129 | 51  | 3,34     | 6,36   | 7      | 0   | 28     | 2           |     |        | 1            | 1   | 11/12/97 | 11/dez/1997 | 21    | NA         |
| 130 | 51  | 1,46     | 7,11   | 7      | 4   | 86     |             |     |        | 1            | 1   | 02/03/98 | 02/mar/1998 | 50    | RC         |
| 133 | 58  | 2,63     |        | 2      | 4   | 65     |             |     |        | 1            | 1   | 30/04/98 | 30/abr/1998 | 50    | RC         |
| 134 | 51  | 1,48     | 2,84   | 7      | 0   | 38     | 2           |     |        | 2            | 1   | 19/02/02 | 19/fev/2002 | 70    | rel-postmo |
| 135 | 51  | 2,38     | 9,1    | 7      | 0   | 33     | 2           |     |        | 1            | 1   | 17/03/98 | 17/mar/1998 | 34    | RC         |
| 136 | 51  | 3,24     | 14,37  | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 218    | 4            | 1   | 17/02/00 | 17/fev/2000 | 21    | RC         |
| 138 | 58  | 1,91     | 2,6    | 2      | 0   | 100    | 0           | 0   | 4843   | 0            | 0   | 22/06/11 |             |       | RC         |
| 139 | 58  | 2,85     | 1,55   | 1      | 0   | 100    | 0           | 0   | 125    | 5            | 1   | 05/08/98 | 05/ago/1998 | 21    | RC         |
| 140 | 58  | 4,07     | 8,42   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 224    | 2            | 1   | 22/11/99 | 22/nov/1999 | 70    | rel-postmo |
| 142 | 51  | 1,81     | 5,75   | 7      | 3   | 30     | 1           | 0   | 5279   | 0            | 0   | 19/10/12 |             |       | RC         |
| 143 | 51  | 2,51     | 4,59   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 214    | 4            | 1   | 01/05/99 | 01/mai/1999 | 39    | RC         |
| 144 | 51  | 2,2      | 4,08   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 374    | 4            | 0   | 06/06/12 |             |       | RC         |
| 145 | 58  | 2,73     | 11,52  | 2      | 0   | 100    | 0           | 0   | 4932   | 0            | 0   | 19/12/11 |             |       | RC         |
| 148 | 51  | 1,62     | 3,63   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 349    | 4            | 0   | 15/02/12 |             |       | RC         |
| 150 | 58  | 2,5      |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 182    | 2            | 1   | 05/02/99 | 05/fev/1999 | 70    | rel-postmo |
| 151 | 51  | 2,54     | 2,26   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 196    | 2            | 1   | 20/06/99 | 20/jun/1999 | 70    | rel-postmo |
| 152 | 51  | 3,78     | 5,12   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 184    | 4            | 0   | 23/05/12 |             |       | RC         |
| 153 | 51  | 2,23     | 1,93   | 7      | 2   | 26     | 1           | 2   | 230    | 4            | 1   | 31/01/09 | 31/jan/2009 | 90    | RC         |
| 154 | 51  | 4,62     | 4,92   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 287    | 4            | 9   | 05/03/07 |             |       | RC         |
| 157 | 51  | 1,88     | 2,92   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 5046   | 0            | 0   | 05/09/12 |             |       | RC         |
| 159 | 51  | 3,19     | 5,21   | 7      | 4   | 66     |             |     |        | 1            | 1   | 19/01/99 | 19/jan/1999 | 50    | RC         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 161 | 6546644 | 2 | 2   | 0       | 0         | 12,1 | 20   | 0       | 2      | 43  | 23/fev/1996 | 28/jan/1999 | 22   | 15  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 162 | 6588208 | 1 | 2   | 1       | 1         | 41,5 | 20   | .       | 2      | 43  | 11/jul/1998 | 11/fev/1999 | 51   | n   |       | n   | 0   |             | 1  |
| 169 | 6074057 | 1 | 1   | 0       | 0         | 48,2 | 57   | 0       | 2      | 41  | 25/set/1997 | 18/fev/1999 | 24   | 20  | 0     | 22  | 0   |             | 1  |
| 174 | 6500159 | 2 | 1   | 0       | 0         | 49,0 | 37   | .       | 1      | 289 | 15/ago/1998 | 08/abr/1999 | 6    | n   | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 175 | 6555536 | 1 | 2   | 1       | 1         | 30,0 | 20   | 0       | 2      | 43  | 12/dez/1996 | 15/abr/1999 | 31   | 25  | 0     | 26  | 0   |             | 22 |
| 177 | 6284428 | 2 | 1   | 0       | 0         | 24,9 | 23   | 0       | 2      | 43  | 15/fev/1998 | 06/mai/1999 | 18   | 16  | 0     | 15  | 0   |             | 22 |
| 179 | 6584981 | 1 | 1   | 0       | 0         | 36,0 | 38   | .       | 1      | 289 | 15/out/1998 | 13/mai/1999 | 21   | 16  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 180 | 6556932 | 1 | 2   | 1       | 0         | 24,2 | 33   | 0       | 2      | 40  | 08/fev/1998 | 20/mai/1999 | 19   | 13  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 181 | 6393586 | 1 | 1   | 0       | 0         | 38,7 | 29   | 0       | 1      | 289 | 25/mai/1998 | 27/mai/1999 | 17   | 12  | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 182 | 6476879 | 1 | 2   | 1       | 0         | 59,3 | 58   | 0       | 2      | 43  | 26/ago/1998 | 10/jun/1999 | 18   | 14  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 185 | 6726137 | 1 | 2   | 1       | 1         | 27,5 | 24   | 0       | 2      | 43  | 14/nov/1997 | 24/jun/1999 | 31   | 29  | 1     | 16  | 1   |             | 1  |
| 186 | 6524139 | 1 | 1   | 0       | 0         | 21,5 | 27   | 0       | 1      | 24  | 15/set/1998 | 01/jul/1999 | 15   | 14  | 0     | NA  | 0   |             | 1  |
| 189 | 6506682 | 1 | 2   | 1       | 0         | 30,8 | 40   | 0       | 1      | 22  | 28/ago/1998 | 08/jul/1999 | 15   | 9   | 0     | 15  | 1   | 15/dez/1999 | 22 |
| 190 | 5948108 | 1 | 2   | 1       | 1         | 18,7 | 22   | 0       | 1      | 13  | 22/mai/1997 | 15/jul/1999 | 12   | NA  |       | NA  | 0   |             | 1  |
| 193 | 6715207 | 1 | 1   | 0       | 0         | 43,7 | 56   | 0       | 2      | 43  | 23/abr/1998 | 12/ago/1999 | 32   | 29  |       | 40  | 1   | 13/fev/2001 | 1  |
| 196 | 6714310 | 1 | 1   | 0       | 1         | 21,9 | 19   | 0       | 2      | 40  | 07/jun/1998 | 26/ago/1999 | 31   | 16  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 197 | 6819118 | 1 | 2   | 1       | 0         | 8,3  | 10   | 0       | 1      | 287 | 15/mai/1998 | 02/set/1999 | 26   | 23  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 199 | 6762145 | 1 | 1   | 0       | 0         | 13,8 | 8    | .       | 2      | 40  | 16/set/1998 | 09/set/1999 | 20   | 19  | 0     | 12  | 0   |             | 1  |
| 203 | 6923321 | 1 | 1   | 0       | 1         | 53,9 | 34   | .       | 2      | 40  | 15/jan/1998 | 14/out/1999 | 21   | 21  |       | 14  | 0   |             | 22 |
| 204 | 6527878 | 2 | 2   | 0       | 1         | 16,1 | 11   | .       | 2      | 43  | 15/mar/1998 | 18/out/1999 | 18   | 18  |       | 13  | 1   | 31/jan/2000 | 22 |
| 206 | 6852837 | 2 | 2   | 0       | 0         | 33,0 | 43   | 0       | 1      | 286 | 24/jun/1999 | 28/out/1999 | 20   | 20  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 208 | 6926147 | 1 | 1   | 0       | 0         | 34,0 | 30   | 0       | 2      | 43  | 15/mar/1999 | 11/nov/1999 | 25   | 17  |       | 18  | 0   |             | 1  |
| 209 | 6847230 | 1 | 1   | 0       | 2         | 41,0 | 38   | 0       | 2      | 43  | 15/mar/1999 | 18/nov/1999 | 16   | 16  | 0     | 16  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVA | SeGVAprevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 161 | 51  | 5,04     | 5,46   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 139    | 4            | 0   | 20/08/12 |             |       | RC         |
| 162 | 51  | 0,95     | 0,95   | 7      | 4   | 20     |             |     |        | 1            | 1   | 03/04/99 | 03/abr/1999 | 50    | RC         |
| 169 | 51  | 2,57     | 3,7    | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 4773   | 0            | 0   | 14/03/12 |             |       | RC         |
| 174 | 58  | 2,68     | 5,06   | 7      | 0   | 6      | 2           |     |        | 1            | 1   | 14/04/99 | 14/abr/1999 | 22    | NA         |
| 175 | 51  | 7,96     | 3,51   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 209    | 4            | 1   | 15/05/03 | 15/mai/2003 | 84    | RC         |
| 177 | 51  | 4,51     | 4,33   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 228    | 4            | 0   | 16/03/12 |             |       | RC         |
| 179 | 51  | 3,07     | 4,26   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 4759   | 0            | 0   | 23/05/12 |             |       | RC         |
| 180 | 51  | 3,3      | 3,23   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 256    | 4            | 0   | 24/07/12 |             |       | RC         |
| 181 | 51  | 7,35     | 4,43   | 7      | 0   | 50     | 2           |     |        | 1            | 1   | 16/07/99 | 16/jul/1999 | 21    | RC         |
| 182 | 51  | 3,26     | 4,48   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 246    | 4            | 0   | 13/04/12 |             |       | RC         |
| 185 | 51  | 2,93     | 3,03   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 3800   | 0            | 9   | 18/11/09 |             |       | RC         |
| 186 | 58  | 2,35     | 2,62   | 7      | 0   | 15     | 2           |     |        | 1            | 1   | 16/07/99 | 16/jul/1999 | 34    | NA         |
| 189 | 52  | 6,99     | 4,97   | 2      | 0   | 100    | 0           | 0   | 172    | 2            | 1   | 27/03/00 | 27/mar/2000 | 70    | rel-postmo |
| 190 | 51  | 2,24     | 1,44   | 7      | 0   | 12     | 2           |     |        | 1            | 1   | 27/07/99 | 27/jul/1999 | 83    | NA         |
| 193 | 51  | 2,35     | 3,15   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 607    | 3            | 0   | 19/07/12 |             |       | RC         |
| 196 | 51  | 5,57     | 6,48   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 337    | 4            | 9   | 17/07/09 |             |       | RC         |
| 197 | 51  | 4,38     | 5,94   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 2869   | 0            | 9   | 11/07/07 |             |       | RC         |
| 199 | 51  | 2,25     | 2,66   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 224    | 3            | 9   | 24/03/08 |             |       | RC         |
| 203 | 51  | 2,29     | 4,98   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 215    | 4            | 1   | 16/07/02 | 16/jul/2002 | 102   | RC         |
| 204 | 51  | 3,39     | 3,52   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 149    | 2            | 1   | 15/03/00 | 15/mar/2000 | 70    | rel-postmo |
| 206 | 51  | 2,8      | 3,97   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 495    | 3            | 0   | 28/11/11 |             |       | RC         |
| 208 | 51  | 2,83     | 1,81   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 275    | 4            | 1   | 19/11/00 | 19/nov/2000 | 84    | RC         |
| 209 | 51  | 3,95     | 5,01   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 201    | 3            | 0   | 09/01/12 |             |       | RC         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 210 | 6931885 | 1 | 1   | 0       | 0         | 17,0 | 13   | 0       | 2      | 43  | 10/mai/1999 | 18/nov/1999 | 31   | 30  | 0     | 53  | 0   |             | 1  |
| 212 | 5787277 | 1 | 2   | 1       | 0         | 32,0 | 39   | 1       | 2      | 43  | 15/mar/1995 | 25/nov/1999 | 32   | 24  | 0     | 23  | 0   |             | 1  |
| 214 | 6858156 | 1 | 2   | 1       | 1         | 52,0 | 39   | 0       | 1      | 286 | 17/jun/1999 | 13/jan/2000 | 23   | 16  | 0     | 25  | 0   |             | 1  |
| 217 | 7003710 | 2 | 2   | 0       | 2         | 24,3 | 27   | 0       | 2      | 43  | 15/fev/1999 | 20/jan/2000 | 20   | 17  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 218 | 6563595 | 2 | 1   | 0       | 0         | 32,2 | 37   | 0       | 2      | 43  | 11/out/1998 | 04/fev/2000 | 21   | 13  | 0     | 10  | 0   |             | 22 |
| 220 | 6851740 | 1 | 2   | 1       | 0         | 32,6 | 32   | 0       | 1      | 288 | 24/jun/1999 | 10/fev/2000 | 31   | 22  | 0     | 36  | 0   |             | 1  |
| 221 | 7084417 | 1 | 1   | 0       | 1         | 21,3 | 13   | 0       | 1      | 289 | 21/jul/1998 | 17/fev/2000 | 17   | 15  | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 222 | 6904555 | 1 | 1   | 0       | 0         | 29,9 | 13   | 0       | 1      | 288 | 06/ago/1999 | 24/fev/2000 | 29   | 16  | 0     | 18  | 0   |             | 1  |
| 225 | 6621161 | 2 | 1   | 0       | 1         | 33,9 | 38   | 0       | 2      | 40  | 15/jul/1998 | 09/mar/2000 | 40   | 13  | 0     | na  | 0   |             | 22 |
| 230 | 5680736 | 2 | 1   | 0       | 0         | 44,0 | 50   | 0       | 2      | 43  | 23/out/1996 | 20/abr/2000 | 21   | 13  | 0     | 10  | 0   |             | 22 |
| 232 | 6935148 | 2 | 1   | 0       | 1         | 31,6 | 22   | 0       | 2      | 43  | 15/nov/1998 | 04/mai/2000 | 21   | 17  | 0     | 12  | 0   |             | 22 |
| 235 | 7156898 | 1 | 1   | 0       | 0         | 37,4 | 35   | 0       | 2      | 43  | 02/jul/1999 | 01/jun/2000 | 29   | 26  | 0     | 39  | 0   |             | 1  |
| 238 | 6220313 | 1 | 2   | 1       | 0         | 42,4 | 53   | 0       | 2      | 43  | 04/mar/1999 | 08/jun/2000 | 22   | 12  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 239 | 7054616 | 1 | 1   | 0       | 1         | 39,5 | 36   | .       | 2      | 43  | 20/dez/1999 | 29/jun/2000 | 19   | 17  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 240 | 7063180 | 1 | 1   | 0       | 0         | 28,5 | 37   | .       | 1      | 289 | 03/jan/2000 | 13/jul/2000 | 10   | n   | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 244 | 6919102 | 1 | 2   | 1       | 1         | 32,0 | 29   | 0       | 2      | 43  | 22/abr/1999 | 10/ago/2000 | 19   | 17  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 245 | 7198975 | 1 | 2   | 1       | 2         | 43,0 | 33   | .       | 2      | 43  | 28/abr/2000 | 17/ago/2000 | 25   | 20  | 0     | 25  | 0   |             | 1  |
| 248 | 7210456 | 2 | 1   | 0       | 2         | 30,0 | 57   | 1       | 2      | 43  | 09/set/1998 | 14/set/2000 | 20   | 17  | 0     | 19  | 0   |             | 22 |
| 252 | 6994003 | 1 | 1   | 0       | 0         | 30,0 | 33   | 0       | 2      | 43  | 08/set/1999 | 05/out/2000 | 30   | 22  | 0     | 26  | 0   |             | 22 |
| 253 | 3180988 | 1 | 1   | 0       | 2         | 20,0 | 18   | 0       | 1      | 287 | 19/mai/2000 | 05/out/2000 | 19   | 15  | 0     | 25  | 1   | 23/ago/2001 | 1  |
| 255 | 7330967 | 1 | 1   | 0       | 0         | 30,0 | 27   | 0       | 1      | 287 | 20/abr/2000 | 19/out/2000 | 18   | 15  | 0     | 14  | 1   | 16/jan/2001 | 22 |
| 258 | 7142201 | 1 | 2   | 1       | 0         | 44,0 | 43   | 0       | 2      | 43  | 14/fev/2000 | 23/nov/2000 | 17   | 16  | 0     | 27  | 0   |             | 1  |
| 259 | 6705369 | 2 | 2   | 0       | 0         | 45,0 | 37   | 0       | 2      | 43  | 15/out/1998 | 30/nov/2000 | 22   | N   | 0     | N   | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevía | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 210 | 51  | 1,81     | 2,6    | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 220    | 4            | 0   | 18/10/12 |             |       | RC         |
| 212 | 51  | 1,85     | 1,21   | 7      | 3   | 31     | 1           | 2   | 138    | 4            | 1   | 20/06/00 | 20/jun/2000 | 21    | RC         |
| 214 | 51  | 1,96     | 2,79   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 328    | 3            | 0   | 19/03/12 |             |       | RC         |
| 217 | 51  | 1,97     | 2,08   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 158    | 4            | 0   | 21/03/12 |             |       | RC         |
| 218 | 51  | 10,44    | 6,21   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 182    | 4            | 0   | 21/03/12 |             |       | RC         |
| 220 | 51  | 5,25     | 4,17   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 162    | 4            | 1   | 04/02/02 | 04/fev/2002 | 60    | RC         |
| 221 | 51  | 17,45    | 3,05   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 192    | 3            | 0   | 17/10/12 |             |       | RC         |
| 222 | 51  | 3,78     | 4,56   | 7      | 0   | 53     | 2           |     |        | 1            | 1   | 17/04/00 | 17/abr/2000 | 81    | RC         |
| 225 | 51  | 3,51     | 3,23   | 7      | 0   | 40     | 2           |     |        | 1            | 1   | 18/04/00 | 18/abr/2000 | 40    | NA         |
| 230 | 51  | 4,13     | 3,91   | 7      | 4   | 79     |             |     |        | 1            | 1   | 23/08/00 | 23/ago/2000 | 50    | RC         |
| 232 | 51  | 15,87    | 13,47  | 7      | 3   | 49     | 1           | 0   | 3688   | 0            | 0   | 09/06/10 |             |       | RC         |
| 235 | 51  | 2,96     | 3,78   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 440    | 3            | 0   | 30/11/11 |             |       | RC         |
| 238 | 51  | 17,36    | 7,45   | 7      | 2   | 18     |             |     |        | 1            | 1   | 17/07/00 | 17/jul/2000 | 88    | RC         |
| 239 | 51  | 3,34     | 3,93   | 7      | 0   | 81     | 2           |     |        | 1            | 1   | 18/09/00 | 18/set/2000 | 88    | RC         |
| 240 | 58  | 7,01     | 4,7    | 7      | 0   | 10     | 0           |     |        | 1            | 1   | 23/07/00 | 23/jul/2000 | 22    | NA         |
| 244 | 51  | 15,06    | 2,07   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 110    | 4            | 1   | 27/10/04 | 27/out/2004 | 60    | RC         |
| 245 | 51  | 11,35    | 2,96   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 101    | 4            | 1   | 10/05/01 | 10/mai/2001 | 60    | RC         |
| 248 | 51  | 6,61     | 2,89   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 310    | 4            | 0   | 11/10/11 |             |       | RC         |
| 252 | 51  | 6,16     | 3,46   | 7      | 4   | 84     |             |     |        | 1            | 1   | 17/01/01 | 17/jan/2001 | 50    | RC         |
| 253 | 51  | 2,32     | 0,57   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 593    | 2            | 1   | 15/07/03 | 15/jul/2003 | 70    | rel-postmo |
| 255 | 51  | 6,43     | 2,54   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 133    | 2            | 1   | 20/06/01 | 20/jun/2001 | 70    | rel-postmo |
| 258 | 51  | 4,65     | 1,74   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 273    | 4            | 0   | 02/07/12 |             |       | RC         |
| 259 | 51  | 5,82     | 4,19   | 7      | 0   | 22     | 2           |     |        | 1            | 1   | 22/12/00 | 22/dez/2000 | 80    | NA         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SgIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 260 | 7275094 | 1 | 1   | 0       | 1        | 23,0 | 22   | 0       | 2      | 43  | 14/nov/1999 | 30/nov/2000 | 18   | 17  | 0     | 12  | 1   | 15/abr/2003 | 1  |
| 272 | 7371325 | 2 | 1   | 0       | 1        | 14,8 | 31   | .       | 1      | 26  | 31/mai/2000 | 15/fev/2001 | 15   | 13  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 273 | 7456115 | 1 | 2   | 1       | 0        | 4,5  | 4    | 0       | 1      | 26  | 24/nov/1999 | 22/fev/2001 | 21   | 18  | 0     | 14  | 1   | 29/mai/2001 | 1  |
| 283 | 7357018 | 1 | 2   | 1       | 1        | 41,5 | 37   | 0       | 2      | 43  | 04/out/2000 | 19/abr/2001 | 24   | 19  | 0     | 14  | 0   |             | 1  |
| 285 | 7537892 | 1 | 1   | 0       | 2        | 30,7 | 33   | 0       | 2      | 43  | 22/set/2000 | 26/abr/2001 | 24   | 22  | 0     | 19  | 1   | 29/abr/2010 | 1  |
| 293 | 7503106 | 1 | 1   | 0       | 1        | 39,7 | 45   | 0       | 1      | 32  | 05/fev/2001 | 31/mai/2001 | 20   | 19  | 0     |     | 1   | 06/set/2001 | 1  |
| 294 | 7631230 | 2 | 2   | 0       | 1        | 6,2  | 39   | 0       | 1      | 13  | 15/dez/1998 | 07/jun/2001 | 3    | n   | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 299 | 7434632 | 1 | 1   | 0       | 2        | 16,4 | 30   | .       | 1      | 288 | 23/out/2000 | 05/jul/2001 | 19   | 15  | 0     | 16  | 0   |             | 1  |
| 302 | 7623530 | 2 | 1   | 0       | 1        | 41,1 | 37   | .       | 2      | 43  | 15/ago/1997 | 26/jul/2001 | 49   | 13  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 304 | 7657953 | 1 | 2   | 1       | 1        | 36,5 | 32   | .       | 2      | 43  | 15/out/2000 | 16/ago/2001 | 30   | 29  | 1     | 29  | 0   |             | 1  |
| 306 | 7605342 | 1 | 2   | 1       | 2        | 42,8 | 48   | 0       | 1      | 286 | 03/mai/2001 | 24/set/2001 | 16   | 10  | 0     | 11  | 0   |             | 22 |
| 307 | 7643489 | 2 | 1   | 0       | 0        | 46,9 | 51   | .       | 1      | 288 | 31/mai/2001 | 27/set/2001 | 19   | 17  | 0     | 17  | 0   |             | 1  |
| 310 | 7744047 | 1 | 2   | 1       | 0        | 14,2 | 15   | 0       | 1      | 287 | 12/jan/1999 | 19/nov/2001 | 23   | 12  | 0     | 29  | 0   |             | 22 |
| 317 | 7183746 | 1 | 2   | 1       | 1        | 43,0 | 35   | 0       | 2      | 43  | 14/abr/2000 | 24/jan/2002 | 21   | 13  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 318 | 7665617 | 1 | 2   | 1       | 0        | 36,1 | 48   | .       | 1      | 288 | 20/jun/2001 | 24/jan/2002 | 29   | 28  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 320 | 7826625 | 1 | 1   | 0       | 0        | 42,4 | 36   | 0       | 2      | 43  | 27/abr/2000 | 18/fev/2002 | 18   | 14  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 321 | 7548318 | 2 | 1   | 0       | 0        | 45,0 | 42   | .       | 2      | 40  | 21/mar/2001 | 28/fev/2002 | 24   | 15  | 0     | 36  | 0   |             | 1  |
| 323 | 7718331 | 1 | 2   | 1       | 2        | 29,7 | 28   | 0       | 1      | 288 | 02/ago/2001 | 11/mar/2002 | 20   | 13  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 326 | 7868184 | 1 | 2   | 1       | 1        | 38,6 | 30   | .       | 2      | 40  | 09/fev/2001 | 21/mar/2002 | 21   | 21  | 0     | 13  | 0   |             | 1  |
| 331 | 7908071 | 1 | 2   | 1       | 1        | 19,1 | 17   | 1       | 1      | 20  | 27/mar/1997 | 22/abr/2002 | 37   | 21  | 0     | 36  | 0   |             | 22 |
| 338 | 7641691 | 1 | 2   | 1       | 0        | 41,1 | 44   | 0       | 2      | 43  | 30/jan/2001 | 25/abr/2002 | 19   | 16  | 0     | 19  | 0   |             | 1  |
| 340 | 5988079 | 2 | 1   | 0       | 1        | 30,7 | 24   | 0       | 2      | 43  | 19/nov/2001 | 02/mai/2002 | 24   | 22  | 0     | 21  | 0   |             | 1  |
| 345 | 4853849 | 2 | 1   | 0       | 0        | 44,4 | 24   | 0       | 1      | 22  | 15/fev/1995 | 23/mai/2002 | 16   | 15  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 260 | 51  | 4,36     | 1,6    | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 307    | 3            | 0   | 09/03/12 |             |       | RC         |
| 272 | 58  | 3,86     | 10,81  | 2      | 0   | 100    | 0           | 2   | 166    | 4            | 1   | 27/10/01 | 27/out/2001 | 60    | RC         |
| 273 | 58  | 4,78     | 6,54   | 1      | 0   | 100    | 0           | 0   | 126    | 2            | 1   | 28/06/01 | 28/jun/2001 | 70    | rel-postmo |
| 283 | 51  | 3,35     | 4,07   | 7      | 2   | 62     | 1           | 2   | 167    | 4            | 0   | 24/09/12 |             |       | RC         |
| 285 | 51  | 2,73     | 1,35   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 3520   | 0            | 0   | 06/11/12 |             |       | RC         |
| 293 | 51  | 2,78     | 2,59   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 111    | 2            | 1   | 02/09/02 | 02/set/2002 | 70    | rel-postmo |
| 294 | 58  | 3,94     | 4,81   | 7      | 0   | 3      | 2           |     |        | 1            | 1   | 10/06/01 | 10/jun/2001 | 22    | NA         |
| 299 | 51  | 4,48     | 1,21   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 4029   | 0            | 0   | 16/07/12 |             |       | RC         |
| 302 | 51  | 7        | 5,51   | 7      | 2   | 40     |             |     |        | 1            | 1   | 25/10/01 | 25/out/2001 | 21    | RC         |
| 304 | 51  | 2,53     | 1,35   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 294    | 4            | 0   | 04/06/12 |             |       | RC         |
| 306 | 51  | 4,04     | 5,1    | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 281    | 4            | 0   | 21/05/12 |             |       | RC         |
| 307 | 51  | 3,59     | 3,99   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 535    | 4            | 0   | 28/05/12 |             |       | RC         |
| 310 | 51  | 5,6      | 2,83   | 7      | 2   | 24     | 1           | 2   | 226    | 4            | 0   | 10/07/12 |             |       | RC         |
| 317 | 51  | 3,82     | 6,91   | 7      | 0   | 80     | 2           |     |        | 1            | 1   | 14/04/02 | 14/abr/2002 | 30    | RC         |
| 318 | 51  | 2,75     | 1,56   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 238    | 4            | 0   | 23/01/12 |             |       | RC         |
| 320 | 51  | 11,64    | 4,15   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 260    | 4            | 0   | 09/05/12 |             |       | RC         |
| 321 | 51  | 2,76     | 1,69   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 502    | 3            | 0   | 07/05/12 |             |       | RC         |
| 323 | 58  | 3,2      | 5,73   | 7      | 2   | 31     |             |     |        | 1            | 1   | 11/04/02 | 11/abr/2002 | 21    | RC         |
| 326 | 51  | 3,02     | 2,44   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 372    | 5            | 1   | 28/03/03 | 28/mar/2003 | 34    | RC         |
| 331 | 58  | 3,34     | 4,53   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 395    | 4            | 0   | 06/09/12 |             |       | RC         |
| 338 | 51  | 3,35     | 2,27   | 7      | 0   | 60     | 2           |     |        | 1            | 1   | 24/06/02 | 24/jun/2002 | 31    | RC         |
| 340 | 51  | 2,49     | 1,67   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 3701   | 0            | 0   | 19/06/12 |             |       | RC         |
| 345 | 58  | 6,08     | 9,21   | 7      | 4   | 25     |             |     |        | 1            | 1   | 17/08/02 | 17/ago/2002 | 50    | RCC        |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 352 | 8000616 | 2 | 2   | 0       | 0         | 42,2 | 35   | 0       | 2      | 43  | 12/jan/2002 | 20/jun/2002 | 23   | 13  | 0     | 14  | 0   |             | 1  |
| 360 | 7599064 | 1 | 2   | 1       | 1         | 20,2 | 16   | 0       | 1      | 23  | 07/mar/2001 | 26/ago/2002 | 2    | na  |       | na  | 0   |             | 22 |
| 365 | 7687481 | 1 | 2   | 1       | 0         | 43,4 | 30   | 0       | 2      | 43  | 10/jul/2001 | 29/ago/2002 | 25   | 24  | 0     | 16  | 1   | 05/fev/2004 | 1  |
| 366 | 7808332 | 1 | 1   | 0       | 2         | 56,1 | 50   | 0       | 2      | 43  | 15/abr/2001 | 30/ago/2002 | 31   | 20  | 0     | 20  | 1   | 09/dez/2002 | 22 |
| 367 | 7848726 | 1 | 2   | 1       | 0         | 37,4 | 33   | 0       | 1      | 22  | 17/nov/2001 | 12/set/2002 | 17   | 13  | 0     | 16  | 0   |             | 22 |
| 369 | 7848580 | 1 | 2   | 1       | 0         | 46,9 | 41   | 0       | 2      | 43  | 19/nov/2001 | 19/set/2002 | 32   | 22  | 0     | 26  | 0   |             | 1  |
| 370 | 8095619 | 1 | 1   | 0       | 0         | 38,0 | 40   | 0       | 2      | 41  | 11/jan/2002 | 03/out/2002 | 21   | 19  | 0     | 16  | 1   |             | 1  |
| 371 | 7646687 | 2 | 2   | 0       | 0         | 43,3 | 26   | 0       | 2      | 43  | 06/jun/2001 | 15/out/2002 | 19   | 12  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 372 | 7404536 | 1 | 2   | 1       | 2         | 54,0 | 51   | 0       | 2      | 43  | 07/nov/2000 | 10/out/2002 | 25   | 13  | 0     | 18  | 0   |             | 22 |
| 376 | 3962217 | 1 | 1   | 0       | 2         | 52,6 | 57   | 0       | 1      | 289 | 14/jun/2002 | 21/nov/2002 | 21   | 21  | 0     | 19  | 0   |             | 1  |
| 381 | 7904259 | 2 | 2   | 0       | 1         | 35,0 | 25   | 0       | 2      | 43  | 15/jul/2001 | 12/dez/2002 | 21   | 10  | 0     | 16  | 0   |             | 22 |
| 384 | 8169329 | 1 | 2   | 1       | 0         | 36,1 | 25   | 0       | 2      | 43  | 15/mai/2002 | 23/jan/2003 | 25   | 24  | 0     | 21  | 1   | 18/set/2003 | 1  |
| 385 | 8194902 | 1 | 1   | 0       | 1         | 36,8 | 28   | 0       | 2      | 43  | 13/mai/2002 | 06/fev/2003 | 21   | 19  | 0     | 28  | 1   | 24/nov/2005 | 1  |
| 388 | 8106024 | 1 | 1   | 0       | 1         | 31,5 | 38   | 0       | 2      | 43  | 25/jun/2002 | 13/fev/2003 | 24   | 23  | 0     | 17  | 0   |             | 1  |
| 392 | 7733567 | 2 | 2   | 0       | 0         | 54,3 | 40   | 0       | 2      | 43  | 02/mai/2001 | 27/fev/2003 | 29   | 8   | 0     | 15  | 0   |             | 22 |
| 394 | 8211465 | 1 | 2   | 1       | 2         | 37,9 | 33   | 0       | 2      | 43  | 21/set/2001 | 17/mar/2003 | 25   | 19  | 0     | 22  | 0   |             | 22 |
| 406 | 8306084 | 1 | 2   | 1       | 0         | 24,4 | 29   | .       | 1      | 288 | 02/jan/2003 | 15/mai/2003 | 20   | 18  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 408 | 8180729 | 1 | 1   | 0       | 0         | 32,5 | 21   | 0       | 2      | 43  | 26/jun/2002 | 22/mai/2003 | 26   | n   | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 411 | 8110607 | 2 | 2   | 0       | 0         | 55,2 | 41   | 0       | 2      | 43  | 29/jul/2002 | 05/jun/2003 | 22   | 20  | 0     | 20  | 0   |             | 1  |
| 415 | 8447345 | 2 | 2   | 0       | 0         | 38,9 | 38   | 0       | 1      | 288 | 12/jun/2002 | 12/jun/2003 | 20   | 9   | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 416 | 8137603 | 2 | 1   | 0       | 0         | 42,2 | 40   | 0       | 2      | 43  | 31/jul/2002 | 12/jun/2003 | 34   | 20  | 0     | 28  | 0   |             | 1  |
| 421 | 7413719 | 2 | 2   | 0       | 0         | 27,9 | 29   | 1       | 1      | 22  | 04/abr/2001 | 10/jul/2003 | 24   | 25  | 0     | 24  | 0   |             | 22 |
| 427 | 5294517 | 2 | 1   | 0       | 0         | 32,2 | 30   | 0       | 2      | 43  | 10/fev/1996 | 25/ago/2003 | 24   | 13  | 0     | 22  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevía | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 352 | 51  | 2,44     | 2,16   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 215    | 4            | 0   | 21/05/12 |             |       | RC         |
| 360 | 58  | 3,84     | 3,87   | 7      | 0   | 2      | 2           |     |        | 1            | 1   | 28/08/02 | 28/ago/2002 | 101   | NA         |
| 365 | 51  | 3,19     | 2,76   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 196    | 4            | 0   | 07/05/12 |             |       | RC         |
| 366 | 51  | 4,25     | 2,15   | 7      | 2   | 90     | 1           | 2   | 101    | 2            | 1   | 18/12/02 | 18/dez/2002 | 70    | rel-postmo |
| 367 | 58  | 4,4      | 3,45   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 543    | 4            | 0   | 05/03/12 |             |       | RC         |
| 369 | 51  | 2,87     | 2,85   | 7      | 3   | 88     | 1           | 2   | 101    | 4            | 1   | 17/08/04 | 17/ago/2004 | 60    | RC         |
| 370 | 51  | 3,57     | 3,1    | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 207    | 3            | 0   | 03/10/12 |             |       | RC         |
| 371 | 51  | 3,7      | 3,56   | 7      | 2   | 90     | 1           | 2   | 101    | 4            | 1   | 11/05/03 | 11/mai/2003 | 60    | RC         |
| 372 | 51  | 4,07     | 3,13   | 7      | 2   | 70     | 1           | 2   | 101    | 4            | 1   | 08/04/03 | 08/abr/2003 | 31    | RC         |
| 376 | 51  | 3,23     | 2,26   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 123    | 4            | 0   | 07/02/12 |             |       | RC         |
| 381 | 51  | 7,5      | 7,88   | 7      | 4   | 38     |             |     |        | 1            | 1   | 03/02/03 | 03/fev/2003 | 50    | RC         |
| 384 | 51  | 3,54     | 2,6    | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 209    | 2            | 1   | 26/09/03 | 26/set/2003 | 70    | rel-postmo |
| 385 | 51  | 3,16     | 3,71   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 229    | 3            | 0   | 16/10/12 |             |       | RC         |
| 388 | 51  | 2,88     | 3,7    | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 277    | 3            | 0   | 08/10/12 |             |       | RC         |
| 392 | 51  | 9,33     | 6,53   | 7      | 2   | 39     | 1           | 2   | 208    | 4            | 1   | 17/01/05 | 17/jan/2005 | 31    | RC         |
| 394 | 51  | 12,9     | 2,47   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 148    | 4            | 1   | 15/12/03 | 15/dez/2003 | 60    | RC         |
| 406 | 51  | 4,5      | 3      | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 209    | 4            | 0   | 08/09/12 |             |       | RC         |
| 408 | 51  | 3,67     | 2,56   | 7      | 0   | 26     | 2           |     |        | 1            | 1   | 17/06/03 | 17/jun/2003 | 101   | NA         |
| 411 | 51  | 3,07     | 4,11   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 291    | 4            | 0   | 03/10/12 |             |       | RC         |
| 415 | 51  | 3,08     | 1,88   | 7      | 2   | 61     | 1           | 2   | 357    | 4            | 1   | 31/01/06 | 31/jan/2006 | 60    | RC         |
| 416 | 51  | 3,77     | 3,52   | 7      | 4   | 45     |             |     |        | 1            | 1   | 03/09/03 | 03/set/2003 | 50    | RC         |
| 421 | 52  | 3,02     | 2,2    | 7      | 0   | 35     | 2           |     |        | 1            | 1   | 14/08/03 | 14/ago/2003 | 32    | RC         |
| 427 | 51  | 12,11    | 7,28   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 238    | 3            | 0   | 16/04/12 |             |       | RC         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 432 | 8270352 | 1 | 1   | 0       | 1         | 24,7 | 21   | 0       | 2      | 43  | 20/nov/2002 | 18/set/2003 | 17   | 11  | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 434 | 8537219 | 2 | 1   | 0       | 0         | 40,2 | 25   | 0       | 1      | 26  | 05/nov/2001 | 16/set/2003 | 53   | 14  | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 437 | 8514726 | 2 | 1   | 0       | 0         | 41,5 | 31   | 0       | 1      | 290 | 04/jan/2003 | 02/out/2003 | 18   | 11  | 0     | 15  | 0   |             | 22 |
| 438 | 8482270 | 1 | 2   | 1       | 0         | 31,6 | 30   | 0       | 1      | 290 | 16/mar/2003 | 06/out/2003 | 22   | 15  | 0     | 19  | 0   |             | 22 |
| 441 | 8105082 | 2 | 2   | 0       | 1         | 52,1 | 45   | 0       | 2      | 43  | 28/jun/2002 | 09/out/2003 | 15   | 13  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 451 | 8570924 | 2 | 1   | 0       | 1         | 39,2 | 37   | 0       | 2      | 43  | 01/nov/2002 | 04/dez/2003 | 28   | 18  | 0     | 25  | 1   | 06/jan/2011 | 1  |
| 452 | 8499124 | 1 | 2   | 1       | 0         | 36,4 | 38   | 0       | 1      | 286 | 01/jul/2003 | 16/dez/2003 | 22   | 17  | 0     | 18  | 1   | 10/fev/2004 | 22 |
| 456 | 8459794 | 1 | 2   | 1       | 0         | 43,3 | 35   | 0       | 2      | 41  | 15/fev/2003 | 15/jan/2004 | 20   | 14  | 0     |     | 0   |             | 22 |
| 457 | 8651047 | 1 | 1   | 0       | 0         | 43,9 | 46   | 0       | 1      | 21  | 12/set/2002 | 27/jan/2004 | 6    | na  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 467 | 8556249 | 1 | 2   | 1       | 1         | 43,3 | 45   | 0       | 1      | 291 | 20/ago/2003 | 11/mar/2004 | 41   | 22  | 0     | 29  | 0   |             | 1  |
| 472 | 8525688 | 2 | 2   | 0       | 0         | 48,1 | 54   | 0       | 2      | 43  | 25/jul/2003 | 13/mai/2004 | 34   | 25  | 0     | 31  | 0   |             | 1  |
| 478 | 8457801 | 1 | 1   | 0       | 1         | 49,7 | 29   | 0       | 2      | 43  | 28/mai/2003 | 17/jun/2004 | 42   | 18  | 0     | 27  | 1   | 11/mai/2009 | 1  |
| 481 | 8778873 | 2 | 1   | 0       | 1         | 27,7 | 28   | 0       | 1      | 26  | 20/jan/2004 | 06/jul/2004 | 10   | na  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 483 | 3654377 | 1 | 2   | 1       | 1         | 35,9 | 43   | 1       | 2      | 43  | 10/set/2001 | 07/jul/2004 | 21   | 10  | 0     | 18  | 0   |             | 22 |
| 486 | 7979985 | 1 | 2   | 1       | 0         | 39,3 | 27   | 0       | 2      | 41  | 18/jan/2002 | 09/ago/2004 | 30   | 27  | 0     | 21  | 0   |             | 22 |
| 488 | 8760628 | 1 | 1   | 0       | 1         | 29,4 | 33   | 0       | 1      | 26  | 26/mar/2004 | 31/ago/2004 | 28   | 25  | 1     | 26  | 0   |             | 22 |
| 489 | 8740288 | 1 | 2   | 1       | 0         | 36,5 | 25   | 0       | 1      | 23  | 15/fev/2004 | 08/set/2004 | 9    | 12  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 492 | 8863351 | 1 | 2   | 1       | 0         | 23,3 | 26   | 0       | 1      | 26  | 09/set/1998 | 22/set/2004 | 14   | 23  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 494 | 6965371 | 2 | 2   | 0       | 1         | 43,6 | 36   | 0       | 1      | 23  | 28/jul/2004 | 29/set/2004 | 15   | n   | 1     | n   | 0   |             | 22 |
| 495 | 8699457 | 1 | 1   | 0       | 1         | 52,3 | 51   | 0       | 1      | 289 | 20/jan/2004 | 14/out/2004 | 74   | 18  | 0     | 44  | 0   |             | 1  |
| 499 | 8604890 | 2 | 2   | 0       | 0         | 43,9 | 36   | 0       | 2      | 41  | 15/ago/2003 | 28/out/2004 | 25   | 18  | 0     | 30  | 0   |             | 1  |
| 500 | 8961452 | 1 | 2   | 1       | 0         | 31,5 | 21   | 0       | 1      | 26  | 26/abr/2004 | 24/nov/2004 | 16   | 12  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |
| 502 | 8713980 | 2 | 1   | 0       | 0         | 60,4 | 50   | 0       | 1      | 288 | 28/fev/2004 | 25/nov/2004 | 20   | 17  | 0     | 19  | 1   | 22/fev/2005 | 22 |

| UPN | Con | Clis Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|-----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 432 | 51  | 11,76     | 6,58   | 7      | 3   | 62     |             |     |        | 1            | 1   | 02/12/03 | 02/dez/2003 | 31    | RC         |
| 434 | 58  | 8,76      | 3,85   | 7      | 0   | 53     | 2           |     |        | 1            | 1   | 08/11/03 | 08/nov/2003 | 22    | RC         |
| 437 | 51  | 14,02     | 9,19   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 2552   | 0            | 0   | 08/10/12 |             |       | RC         |
| 438 | 58  | 5,46      | 7,34   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 163    | 4            | 0   | 17/11/11 |             |       | RC         |
| 441 | 51  | 6,16      | 2,36   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 178    | 4            | 0   | 13/07/11 |             |       | RC         |
| 451 | 51  | 1,95      | 1,43   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 238    | 3            | 0   | 28/08/12 |             |       | RC         |
| 452 | 58  | 5,67      | 7,03   | 7      | 0   | 100    | 0           |     |        | 2            | 1   | 30/03/04 | 30/mar/2004 | 70    | rel-postmo |
| 456 | 51  | 5,25      | 2,24   | 7      | 3   | 59     | 1           | 2   | 101    | 4            | 1   | 20/06/04 | 20/jun/2004 | 103   | RC         |
| 457 | 902 | 2,85      | 3,96   | 7      | 0   | 6      | 2           |     |        | 1            | 1   | 02/02/04 | 02/fev/2004 | 84    | NA         |
| 467 | 51  | 2,18      | 0,9    | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 300    | 3            | 9   | 24/11/08 |             |       | RC         |
| 472 | 51  | 2,17      | 1,73   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 104    | 4            | 1   | 01/06/05 | 01/jun/2005 | 21    | RC         |
| 478 | 51  | 3,6       | 5,67   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 293    | 3            | 0   | 10/09/12 |             |       | RC         |
| 481 | 902 | 7,72      | 7,16   | 7      | 0   | 10     | 2           |     |        | 1            | 1   | 16/07/04 | 16/jul/2004 | 86    | NA         |
| 483 | 51  | 3,79      | 3,11   | 7      | 2   | 36     |             |     |        | 1            | 1   | 24/09/04 | 24/set/2004 | 20    | RC         |
| 486 | 51  | 4,62      | 3,87   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 252    | 4            | 1   | 01/09/06 | 01/set/2006 | 31    | RC         |
| 488 | 902 | 3,35      | 2,54   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 2877   | 0            | 0   | 17/07/12 |             |       | RC         |
| 489 | 52  | 3,7       | 2,87   | 7      | 0   | 9      | 2           |     |        | 1            | 1   | 17/09/04 | 17/set/2004 | 20    | NA         |
| 492 | 902 | 5,33      | 5,94   | 7      | 0   | 14     | 2           |     |        | 1            | 1   | 06/10/04 | 06/out/2004 | 82    | NA         |
| 494 | 902 | 4,05      | 2,81   | 7      | 0   | 15     | 2           |     |        | 1            | 1   | 14/10/04 | 14/out/2004 | 82    | NA         |
| 495 | 51  | 3,01      | 2,6    | 7      | 0   | 74     | 2           |     |        | 1            | 1   | 27/12/04 | 27/dez/2004 | 21    | RC         |
| 499 | 51  | 3,75      | 1,8    | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 320    | 4            | 0   | 07/05/12 |             |       | RC         |
| 500 | 902 | 4,51      | 3,36   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 246    | 4            | 1   | 03/09/05 | 03/set/2005 | 30    | RC         |
| 502 | 51  |           | 7,86   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 180    | 2            | 1   | 24/05/05 | 24/mai/2005 | 70    | rel-postmo |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 503 | 8934768 | 2 | 2   | 0       | 0         | 27,8 | 34   | 0       | 1      | 287 | 25/jun/2002 | 02/dez/2004 | 21   | 15  | 0     | 23  | 1   | 20/jul/2006 | 22 |
| 504 | 8709898 | 1 | 2   | 1       | 1         | 43,8 | 53   | 0       | 1      | 23  | 28/jan/2004 | 07/dez/2004 | 14   | 14  | 0     | n   | 1   | 16/dez/2004 | 22 |
| 505 | 8992786 | 2 | 2   | 0       | 0         | 52,4 | 42   | 0       | 1      | 287 | 12/mai/2004 | 13/jan/2005 | 20   | 17  | 0     | 23  | 0   |             | 22 |
| 510 | 8459285 | 2 | 1   | 0       | 0         | 40,0 | 40   | 0       | 2      | 43  | 11/jun/2003 | 03/fev/2005 | 37   | 18  | 0     | 34  | 0   |             | 22 |
| 511 | 8541238 | 1 | 1   | 0       | 0         | 47,2 | 51   | 0       | 2      | 43  | 07/ago/2003 | 20/jan/2005 | 19   | 15  | 0     | 19  | 0   |             | 22 |
| 514 | 8992788 | 1 | 1   | 0       | 1         | 33,3 | 37   | 0       | 1      | 26  | 13/out/2004 | 10/mar/2005 | 25   | 19  | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 520 | 8040319 | 1 | 2   | 1       | 1         | 35,4 | 33   | 0       | 1      | 22  | 21/mai/2002 | 14/abr/2005 | 23   | n   | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 522 | 8180383 | 1 | 2   | 1       | 0         | 42,0 | 44   | 0       | 1      | 288 | 05/set/2002 | 20/abr/2005 | 7    |     |       |     | 1   |             | 22 |
| 523 | 8948373 | 2 | 2   | 0       | 0         | 34,2 | 27   | 0       | 2      | 43  | 06/out/2004 | 05/mai/2005 | 32   | 28  | 0     | 38  | 0   |             | 1  |
| 527 | 8906737 | 1 | 1   | 0       | 0         | 33,6 | 30   | 0       | 2      | 43  | 29/jul/2003 | 19/mai/2005 | 88   | 23  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 529 | 9076606 | 2 | 1   | 0       | 0         | 31,1 | 43   | 0       | 1      | 288 | 22/dez/2004 | 16/jun/2005 | 25   | 18  | 0     | 23  | 0   |             | 1  |
| 531 | 9052412 | 1 | 1   | 0       | 0         | 39,3 | 26   | 0       | 1      | 290 | 10/nov/2004 | 23/jun/2005 | 25   | 17  | 0     | 65  | 1   | 28/jul/2006 | 1  |
| 532 | 8767016 | 1 | 1   | 0       | 2         | 35,7 | 32   | 0       | 2      | 43  | 04/nov/2003 | 23/jun/2005 | 36   | 20  | 0     | 35  | 0   |             | 22 |
| 539 | 8701854 | 2 | 1   | 0       | 2         | 26,0 | 32   | 0       | 2      | 43  | 15/out/2003 | 18/ago/2005 | 15   | 10  | 0     |     | 0   |             | 22 |
| 540 | 7978793 | 1 | 1   | 0       | 0         | 42,0 | 41   | 0       | 1      | 289 | 02/mai/2005 | 18/ago/2005 | 23   | n   | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 543 | 9222112 | 2 | 2   | 0       | 0         | 39,9 | 44   | 0       | 1      | 290 | 06/jun/2005 | 08/set/2005 | 26   | n   |       | n   | 0   |             | 22 |
| 546 | 9045104 | 1 | 2   | 1       | 0         | 40,5 | 28   | 0       | 1      | 18  | 09/mai/2005 | 29/set/2005 | 18   | 16  | 0     | 15  | 0   |             | 1  |
| 547 | 9106055 | 2 | 1   | 0       | 0         | 43,6 | 40   | 0       | 2      | 43  | 28/dez/2004 | 13/out/2005 | 17   | 15  | 0     | 21  | 0   |             | 1  |
| 549 | 7439573 | 1 | 1   | 0       | 1         | 29,0 | 27   | 0       | 2      | 43  | 25/fev/2005 | 04/mai/2006 | 15   | n   | 0     | n   | 0   | 21/jun/2005 | 22 |
| 550 | 8458784 | 1 | 1   | 0       | 1         | 29,8 | 32   | 0       | 2      | 43  | 28/mai/2003 | 27/out/2005 | 16   | 14  | 0     | 17  | 0   |             | 22 |
| 558 | 8691586 | 2 | 2   | 0       | 1         | 44,7 | 40   | 0       | 1      | 289 | 09/nov/2005 | 19/jan/2006 | 27   | 13  | 0     | 21  | 1   | 31/ago/2006 | 22 |
| 565 | 9236781 | 2 | 2   | 0       | 1         | 32,7 | 34   | 0       | 1      | 288 | 24/ago/2005 | 02/fev/2006 | 39   | n   | 1     | n   | 0   |             | 1  |
| 566 | 9351529 | 1 | 2   | 1       | 0         | 31,5 | 34   | 1       | 1      | 18  | 10/ago/2005 | 09/fev/2006 | 17   | 16  | 0     | 14  | 0   |             | 22 |

| UPN | Con | Clis Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevia | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|-----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 503 | 51  | 4,23      | 2,15   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 291    | 2            | 1   | 04/09/06 | 04/set/2006 | 70    | rel-postmo |
| 504 | 902 | 4         | 2,12   | 7      | 0   | 14     | 2           |     |        | 1            | 1   | 21/12/04 | 21/dez/2004 | 21    | rel-postmo |
| 505 | 51  | 4,04      | 3,5    | 7      | 2   | 29     | 1           | 2   | 278    | 4            | 0   | 15/05/12 |             |       | RC         |
| 510 | 51  | 4,7       | 4,9    | 7      | 0   | 86     | 2           |     |        | 1            | 1   | 30/04/05 | 30/abr/2005 | 40    | RC         |
| 511 | 51  | 3,46      | 4,39   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 271    | 4            | 0   | 24/09/12 |             |       | RC         |
| 514 | 902 | 2,2       | 1,9    | 7      | 0   | 25     | 2           |     |        | 1            | 1   | 04/04/05 | 04/abr/2005 | 84    | NA         |
| 520 | 902 | 2,17      | 1,2    | 7      | 0   | 23     | 2           |     |        | 1            | 1   | 07/05/05 | 07/mai/2005 | 86    | NA         |
| 522 | 51  | 4,6       | 2,3    | 7      | 0   | 7      | 2           |     |        | 1            | 1   | 27/04/05 | 27/abr/2005 | 21    | NA         |
| 523 | 51  | 2,7       | 0,8    | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 2505   | 0            | 0   | 14/03/12 |             |       | RC         |
| 527 | 51  | 4         | 2,87   | 7      | 0   | 88     | 2           |     |        | 1            | 1   | 15/08/05 | 15/ago/2005 | 21    | NA         |
| 529 | 51  | 2,8       |        | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 2547   | 0            | 0   | 06/06/12 |             |       | RC         |
| 531 | 51  | 3,08      | 0,4    | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 558    | 2            | 1   | 02/01/07 | 02/jan/2007 | 20    | rel-postmo |
| 532 | 51  | 5,89      | 3      | 7      | 2   | 96     | 1           | 2   | 124    | 4            | 0   | 30/05/12 |             |       | RC         |
| 539 | 51  | 5,1       | 5,7    | 7      | 0   | 100    | 0           |     |        | 1            | 1   | 01/12/05 | 01/dez/2005 | 34    | RC         |
| 540 | 51  | 4,2       | 1,7    | 7      | 0   | 23     | 2           |     |        | 1            | 1   | 10/09/05 | 10/set/2005 | 34    | NA         |
| 543 | 51  | 4,7       | 2,07   | 7      | 0   | 26     | 2           |     |        | 1            | 1   | 04/10/05 | 04/out/2005 | 34    | NA         |
| 546 | 51  | 3,1       | 0,84   | 7      | 0   | 100    | 0           | 1   | 424    | 3            | 0   | 14/09/12 |             |       | RC         |
| 547 | 51  | 3,5       | 1,61   | 7      | 2   | 35     | 1           | 2   | 101    | 4            | 0   | 11/09/12 |             |       | RC         |
| 549 | 51  | 3,13      | 4,72   | 7      | 0   | 15     | 2           |     |        | 1            | 1   | 19/05/06 | 19/mai/2006 | 21    | NA         |
| 550 | 51  | 7,02      | 5,57   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 131    | 4            | 1   | 12/04/06 | 12/abr/2006 | 60    | RC         |
| 558 | 51  | 3,28      | 1,83   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 236    | 2            | 1   | 02/11/06 | 02/nov/2006 | 70    | rel-postmo |
| 565 | 51  | 2,97      | 1,16   | 7      | 0   | 39     | 2           |     |        | 1            | 1   | 13/03/06 | 13/mar/2006 | 34    | NA         |
| 566 | 51  | 3,6       | 2,9    | 7      | 0   | 66     | 2           |     |        | 1            | 1   | 16/04/06 | 16/abr/2006 | 30    | RC         |

| UPN | HC      | S | SxD | sxMsxDf | SglIncomp | IdaP | IdaD | SoroCMV | DxLeuc | Dx  | Dt Diag     | TMO         | DiaH | Pe1 | Fator | Pe2 | Rec | Dt Rec      | En |
|-----|---------|---|-----|---------|-----------|------|------|---------|--------|-----|-------------|-------------|------|-----|-------|-----|-----|-------------|----|
| 568 | 7944675 | 1 | 1   | 0       | 0         | 47,5 | 48   | 0       | 2      | 45  | 27/fev/2002 | 23/fev/2006 | 32   | 31  | 0     | 23  | 0   |             | 22 |
| 570 | 9355987 | 2 | 1   | 0       | 2         | 29,2 | 34   | 0       | 1      | 287 | 24/set/2005 | 02/mar/2006 | 29   | 19  | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 573 | 8602248 | 1 | 2   | 1       | 2         | 35,6 | 33   | 0       | 1      | 289 | 01/jul/2003 | 06/abr/2006 | 35   | 16  | 0     | 20  | 0   |             | 22 |
| 576 | 9368996 | 1 | 2   | 1       | 0         | 24,8 | 22   | 0       | 1      | 292 | 02/fev/2006 | 11/mai/2006 | 28   | 18  | 0     | 24  | 0   |             | 1  |
| 581 | 9438775 | 1 | 2   | 1       | 1         | 55,2 | 45   | 0       | 1      | 18  | 07/fev/2006 | 14/jun/2006 | 20   | 12  | 0     | 23  | 0   |             | 22 |
| 582 | 9432733 | 2 | 1   | 0       | 1         | 27,6 | 29   | 0       | 1      | 289 | 15/ago/2005 | 26/jun/2006 | 30   | 19  | 1     | 36  | 1   | 21/set/2006 | 22 |
| 587 | 9362572 | 2 | 1   | 0       | 0         | 20,8 | 17   | 0       | 1      | 288 | 26/jan/2006 | 31/ago/2006 | 20   | 19  | 0     | 19  | 1   | 25/jun/2007 | 1  |
| 593 | 9417048 | 2 | 1   | 0       | 0         | 54,7 | 62   | 0       | 1      | 23  | 01/abr/2006 | 28/set/2006 | 33   | 17  | 0     | n   | 0   |             | 1  |
| 596 | 9377656 | 2 | 1   | 0       | 0         | 52,8 | 38   | 0       | 1      | 23  | 25/abr/2006 | 01/nov/2006 | 20   | 18  | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 601 | 9416529 | 1 | 2   | 1       | 0         | 54,3 | 40   | 0       | 1      | 23  | 28/mar/2006 | 07/dez/2006 | 13   | n   | 1     | n   | 0   |             | 22 |
| 614 | 7899668 | 2 | 2   | 0       | 1         | 35,6 | 33   | 0       | 2      | 43  | 12/mar/2001 | 02/fev/2007 | 22   | 16  | 0     | 26  | 0   |             | 22 |
| 615 | 7413505 | 1 | 2   | 1       | 0         | 24,5 | 32   | 0       | 1      | 23  | 14/nov/2000 | 08/fev/2007 | 1    | n   | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 618 | 9621459 | 2 | 2   | 0       | 2         | 50,4 | 53   | 0       | 1      | 26  | 07/ago/2006 | 01/mar/2007 | 20   | 16  | 1     | 22  | 1   | 19/jun/2007 | 1  |
| 620 | 9522643 | 1 | 1   | 0       | 1         | 21,2 | 6    | 0       | 1      | 290 | 25/jul/2006 | 08/mar/2007 | 44   | 23  | 1     | n   | 0   |             | 1  |
| 631 | 3247617 | 1 | 1   | 0       | 1         | 34,2 | 24   | 0       | 1      | 24  | 26/jan/2007 | 08/jun/2007 | 32   | 15  | 0     | 17  | 1   | 09/jan/2009 | 22 |
| 633 | 9759456 | 2 | 2   | 0       | 1         | 16,4 | 21   | 0       | 1      | 29  | 11/jan/2007 | 12/jul/2007 | 23   | 17  | 0     | 29  | 0   |             | 1  |
| 636 | 9783392 | 2 | 2   | 0       | 0         | 40,9 | 33   | 0       | 1      | 22  | 01/mar/2007 | 14/set/2007 | 21   | 13  | 0     | 18  | 1   | 31/dez/2007 | 22 |
| 639 | 9856179 | 1 | 1   | 0       | 1         | 38,0 | 35   | 0       | 1      | 288 | 06/jun/2007 | 30/ago/2007 | 23   | 21  | 0     | 13  | 0   |             | 22 |
| 643 | 9764221 | 1 | 1   | 0       | 0         | 55,6 | 50   | 0       | 1      | 289 | 02/mai/2007 | 11/out/2007 | 28   | 16  | 0     | 19  | 0   |             | 1  |
| 644 | 9884364 | 1 | 1   | 0       | 0         | 38,5 | 51   | 0       | 1      | 29  | 06/set/2004 | 18/out/2007 | 13   | n   | 0     | n   | 0   |             | 22 |
| 646 | 8777540 | 1 | 1   | 0       | 1         | 55,9 | 60   | 0       | 2      | 41  | 25/mai/2004 | 08/nov/2007 | 33   | 15  | 0     | 9   | 0   |             | 22 |
| 647 | 9893751 | 1 | 2   | 1       | 0         | 23,3 | 20   | 0       | 1      | 18  | 21/set/2007 | 29/nov/2007 | 24   | 16  | 0     | 19  | 1   | 11/mar/2008 | 22 |
| 657 | 9897282 | 2 | 2   | 0       | 0         | 41,8 | 38   | 0       | 1      | 287 | 25/set/2007 | 24/jan/2008 | 23   | 16  | 0     | 23  | 0   |             | 1  |

| UPN | Con | Cls Nucl | Cd 34+ | ProfGv | GVa | DiaGVa | SeGVaPrevía | GVc | DiaGVc | EventoDECHcr | Sit | Dt Fup   | Óbito       | Causa | StatusDi   |
|-----|-----|----------|--------|--------|-----|--------|-------------|-----|--------|--------------|-----|----------|-------------|-------|------------|
| 568 | 51  | 2,82     | 2,32   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 230    | 4            | 0   | 07/12/11 |             |       | RC         |
| 570 | 51  | 2,29     | 1,34   | 7      | 2   | 36     |             |     |        | 1            | 1   | 02/05/06 | 02/mai/2006 | 23    | RC         |
| 573 | 51  |          | 2,72   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 231    | 4            | 0   | 23/10/12 |             |       | RC         |
| 576 | 917 | 4,92     | 3,45   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 272    | 4            | 1   | 11/07/07 | 11/jul/2007 | 21    | RC         |
| 581 | 917 | 3,09     | 3,81   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 103    | 4            | 1   | 11/06/11 | 11/jun/2011 | 60    | RC         |
| 582 | 58  | 7,2      | 3,39   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 175    | 2            | 1   | 18/12/06 | 18/dez/2006 | 102   | rel-postmo |
| 587 | 917 | 3,53     | 1,79   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 265    | 2            | 0   | 05/06/12 |             |       | relapse    |
| 593 | 902 | 2,26     | 0,29   | 7      | 0   | 33     | 2           |     |        | 1            | 1   | 31/10/06 | 31/out/2006 | 31    | RC         |
| 596 | 902 |          | 3,09   | 7      | 0   | 20     | 2           |     |        | 1            | 1   | 21/11/06 | 21/nov/2006 | 22    | RC         |
| 601 | 52  | 4,53     | 4,08   | 7      | 0   | 13     | 2           |     |        | 1            | 1   | 20/12/06 | 20/dez/2006 | 30    | NA         |
| 614 | 51  | 4,11     | 2,79   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 1930   | 0            | 0   | 16/05/12 |             |       | RC         |
| 615 | 902 | 5,37     | 3,59   | 7      | 0   | 1      | 2           |     |        | 1            | 1   | 09/02/07 | 09/fev/2007 | 21    | NA         |
| 618 | 52  | 1,51     | 4,01   | 7      | 3   | 55     |             |     |        | 2            | 1   | 23/06/07 | 23/jun/2007 | 70    | rel-postmo |
| 620 | 51  | 2,27     | 2,24   | 7      | 0   | 44     | 2           |     |        | 1            | 1   | 21/04/07 | 21/abr/2007 | 83    | RC         |
| 631 | 52  | 2,69     | 3,16   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 297    | 4            | 1   | 01/03/09 | 01/mar/2009 | 70    | rel-postmo |
| 633 | 52  | 0,93     | 2,18   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 1810   | 0            | 0   | 25/06/12 |             |       | RC         |
| 636 | 52  | 7,52     | 4,63   | 7      | 0   | 100    | 0           | 0   | 116    | 2            | 1   | 01/03/09 | 01/mar/2009 | 70    | rel-postmo |
| 639 | 917 | 11,06    | 5,97   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 229    | 4            | 0   | 22/05/12 |             |       | RC         |
| 643 | 917 | 3,42     | 3,9    | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 251    | 4            | 0   | 05/06/12 |             |       | RC         |
| 644 | 52  | 6,27     | 4,74   | 7      | 0   | 13     | 2           |     |        | 1            | 1   | 31/10/07 | 31/out/2007 | 22    | RC         |
| 646 | 51  | 4,05     | 5,16   | 7      | 0   | 33     | 2           |     |        | 1            | 1   | 11/12/07 | 11/dez/2007 | 21    | RC         |
| 647 | 917 | 6,64     | 2,33   | 7      | 3   | 27     |             |     |        | 2            | 1   | 02/04/08 | 02/abr/2008 | 22    | rel-postmo |
| 657 | 917 | 2,4      | 1,14   | 7      | 0   | 100    | 0           | 2   | 376    | 4            | 0   | 18/01/12 |             |       | RC         |

|     |          |   |   |   |   |      |    |   |   |     |             |             |    |    |   |    |   |             |    |
|-----|----------|---|---|---|---|------|----|---|---|-----|-------------|-------------|----|----|---|----|---|-------------|----|
| 671 | 9944528  | 1 | 1 | 0 | 2 | 35,1 | 29 | 0 | 2 | 41  | 21/nov/2007 | 24/abr/2008 | 21 | 20 | 1 | 19 | 0 |             | 22 |
| 672 | 10017233 | 1 | 2 | 1 | 0 | 25,4 | 33 | 0 | 1 | 290 | 23/fev/2008 | 15/mai/2008 | 28 | 21 | 1 | 35 | 1 | 27/jun/2008 | 1  |
| 678 | 8620668  | 2 | 1 | 0 | 0 | 44,0 | 42 | 0 | 1 | 287 | 29/fev/2008 | 10/jul/2008 | 25 | 14 | 0 | 18 | 0 |             | 1  |
| 681 | 10052025 | 1 | 1 | 0 | 1 | 53,7 | 52 | 0 | 1 | 288 | 01/abr/2008 | 31/jul/2008 | 36 | 18 | 0 | 24 | 1 | 07/out/2008 | 1  |
| 684 | 8661694  | 1 | 2 | 1 | 1 | 48,2 | 46 | 0 | 2 | 41  | 15/jul/2004 | 21/ago/2008 | 44 | 14 | 0 | 24 | 0 |             | 22 |
| 685 | 5856478  | 2 | 1 | 0 | 0 | 34,4 | 44 | 0 | 2 | 43  | 15/mai/2007 | 28/ago/2008 | 18 | 15 | 0 | 15 | 0 |             | 22 |
| 690 | 9354004  | 1 | 1 | 0 | 0 | 31,2 | 21 | 0 | 2 | 41  | 16/jan/2006 | 01/out/2008 | 21 | 15 | 0 | 17 | 0 |             | 1  |
| 691 | 9629120  | 1 | 1 | 0 | 0 | 46,8 | 42 | 0 | 2 | 41  | 23/nov/2006 | 16/out/2008 | 25 | 19 | 0 | 20 | 0 |             | 1  |
| 692 | 10139392 | 2 | 2 | 0 | 0 | 33,2 | 30 | 0 | 1 | 23  | 09/jun/2008 | 03/nov/2008 | 23 | 22 | 0 | 20 | 0 |             | 22 |
| 696 | 10172021 | 2 | 2 | 0 | 0 | 25,3 | 22 | 0 | 1 | 22  | 08/ago/2008 | 27/nov/2008 | 27 | 23 | 0 | 40 | 1 | 07/ago/2009 | 1  |
| 699 | 10162258 | 2 | 1 | 0 | 2 | 48,5 | 50 | 0 | 1 | 288 | 29/jul/2008 | 15/dez/2008 | 17 | 17 | 0 | 11 | 0 |             | 22 |
| 712 | 10217845 | 2 | 2 | 0 | 0 | 41,5 | 38 | 0 | 1 | 287 | 26/set/2008 | 26/fev/2009 | 25 | 21 | 0 | 28 | 1 | 07/abr/2011 | 1  |
| 714 | 10257168 | 2 | 1 | 0 | 0 | 38,8 | 41 | 0 | 1 | 292 | 03/out/2008 | 12/mar/2009 | 36 | 19 | 0 | 22 | 1 | 28/mai/2009 | 1  |
| 726 | 10347846 | 2 | 1 | 0 | 1 | 44,4 | 46 | 0 | 1 | 281 | 13/mar/2009 | 13/ago/2009 | 21 | 16 | 0 | 16 | 0 |             | 1  |
| 728 | 9652329  | 1 | 1 | 0 | 0 | 22,6 | 22 | 0 | 1 | 283 | 20/12/2006  | 23/jul/2009 | 15 | 11 | 0 | 15 | 0 |             | 22 |
| 731 | 10327389 | 2 | 1 | 0 | 1 | 27,0 | 12 | 0 | 1 | 26  | 13/fev/2009 | 02/set/2009 | 34 | 14 | 0 | n  | 0 |             | 22 |
| 736 | 9860302  | 1 | 2 | 1 | 0 | 32,8 | 28 | 0 | 1 | 26  | 15/ago/2007 | 29/out/2009 | 21 | 13 | 0 | 11 | 1 | 26/abr/2011 | 22 |
| 737 | 10498982 | 1 | 1 | 0 | 0 | 48,7 | 56 | 0 | 1 | 288 | 27/ago/2009 | 11/nov/2009 | 21 | 18 | 0 | 15 | 1 | 01/fev/2010 | 22 |
| 741 | 10506260 | 1 | 1 | 0 | 1 | 28,7 | 26 | . | 1 | 11  | 04/set/2009 | 10/dez/2009 | 32 | 19 | 0 | n  | 0 |             | 22 |
| 753 | 10662002 | 2 | 1 | 0 | 0 | 51,7 | 48 | 0 | 1 | 280 | 01/fev/2010 | 22/abr/2010 | 26 | 11 | 1 | 14 | 0 |             | 22 |
| 756 | 10590053 | 2 | 1 | 0 | 1 | 28,8 | 37 | 0 | 1 | 286 | 12/mar/2010 | 10/jun/2010 | 27 | 17 | 0 | 21 | 1 | 14/set/2010 | 22 |
| 759 | 10645614 | 1 | 1 | 0 | 0 | 34,7 | 43 | 0 | 1 | 26  | 01/mar/2010 | 05/jul/2010 | 18 | 12 | 0 | 16 | 1 | 28/dez/2011 | 22 |
| 763 | 10754790 | 1 | 1 | 0 | 0 | 45,7 | 36 | 0 | 1 | 26  | 25/fev/2010 | 09/ago/2010 | 30 | 24 | 0 | 23 | 0 |             | 22 |
| 773 | 6830968  | 2 | 2 | 0 | 2 | 42,0 | 39 | 0 | 2 | 18  | 25/jun/2010 | 04/nov/2010 | 19 | 15 | 0 | 13 | 1 | 11/jan/2011 | 22 |
| 774 | 10765799 | 2 | 1 | 0 | 0 | 39,8 | 41 | 0 | 1 | 26  | 14/jul/2010 | 05/nov/2010 | 19 | 13 | 0 | n  | 0 |             | 22 |

|     |      |      |   |   |     |   |   |     |   |   |          |             |    |            |
|-----|------|------|---|---|-----|---|---|-----|---|---|----------|-------------|----|------------|
| 51  | 3,08 | 3,58 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 306 | 4 | 0 | 11/06/12 |             |    | RC         |
| 917 | 2,66 | 3,16 | 7 | 0 | 45  | 2 |   |     | 1 | 1 | 29/06/08 | 29/jun/2008 | 70 | RC         |
| 917 | 3,37 | 3,27 | 7 | 0 | 100 | 0 | 1 | 138 | 3 | 0 | 11/09/12 |             |    | RC         |
| 917 | 4,46 | 3,64 | 7 | 0 | 74  | 2 |   |     | 1 | 1 | 13/10/08 | 13/out/2008 | 70 | PD         |
| 51  |      | 2,9  | 7 | 0 | 44  | 2 |   |     | 1 | 1 | 04/10/08 | 04/out/2008 | 22 | RC         |
| 51  | 3,33 | 2,48 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 201 | 4 | 0 | 05/06/12 |             |    | RC         |
| 51  | 2,64 | 2,03 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 265 | 4 | 0 | 23/07/12 |             |    | RC         |
| 51  | 2,55 | 1,06 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 211 | 4 | 0 | 03/09/12 |             |    | RC         |
| 52  | 5,78 | 4,01 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 339 | 4 | 0 | 11/09/12 |             |    | RC         |
| 52  | 1,98 | 1,08 | 7 | 0 | 100 | 0 | 0 | 131 | 2 | 1 | 06/10/09 | 06/out/2009 | 34 | RC         |
| 51  | 7,57 | 4,22 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 176 | 4 | 0 | 15/03/12 |             |    | RC         |
| 51  | 3,41 | 3    | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 194 | 4 | 1 | 09/05/11 | 09/mai/2011 | 70 | RC         |
| 917 | 2,46 | 3,17 | 7 | 0 | 77  | 2 |   |     | 2 | 1 | 13/10/09 | 13/out/2009 | 70 | rel-postmo |
| 917 | 2,79 | 4,3  | 7 | 0 | 100 | 0 | 1 | 440 | 3 | 0 | 15/05/12 |             |    | RC         |
| 51  | 4,59 | 3,07 | 7 | 2 | 84  | 1 | 2 | 327 | 4 | 0 | 16/07/12 |             |    | RC         |
| 902 | 4,23 | 4,77 | 7 | 0 | 34  | 2 |   |     | 1 | 1 | 06/10/09 | 06/out/2009 | 40 | RC         |
| 52  | 2,48 | 2,89 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 131 | 4 | 1 | 22/05/11 | 22/mai/2011 | 70 | RC         |
| 51  | 4,45 | 4,24 | 7 | 0 | 82  | 2 |   |     | 2 | 1 | 21/03/10 | 21/mar/2010 | 70 | rel-postmo |
| 51  | 4,5  | 3,25 | 7 | 0 | 32  | 2 |   |     | 1 | 1 | 11/01/10 | 11/jan/2010 | 20 | NA         |
| 51  | 6,16 | 7,55 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 265 | 4 | 0 | 18/09/12 |             |    | RC         |
| 51  | 8,16 | 3,99 | 7 | 2 | 20  | 1 | 0 | 116 | 2 | 1 | 04/10/10 | 04/out/2010 | 70 | rel-postmo |
| 52  | 4,97 | 5,83 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 171 | 4 | 1 | 05/11/12 | 05/11/12    | 70 | rel-postmo |
| 52  | 3,54 | 3,07 | 7 | 0 | 100 | 0 | 2 | 204 | 4 | 1 | 25/04/11 | 25/abr/2011 | 60 | RC         |
| 51  | 8,19 | 7,21 | 7 | 0 | 90  | 2 |   |     | 1 | 1 | 02/02/11 | 02/fev/2011 | 70 | rel-postmo |
| 52  | 5,49 | 4,88 | 7 | 0 | 19  | 2 |   |     | 1 | 1 | 24/11/10 | 24/nov/2010 | 82 | RC         |