

**ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM MARCADORES
METABÓLICOS E DE INFLAMAÇÃO
RELACIONADAS À CIRURGIA CITORREDUTORA
ASSOCIADA À QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA**

RENATA MAYUMI TAKAHASHI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do título de Mestre em
Ciências**

Área de Concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Fabio de Oliveira Ferreira

Co-Orientador: Dr. Samuel Aguiar Júnior

São Paulo

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Takahashi, Renata Mayumi

Alterações laboratoriais em marcadores metabólicos e de inflamação relacionadas à cirurgia citorrredutora associada quimioterapia intraperitoneal hipertérmica / Renata Mayumi Takahashi – São Paulo, 2016.
111p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.
Orientador: Fabio de Oliveira Ferreira

Descritores: 1. PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS DE CITORREDUÇÃO. 2. MORBIDADE. 3. MORTALIDADE. 4. QUIMIOTERAPIA.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Ademar Lopes**, por transmitir não apenas seus ensinamentos sobre cirurgia mas também todo seu amor pela arte da oncologia, sentimento que o faz um ícone no ramo da cirurgia oncológica no Brasil. Agradeço pela confiança depositada e oportunidades geradas. Agradeço por disponibilizar boa parte da casuística de pacientes que compõe este estudo.

Ao **Prof. Fábio de Oliveira Ferreira**, por ser muito mais que um mestre e orientador. Agradeço por todo cuidado na elaboração desta tese, pelos ensinamentos e visão crítica demonstrada. Agradeço pela confiança e carinho ao longo dos anos, desde a residência médica, e que o tornaram, para mim, um modelo de médico e pesquisador.

Ao **Dr. Samuel Aguiar Jr.**, pelas sugestões ao longo da composição deste trabalho. Agradeço também pela oportunidade de fazer parte de uma equipe pioneira na área de oncologia.

Ao **Dr. Wilson Luis da Costa Jr.**, por todas as sugestões e ensinamentos como pesquisador. Agradeço pela amizade sincera e carinho.

Aos outros colegas de trabalho: **Dr. Wilson Nakagawa, Dr. Ranyell Matheus S. Spencer, Dr. Tiago Santoro Bezerra, Dr. Paulo Roberto Stevanato Filho, Dr. Celso Augusto Milani e Dra. Paula Mendonça Taglieti** agradeço por dividirem experiências e atenção aos pacientes.

Aos cirurgiões: **Dr. Benedito Mauro Rossi, Dr. Alexsander Bressan, Dr. Gustavo Cardoso Guimarães**, que ajudaram a compor boa parte da casuística deste trabalho.

Às **Enf. Bruna Catin e Carolina Finoti**, pela ajuda na busca de pacientes e coleta de dados.

Ao **Vinícius Fernando Calsavara**, por toda disponibilidade, ajuda e orientação frente às análises estatísticas.

À **Equipe de Anestesiologistas** liderados pelo Dr. Eduardo Giroud, pelos dados das avaliações anestésicas que viabilizaram o estudo. Agradeço pela ajuda e competência na condução intra operatória dos pacientes submetidos a este complexo procedimento cirúrgico.

À **Equipe de Médicos Intensivistas** do A.C.Camargo Cancer Center liderados pelo Dr Pedro Caruso, pelo profissionalismo e competência no cuidado intensivo dos pacientes.

Aos **médicos residentes** do A.C.Camargo Cancer Center pelo auxílio nas cirurgias e cuidados pós operatórios prestados aos pacientes.

À **Sra. Suely Francisco**, pela ajuda na organização e revisão bibliográfica.

Às **Sras Vanuza Rodrigues e Luciana Costa** pela ajuda e orientações referentes a pós graduação.

À **Sra. Simone da Silva Pereira**, pela ajuda e disponibilidade na busca de coleta de dados.

À toda equipe de enfermagem, nutrição e fisioterapia pela assistência indispensável no manejo dos pacientes submetidos a cirurgia citorrredutora com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

RESUMO

Takahashi RM. **Alterações laboratoriais em marcadores metabólicos e de inflamação relacionadas à cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.** São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CC-QIPH) é um procedimento com elevadas taxas de morbidade. Marcadores metabólicos e de inflamação são rotineiramente utilizados para monitorizar o trauma cirúrgico e a evolução pós-operatória, no entanto, foram pouco estudados em procedimentos de CC-QIPH. **Objetivos:** Investigar a associação entre alterações em marcadores metabólicos e de inflamação e a ocorrência de complicações pós-operatórias; descrever o perfil de alterações dos marcadores e as taxas de morbidade e mortalidade; investigar a associação entre variáveis clínicas e o risco de complicações; atualizar os dados de sobrevida do serviço. **Casística e Métodos:** Estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, envolvendo 240 procedimentos de CC-QIPH em 228 pacientes consecutivos (mar/2001–jul./2014). Os marcadores analisados foram: leucócitos, neutrófilos, relação neutrófilo-linfócito (TNL), plaquetas, lactato, PCR, pH, bicarbonato, excesso de bases (BE) e RNI. As análises laboratoriais foram realizadas no pré-operatório, pré-QIPH, pós-QIPH, admissão na UTI, 1º pós-operatório (PO) e 3ºPO. Investigamos a associação entre as dosagens laboratoriais e o desfecho de complicações, divididas em duas categorias: (1) Ausência de complicações ou complicações menores (Graus 0–II) e (2) Complicações maiores ou óbito (Graus III–V). Variáveis clínicas foram investigadas quanto à associação com o desfecho. **Análise estatística:** Para avaliar a independência entre variáveis qualitativas foram aplicados os testes de Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. Confrontamos as variáveis de interesse com as categorias de complicações através do Teste t (comparação entre médias) ou teste de Mann-Whitney (igualdade das medianas). Variáveis quantitativas que distinguiram grupos de risco na análise de comparação entre médias foram categorizadas através de Curvas ROC e confrontadas com o desfecho. Para avaliação nas alterações laboratoriais, utilizamos o método de análise de variância com medidas repetidas. Os resultados das análises univariadas foram utilizados para selecionar variáveis para os Modelos de regressão logística múltipla, considerando-se valores de $p < 0,20$. Para

caracterização do resultado oncológico, foram feitas análises de sobrevida através do método de Kaplan-Meier. Significância estatística foi atribuída para valores de $p < 0,05$. A análise foi feita em SPSS v.23.0 (Chicago, IL). **Resultados:** As taxas de morbidade e mortalidade foram, respectivamente, 62,9% (24,1% Grau III-V) e 2,5%. Pacientes com complicações maiores ou óbito apresentaram valores laboratoriais estatisticamente diferentes, em relação aos pacientes com complicações menores, nas seguintes condições: Leucócitos, valores médios menores na Admissão na UTI (9.536/mm³ vs. 11.220/mm³; $p=0,036$) e no 1º PO (11.190/mm³ vs. 13.110/mm³; $p=0,021$); Neutrófilos, valores médios menores na Admissão na UTI (7.050/mm³ vs. 9.063/mm³; $p=0,005$) e no 1º PO (8.985/mm³ vs. 10.870/mm³; $p=0,021$); TNL, valores médios menores no pré-operatório (2,04 vs. 3,21; $p=0,008$); Lactato, valores médios maiores no 1º PO (26,04 vs. 21,24; $p=0,002$) e PCR, valores médios maiores no 3º PO (15,95 vs. 10,78; $p=0,004$). Não houve diferença entre as categorias (1) e (2) em relação aos valores de plaquetas, pH, bicarbonato, EB e INR nos diferentes momentos. Observamos os seguintes perfis de evolução laboratorial: leucócitos, neutrófilos e TNL ascendem até 1º PO para decrescer no 3º PO; linfócitos, decresceram até o 1º PO para ascender no 3º PO; a contagem de plaquetas decresce como consequência do procedimento, mantendo-se em níveis inferiores em relação ao pré-operatório, desde a admissão na UTI até o 3º PO; lactato ascende após a QIPH e então decresce, sem atingir a normalidade no período avaliado até o 3º PO; PCR ascende desde a admissão na UTI até o período avaliado no 3º PO; pH, bicarbonato e EB decrescem após a QIPH, retornando a níveis normais até o 3º PO; ocorre alargamento do RNI durante o procedimento, com valores mais elevados após a fase de QIPH e tendência de normalização até o 3º PO. Nos modelos multivariados, complicações maiores ou óbito estiveram associadas à duração do procedimento (OR 1,309 para cada hora adicional; IC[95%] 1,168–1,466), à realização de anastomose intestinal (OR 2,243; 95%[IC] 1,163–4,325) e ao volume de cristalóide infundido >10,75L (OR 3,768; 95%[CI] 1,910–7,434). As taxas de SG em 5 anos foram: apêndice (82,1%), mesotelioma (66,3%), colorretal (24,5%) e ovário (52,3%). **Conclusões:** Leucócitos, neutrófilos, TNL, lactato e PCR são marcadores úteis na avaliação precoce do risco de complicações em pacientes submetidos a CC-QIPH, procedimento no qual marcadores inflamatórios e metabólicos apresentam perfil evolutivo característico. Duração do procedimento, realização de anastomoses e volume de cristalóide infundido são variáveis independentes associadas ao risco de complicações maiores. Em pacientes selecionados, taxas de morbidade aceitáveis justificam o benefício oncológico esperado.

SUMMARY

Takahashi RM. [Laboratory disorders in metabolic and inflammatory markers related to cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]. São Paulo; 2016. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Background: Cytoreductive surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) is a procedure that can be associated with high morbidity rates. Metabolic and inflammatory markers are routinely used to monitor surgical trauma and postoperative outcomes, but have been rarely evaluated in the CRS and HIPEC setting. **Aims:** This document aims to investigate the association between metabolic and inflammatory markers and postoperative complications, and also to correlate these markers' levels and morbidity and mortality rates and the role of clinical variables in these rates. **Patients and Methods:** This is retrospective cohort study that involved 240 CRS and HIPEC procedures in 228 consecutive patients, from March 2001 to July 2014. The following markers were analyzed: leukocytes and neutrophils count, neutrophil-lymphocyte ratio (TNL), platelets count, serum lactate, c-reactive protein (PCR), gasometric parameters (pH, bicarbonate, base excess) and INR. Laboratory tests were collected in several moments: preoperative, intraoperative pre-HIPEC, intraoperative post-HIPEC, ICU admission, 1st postoperative day and 3rd postoperative day. Complication events were split in two categories: (1) No complications / minor complications (Grades 0-II); (2) Major complications / death (Grades III – IV). Clinical variables and their influence in outcomes were also investigated. **Statistical analysis:** The variables distribution between groups was investigated with the chi-square test and Fisher's exact test for categorical variables and t-test and Mann-Whitney test for numeric variables, the former when they were normally distributed and the latter when data did not follow this distribution. Quantitative variables that distinguished different groups after comparison of means were categorized with the use of ROC Curves. Repeated-measures Analysis of Variance (ANOVA) was used for the analysis of the laboratory measures. A multiple logistic regression model was developed and included all variables which test identified P values under 0.20. Survival analysis was performed with the construction of Kaplan Meier survival curves and log-rank tests were

performed to detect differences between groups. Statistical significance level was $P < 0.05$. The software SPSS v.23.0 was used for all analyses (Chicago, IL).

Results: Morbidity and mortality rates were, respectively, 62.9% (24.1% Grades III-V) and 2.5%. Patients with major complications / death had different laboratory measures, compared to patients with minor complications, as followed: Leukocyte count – lower mean values at ICU admission (9.536/mm³ vs. 11.220/mm³; $p=0.036$) and on 1st postoperative day (11.190/mm³ vs. 13.110/mm³; $p=0.021$); Neutrophil count – lower mean values at ICU admission (7.050/mm³ vs. 9.063/mm³; $p=0.005$) and on 1st postoperative day (8.985/mm³ vs. 10.870/mm³; $p=0.021$); TNL – lower mean preoperative values (2.04 vs. 3.21; $p=0.008$); Serum lactate – lower mean values on 1st postoperative day (26.04 vs. 21.24; $p=0.002$); PCR – lower mean values on 3rd postoperative day (15.95 vs. 10.78; $p=0.004$). No difference was observed regarding platelet count, gasometric parameters and INR between the two complication groups. The following laboratorial profiles were observed: leukocyte and neutrophil count, plus TNL increased up to the 1st postoperative day and started decreasing on the 3rd postoperative day; lymphocyte count decreased up to the 1st postoperative day and started increasing on the 3rd; platelet count decreased with the procedure and maintained lower levels since then; serum lactate increased after HIPEC and then decreased progressively, still not reaching normal levels on the 3rd postoperative day; PCR increased from ICU admission to the 3rd postoperative day; pH, bicarbonate and BE decreased after HIPEC and reached normal levels on the 3rd postoperative day; INR levels increased during the procedure, with higher levels after HIPEC but better ones on the 3rd postoperative day. In multivariate analysis models, major complications / death were associated with operative time (OR 1.309 for additional hour, 95% CI 1.168–1.466), bowel anastomosis (OR 2.243, 95% CI 1.163–4.325) and crystalloid infusion over 10.75L (OR 3.768, 95% CI 1.910–7.434). Five-year overall survival by tumor site was: appendix (82.1%), mesothelioma (66.3%), colorectal (24.5%) and ovarium (52.3%).

Conclusions: Leukocyte and neutrophil count, TNL, serum lactate and PCR are useful markers in the early prediction of complications following CRS and HIPEC, as their timing levels follow a distinct profile. Operative time, bowel anastomosis and crystalloid infusion were independent variables associated with major complications. In selected patients, acceptable morbidity rates are according to their expected oncological outcome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Momentos de coleta dos parâmetros laboratoriais em relação ao procedimento de CC-QIPH.....	13
Figura 2	Evolução das dosagens laboratoriais de leucócitos, neutrófilos e da TNL.....	43
Figura 3	Evolução das dosagens laboratoriais de linfócitos, plaquetas e RNI...	44
Figura 4	Evolução das dosagens laboratoriais de Lactato e PCR em relação aos diferentes momentos.....	45
Figura 5	Evolução das dosagens laboratoriais de pH, Bicarbonato e Excesso de bases em relação aos diferentes momentos.....	46
Figura 6	Curvas de Sobrevida Global de 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.....	53
Figura 7	Curvas de Sobrevida Livre de Doença de 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.....	53

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Padronizações adotadas e valores de referência.....	14
Quadro 2	Padronização para definição do Grau de Severidade nas Categorias da Escala de Toxicidade do NCI – “Common Toxicity Criteria”.....	22
Tabela 1	Características clínicas e aspectos do ato operatório em 240 procedimentos de CC-QIPH realizados em pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	19
Tabela 2	Características clínicas e aspectos do ato operatório em 240 procedimentos de CC-QIPH realizados em pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	20
Tabela 3	Complicações segunda a escala de toxicidade e categorias estabelecidas, taxas de morbidade e mortalidade em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	25
Tabela 4	Pontuação na escala POSSUM de avaliação de risco de morbidade e mortalidade em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	25
Tabela 5	Perfil de complicações pós-operatórios em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	26
Tabela 6	Valores absolutos das variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as médias nas categorias.....	41

Tabela 7	Análise univariada de variáveis de controle em relação à gravidade de complicações pós-operatórias em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014)...	48
Tabela 8	Categorização de variáveis contínuas que distinguiram grupos de risco para as complicações na análise de comparação entre as médias: pontos de corte estabelecidos por Curva ROC.....	49
Tabela 9	Análise univariada de variáveis de controle categorizadas em relação à gravidade de complicações pós-operatórias em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	50
Tabela 10	Análise multivariada de variáveis independentes associadas ao risco de complicações pós-operatórias maiores / óbito em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).....	51
Tabela 11	Taxas de Sobrevida Global para 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.....	52
Tabela 12	Taxas de Sobrevida Livre de Doença para 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
BE	Excesso de Bases
CC	Cirurgia citoredutora
CP	Carcinomatose peritoneal
CTC	Common Toxicity Criteria
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ICC	Índice de citorredução
ICP	Índice de câncer peritoneal
KPS	Status performance de Karnofsky
NCI	National Cancer Institute
PCR	Proteína C Reativa
PO	Pós-operatório
POSSUM	Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity
QT	Quimioterapia
QIPH	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
RNI	Tempo de Ativação da Protrombina com relação Normalizada Internacional
ROC	Receiver Operator Characteristic
TNL	Taxa Neutrófilo-Linfócito
UTI	Unidade de terapia intensiva
VLP	Videolaparoscopia

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	HIPÓTESE	8
3	OBJETIVOS.....	9
3.1	Objetivo Primário.....	9
3.2	Objetivos Secundários.....	9
4	DESFECHO.....	10
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	11
5.1	Critérios de Inclusão	12
5.1	Critérios de Exclusão	12
5.3	Critérios de Avaliação das Variáveis Estudadas.....	13
5.4	Padronizações adotadas nos Procedimentos de CC-QIPH	15
5.5	Caracterização da Amostra	18
5.6	Metodologia utilizada para Avaliação de Fatores Preditivos de Complicações Pós-Operatórias	21
5.7	Critérios Adotados na Elaboração da Análise Estatística	23
6	RESULTADOS	24
6.1	Taxas de Morbidade e Mortalidade e Perfil de Complicações Pós- Operatórias	24
6.2	Associação entre Marcadores Inflamatórios e Metabólicos e a Ocorrência de Complicações Pós-Operatórias	27
6.2.1	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Leucócitos	29
6.2.2	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Neutrófilos.....	30

6.2.3	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Linfócitos	31
6.2.4	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as Taxas Neutrófilo-Linfócito	32
6.2.5	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Plaquetas.....	33
6.2.6	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Lactato	34
6.2.7	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de PCR	35
6.2.8	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de pH.....	37
6.2.9	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Bicarbonato	38
6.2.10	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de Excesso de base (BE)	39
6.2.11	Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de RNI extraídas do coagulograma.....	40
6.3	Perfil das Alterações Laboratoriais em Marcadores de Resposta Inflamatória, Equilíbrio Ácido-Base e Coagulação	42
6.4	Associação entre variáveis Clínicas e o Risco de Complicações Pós-Operatórias	47
6.4.1	Análise Univariada das variáveis de controle Associadas à Gravidade de complicações pós-operatórias	47
6.4.2	Categorização de Variáveis Contínuas e Análise Univariada das Variáveis de Controle Associadas à Gravidade de Complicações pós-Operatórias	49
6.4.3	Análise Multivariada de Variáveis Associadas á Gravidade de Complicações Pós-Operatórias Medidas pela Escala de Toxicidade do NCI	51
6.5	Resultados da Análise de Sobrevida	52
7	DISCUSSÃO.....	54

8	CONCLUSÕES	92
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	93

APÊNDICES

- Apêndice 1** Ficha de Coleta Prospectiva de dados
- Apêndice 2** Avaliação Pré-Anestésica
- Apêndice 3** Padronização da Técnica de Perfusão Peritoneal
- Apêndice 4** Curvas ROC
- Apêndice 5** Banco de dados

ANEXOS

- Anexo 1** Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP
- Anexo 2** Cálculo do Índice de Câncer Peritoneal (ICP): tamanho das lesões
- Anexo 3** Classificação do Índice de Citorredução (ICC)
- Anexo 4** Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)
- Anexo 5** Escala POSSUM – “Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity”
- Anexo 6** Classificação da complicação de acordo com o grau de severidade medida pela escala do NCI – “Common Toxicity Criteria” (CTC)

1 INTRODUÇÃO

A cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CC-QIPH) é uma modalidade de tratamento indicada para pacientes selecionados portadores de disseminação peritoneal neoplásica de diferentes origens. Sua indicação deve ser ponderada no contexto do benefício oncológico esperado e do risco de complicações inerente a procedimentos cirúrgicos de grande porte.

Apesar da grande controvérsia sobre o tema, sobretudo em função da carência de estudos prospectivos randomizados comparando a estratégia de CC-QIPH com outras modalidades de tratamento da doença peritoneal, sua indicação é mais facilmente aceita na associação de menor volume de doença e condição clínica favorável do paciente. Ao contrário, a associação de maiores volumes de doença e condição clínica desfavorável resulta, geralmente, em aumento das taxas de morbimortalidade com redução do alcance de benefícios oncológicos.

Ao longo dos últimos anos, como consequência do melhor entendimento dos mecanismos de disseminação peritoneal e de aspectos do comportamento biológico dos tumores, somados ao desenvolvimento técnico e à padronização dos procedimentos de peritonietomia, a indicação de CC-QIPH tornou-se rotina em centros especializados de tratamento oncológico. Fundamentada na premissa de que a disseminação peritoneal pode ser considerada uma forma de doença locorregional em pacientes selecionados, intervenções cada vez mais amplas focadas no objetivo de remoção completa da doença macroscópica passaram a ser realizadas. Entende-se que a citorredução macroscópica completa não trata a doença microscópica, motivo

pelo qual se acredita que a associação de quimioterapia intraperitoneal aumente a eficácia do método, particularmente se associada ao calor. Além da ação citotóxica direta do calor, o aumento da permeabilidade das células neoplásicas induzido pela hipertermia potencializaria a ação do quimioterápico.

Sob o prisma da magnitude do trauma cirúrgico, a CC-QIPH representa um procedimento complexo e desafiador capaz de integrar a realização de peritoniectomias setoriais ou totais, ressecções multiviscerais e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica transoperatória em um único ato. Como consequência, o tempo operatório é, em média, prolongado e podem ocorrer alterações hemodinâmicas, metabólicas e inflamatórias. Além da magnitude do trauma, contribuem para o risco de complicações aspectos relacionados ao paciente, à doença, ao manejo cirúrgico-anestésico e aos cuidados pós-operatórios.

Centros de referência no tratamento da disseminação peritoneal reportaram taxas de morbidade e mortalidade entre 20% e 65% e 0% e 12%, respectivamente (STEPHENS et al. 1999; GLEHEN et al. 2003b; VERWAAL et al. 2004; GLEHEN et al. 2004; SARNAIK et al. 2007; BAKRIN et al. 2012). Os fatores relacionados ao risco de complicações maiores variam nas diferentes séries: extensão do procedimento, duração da cirurgia, número de procedimentos de peritoniectomia, extensão da doença peritoneal, número de regiões abdominais acometidas, padrão de citorredução (completa ou incompleta), número de anastomoses, volume de perda sangüínea, volume de cristalóide infundido e origem da disseminação peritoneal, entre outros (STEPHENS et al. 1999; VERWAAL et al. 2004; YAN et al. 2006; CHUA et al. 2009b). Em estudo prévio do nosso grupo, na avaliação 160 procedimentos de CC-QIPH realizados em 152 pacientes, as taxas de morbidade e

mortalidade foram, respectivamente, 67% (19% graus III-V) e 2,5%. Foram considerados fatores preditivos de complicações maiores, na análise multivariada, a duração da cirurgia e a classificação na Escala ASA (FERREIRA 2012).

Como consequência do ato operatório e da etapa de perfusão com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, complicações sistêmicas também são relatadas. As taxas de toxicidade hematológica relacionadas ao uso intraperitoneal de quimioterápicos variam entre 11% e 39% (SHEN et al. 2004; VERWAAL et al. 2004; CANDA et al. 2013). No estudo de FERREIRA (2012), observou-se toxicidade hematológica (37%), infecciosa (27%), gastrointestinal (13%), cardiovascular (8%), sítio cirúrgico (6%) e renal (5%).

Apesar da seleção mais criteriosa, dos cuidados no preparo pré-operatório, do manejo cirúrgico-anestésico refinado e do grande avanço de medicina intensiva no pós-operatório, o desencadeamento de resposta inflamatória inerente ao trauma cirúrgico em procedimentos de grande porte é inevitável, sendo a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) um mecanismo natural de resposta frente a uma agressão. A SIRS é relacionada a alterações hormonais, a efeitos de hemorragia e transfusão e à ocorrência de fenômenos de isquemia-reperfusão (DESBOROUGH 2000). Mecanismos de resposta imune humoral e celular estão envolvidos, além de processos pró e anti-inflamatórios, com liberação de citocinas, hormônios de estresse (cortisol) e mediadores humorais. Além disso, macrófagos, linfócitos, neutrófilos, fibroblastos e células endoteliais produtoras de citocinas atuam em conjunto contribuindo para o processo (UDELSMAN e HOLBROOK 1994; DESBOROUGH 2000; DE JONGH et al. 2003; RIDEMANN et al. 2003).

A resposta inflamatória é proporcional à magnitude do trauma cirúrgico, sendo mais intensa quanto maior o trauma. Assim, pode-se prever que a SIRS seja exacerbada em procedimentos de CC-QIPH. Diferentes marcadores de resposta inflamatória têm sido estudados com o objetivo de compreender os fenômenos fisiopatológicos envolvidos na SIRS e de auxiliar na interpretação de estados críticos durante a evolução clínica do paciente. PIERRAKOS e VINCENT et al. (2010) identificaram 178 diferentes marcadores de resposta inflamatória e sepse em estudos experimentais e ensaios clínicos. Muitos desses marcadores são pouco aplicáveis na prática clínica diária, outros, no entanto, têm sido amplamente utilizados e, além de estarem relacionados ao prognóstico de pacientes submetidos a cirurgias de grande porte, são considerados preditores do risco de complicações pós-operatórias, havendo correlação entre a elevação de seus níveis séricos com o aumento no risco de falência orgânica e morte (PROCTOR et al. 2011).

Entre as variáveis laboratoriais mais frequentemente utilizadas com a finalidade de predição do risco de complicações pós-operatórias destacam-se, por sua aplicabilidade clínica e facilidade de análise, a contagem de leucócitos globais, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, a dosagem da proteína C reativa (PCR) e dosagem do lactato sérico. Após procedimentos cirúrgicos, sabe-se que a contagem de neutrófilos aumenta, enquanto a de linfócitos diminui (HEWITT et al. 1998; TABUCHI et al. 2011). A taxa neutrófilo-linfócito (TNL) também atua como indicador de resposta inflamatória sistêmica e parece ter melhor utilidade que a contagem global de leucócitos (MEDINA FERNANDEZ et al. 2015). O controle evolutivo da PCR, uma proteína produzida por hepatócitos cuja ascensão plasmática está relacionada a processos inflamatórios, infecciosos, neoplásicos e trauma

(PEPYS e HIRSCHFIELD 2003; BARBIC et al. 2013; RAMANATHAN et al. 2013), auxilia na detecção de sepse ou disfunção de órgãos; uma rápida diminuição é entendida como um dos primeiros marcadores de melhora clínica (POVOA et al. 2006). Além da importância na monitorização de complicações pós-operatórias, a PCR tem sido utilizada para auxiliar no manejo de infecções sistêmicas (ORTEGA-DEBALLON et al. 2010; DUTTA et al. 2010; WARSCHKOW et al. 2011; ALMEIDA et al. 2012; OBERHOFER et al. 2012; PLATT et al. 2012; RAMANATHAN et al. 2013; SCEPANOVIC et al. 2013). O lactato sérico é outro marcador de utilidade clínica aceito como marcador de risco de mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva, especialmente após eventos cardíacos e cirurgia cardíaca (KLIEGEL et al. 2004). Em cirurgia cardíaca, o lactato sangüíneo também se mostrou útil na predição de mortalidade (BADRELDIN et al. 2013) e do risco de complicações maiores (HAJJAR et al. 2013). Também em cirurgias hepáticas, o lactato sérico foi considerado um preditor precoce de evolução pós-operatória, sendo utilizado como ferramenta para selecionar pacientes que necessitam de cuidados intensivos rigorosos (VIBERT et al. 2015).

Apesar da importância dos marcadores, tanto de resposta inflamatória quanto metabólicos, em relação à monitorização de complicações associadas a procedimentos cirúrgicos, poucos são os estudos em procedimentos de CC-QIPH. Em 2007, DE SOMER et al. na análise de 27 pacientes submetidos a CC-QIPH com Oxaliplatina, relataram a ocorrência de hiperglicemia secundária ao uso de dextrose a 5% utilizada como carreador na perfusão peritoneal (DE SOMER et al. 2007). RAFT et al. (2010) relataram hiperglicemia, hiponatremia e acidose láctica secundárias à perfusão com oxiliplatina. Resultados semelhantes foram reportados por RUETH et

al. (2011). MEDINA FERNANDEZ et al. (2015) monitorizaram alterações em marcadores inflamatórios em 122 mulheres com disseminação peritoneal de origem ovariana tratadas com quimioterapia neoadjuvante seguida de CC-QIPH. A PCR e a TNL mostraram-se úteis na monitorização pós-operatória, porém apenas a PCR foi útil na identificação de processos infecciosos.

Além das alterações inflamatórias impostas pela SIRS, o período perioperatório pode ser marcado por distúrbios hidroeletrolíticos, alterações de coagulação e distúrbios ácido-base, também pouco estudados em procedimentos de CC-QIPH. KAJDI et al. (2014) demonstraram que as cirurgias são marcadas por alterações hemodinâmicas e metabólicas, nas quais o pH e o excesso de base diminuem significativamente. Os valores mais baixos foram atingidos ao final da QIPH, com um pH médio de 7,38 (7,27-7,53) e um excesso de base médio de -4.3 mEqL (-10,8 a 0,6). Inversamente, níveis crescentes de lactato e hiperglicemia foram observados em 74% das vezes.

Em março de 2001, o Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center iniciou sua experiência com procedimentos de CC-QIPH, estabelecendo-se um protocolo para coleta prospectiva de dados. Essa experiência com os primeiros casos já demonstrava resultados comparáveis aos melhores centros do mundo (LOPES et al. 2003; LOPES 2005). Além de analisar a eficácia do método quanto ao impacto em sobrevida, a busca de fatores preditivos de complicações passou a ser uma das linhas de investigação. São poucos os estudos específicos referentes a alterações laboratoriais em marcadores de resposta inflamatória, alterações metabólicas, distúrbios do equilíbrio ácido-base e alterações de coagulação investigados de maneira conjunta em procedimentos de CC-QIPH.

Acreditamos que tal estudo possa contribuir para o melhor entendimento do trauma relacionado ao procedimento operatório e à etapa de utilização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. A idéia está fundamentada na hipótese de que alterações metabólicas e inflamatórias antecedem a ocorrência de complicações clínicas e poderiam, portanto, contribuir para o diagnóstico precoce de complicações, em fase pré-clínica, permitindo intervenções pró-ativas planejadas e antecipadas capazes de alterar o desfecho clínico em benefício do paciente.

2 HIPÓTESE

Alterações laboratoriais em parâmetros relacionados a marcadores de resposta inflamatória (contagem global de leucócitos, contagem de neutrófilos, relação neutrófilo-linfócito, contagem de plaquetas, proteína C reativa e lactato), a distúrbios do equilíbrio ácido-base (pH, bicarbonato, excesso de base) e a alterações de coagulação, podem auxiliar na predição do risco de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a procedimentos de cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.

3 OBJETIVOS

O presente estudo, realizado em pacientes submetidos a procedimentos de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CC-QIPH), tem por objetivos:

3.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

- Investigar a associação entre marcadores de resposta inflamatória e marcadores metabólicos e o risco de complicações pós-operatórias.

3.2 OBJETIVO SECUNDÁRIOS

- Descrever o perfil de alterações laboratoriais nos marcadores de resposta inflamatória e marcadores metabólicos;
- Descrever as taxas de morbidade e mortalidade;
- Investigar a associação entre variáveis clínicas e o risco de complicações pós-operatórias;
- Atualizar os dados de sobrevida.

4 DESFECHO

- **Primário:** Complicações, agrupadas em duas categorias:

1. Ausência de complicações / complicações menores;
2. Complicações maiores / óbito.

- **Variáveis de controle:**

- o Marcadores de resposta inflamatória

- Contagem global de leucócitos
- Contagem de neutrófilos
- Taxa neutrófilo-linfócito (TNL)
- Contagem de plaquetas
- PCR
- Lactato

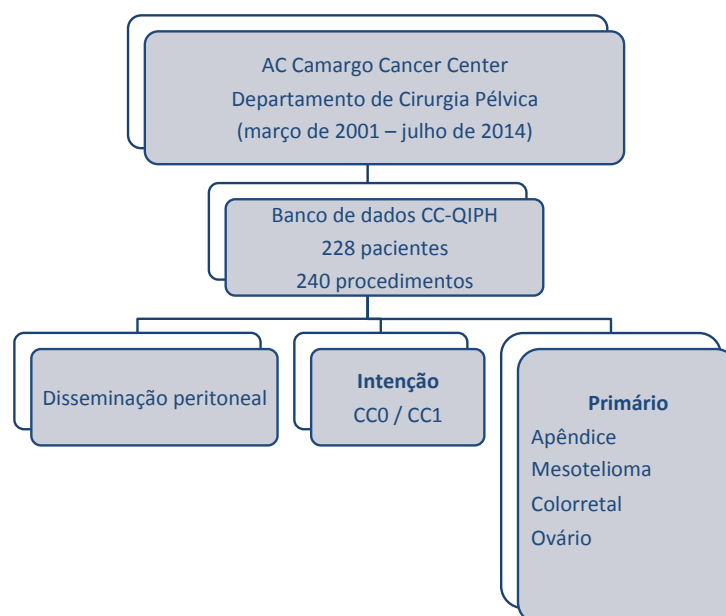
- o Marcadores metabólicos

- pH
- Bicarbonato
- Excesso de base (BE)
- Coagulograma (RNI)

5 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo, observacional, longitudinal, realizado em uma amostra de pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasias submetidos a procedimentos de CC-QIPH sob responsabilidade do Departamento de Cirurgia Pélvica do A.C.Camargo Cancer Center, no período de março de 2001 a julho de 2014. O trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética desta instituição (Relatório 1850/ 13) (**Anexo 1**).

Desde o início da experiência, uma ficha padronizada foi estabelecida permitindo o arquivamento sistematizado de dados (**Apêndice 1**). A partir de análise retrospectiva de prontuários, foram extraídas informações clínicas e laboratoriais a fim de permitir a investigação da associação entre marcadores de resposta inflamatória e marcadores metabólicos e o risco de complicações pós-operatórias.



5.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

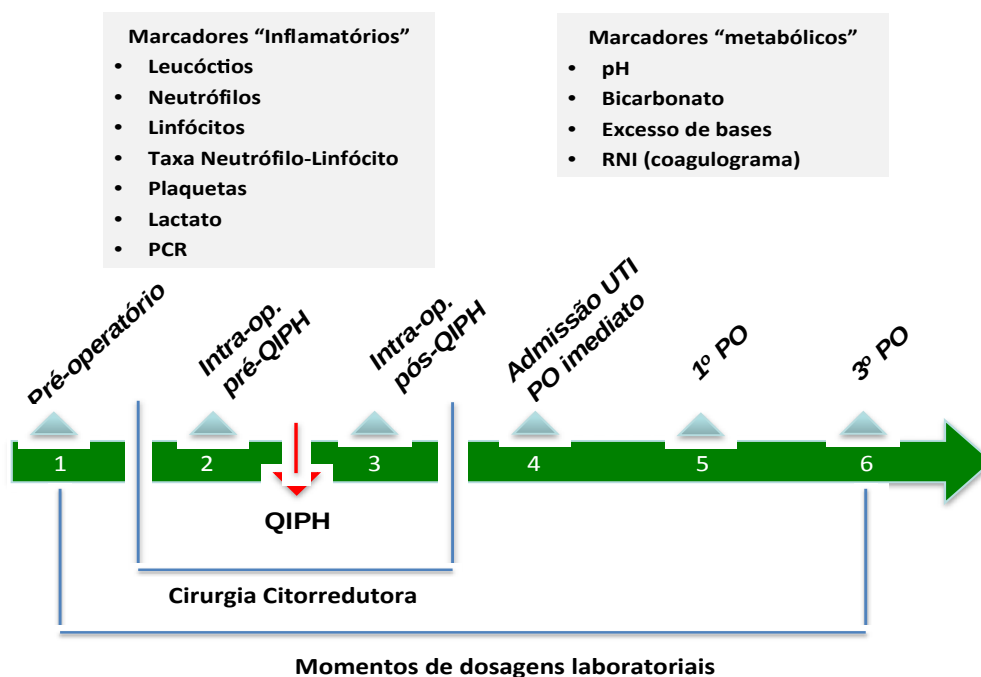
- Comprovação anatomopatológica de disseminação peritoneal com origem em pseudomixoma peritoneal, adenocarcinoma de apêndice, mesotelioma peritoneal, adenocarcinoma colorretal ou carcinoma de ovário;
- Realização de cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no mesmo ato operatório;
- Indicação de cirurgia com objetivo de alcançar citorredução CC0/CC1;
- Disponibilidade de parâmetros laboratoriais referentes aos marcadores metabólicos e de resposta inflamatória no pré operatório, intra-operatório, admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e nos primeiros dias de pós-operatório, sem obrigatoriedade de existência de todos os dados em todos os momentos;
- Assinatura dos termos de consentimento para cirurgia e quimioterapia padronizados na Instituição.

5.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Ausência de dados mínimos referentes aos marcadores metabólicos e de resposta inflamatória.

5.3 CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram analisados os seguintes parâmetros laboratoriais: contagem global de leucócitos, contagem de neutrófilos, taxa neutrófilo-linfócito (TNL), contagem de plaquetas, PCR e lactato como “marcadores inflamatórios”; pH, bicarbonato, excesso de bases (BE) e coagulograma (RNI), como “marcadores metabólicos”. Os parâmetros laboratoriais foram extraídos de exames coletados em amostras de sangue periférico em seis momentos distintos (**Figura 1**):



- Momento 1: exames colhidos no pré-operatório;
- Momento 2: exames colhidos no intra-operatório, pré QIPH;
- Momento 3: exames colhidos no intra-operatório, pós QIPH;
- Momento 4: exames colhidos na admissão em UTI;
- Momento 5: exames colhidos no primeiro dia de pós-operatório;
- Momento 6: exames colhidos no terceiro dia de pós-operatório.

Figura 1 - Momentos de coleta dos parâmetros laboratoriais em relação ao procedimento de CC-QIPH.

Utilizamos os seguintes valores de referência para os parâmetros laboratoriais:

Quadro 1 – Padronizações adotadas e valores de referência

Variável	Valor de referência (adultos > 16 anos)
Leucócitos	3.500 a 10.500 / mm ³
Neutrófilos	1.700 a 8.000 / mm ³
Linfócitos	900 a 2.900 / mm ³
Plaquetas	150.000 a 450.000/ mm ³
Lactato	8,1 a 15,3 mg/dL (0,89 a 1,69 mmol/L)
PCR	Infecções virais e processos inflamatórios leves 1,0 a 5,0 mg/dL
	Infecções bacterianas e processos inflamatórios sistêmicos 5,1 a 20,0 mg/dL
	Infecções graves, grandes queimados e politraumatismo > 20,0 mg/dL
pH	7,33 a 7,43
Bicarbonato	23 a 27 mmol/L
Excesso de base	-3,0 a +3,0
RNI (International Normalized Ratio)	0,9 a 1,1
	Faixa de variação esperada em indivíduos normais que não estejam em uso de anticoagulação oral com cumarínicos

Os valores de pH, Bicarbonato e Excesso de bases (BE) foram obtidos a partir de exames de gasometria. Para a correção das diferenças de metodologia e valores de referência ocorridos durante o período do estudo (2001 a 2014), avaliamos a variação em relação aos valores considerados normais para a época. Para correção das diferenças nos métodos de quantificação e respectivas referências foi feita adequação de acordo com a escala da normalidade.

Com a finalidade avaliar a extensão da disseminação peritoneal, utilizamos o cálculo Índice de Câncer Peritoneal (ICP) (JACQUET e SUGARBAKER 1996; SUGARBAKER 2003) (**Anexo 2**). Com a finalidade de avaliar o padrão de citorredução cirúrgica, utilizamos o Índice de Citorredução (ICC) (**Anexo 3**).

A citorredução foi caracterizada pela remoção dos implantes peritoneais, incluindo a realização de peritonectomias setoriais ou totais e a ressecção de órgãos

e/ou estruturas macroscopicamente comprometidas quando necessária para a aquisição de citorredução completa. Nas disseminações peritoneais advindas de pseudomixoma peritoneal e mesotelioma peritoneal, a citorredução foi considerada ótima com a aquisição de CC₀ (ausência de doença macroscópica após a citorredução) ou CC₁ (doença residual < 2,5mm). Para a disseminação peritoneal originária de outras neoplasias apenas a citorredução CC₀ foi considerada ótima, sendo este o critério para prosseguir com a etapa de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica após a fase de citorredução. Nos casos de disseminação peritoneal localizada, a citorredução restringiu-se às áreas de implantes macroscópicos, exceto nos casos de tumores primários do peritônio onde foram realizados procedimentos de peritonectomia mesmo na ausência de doença macroscópica.

5.4 PADRONIZAÇÕES ADOTADAS NOS PROCEDIMENTOS DE CC-QIPH

Todos os pacientes foram previamente avaliados, de maneira eletiva, pelo Serviço de Anestesiologia do Hospital A.C.Camargo Cancer Center com preenchimento de ficha padronizada de avaliação pré-anestésica (**Apêndice 2**). Esta ficha, arquivada em prontuário, permitiu a aquisição de informações quanto a comorbidades, exames laboratoriais e avaliação da classificação ASA de maneira sistematizada.

Segundo padronização do serviço, na data prévia à cirurgia, os pacientes foram submetidos à preparo intestinal que variou ao longo do tempo (preparo anterógrado com manitol a 20% e/ou preparo retrógrado com enterocлизма de

solução glicerina a 12% e/ou orientação de dieta restrita em fibras associada ao uso de laxante isosmótico composto por macrogol 3350 e eletrólitos – Muvinalax®).

Todos os procedimentos foram realizados sob anestesia geral com intubação orotraqueal, com utilização de recursos de monitorização cardiológica, respiratória e hemodinâmica necessários para condução de procedimentos cirúrgicos de grande porte. Em todos os pacientes adquiriu-se acesso venoso central e pressão arterial média invasiva. Cuidados de posicionamento adequado, com equipamentos de proteção foram respeitados (meias elásticas, dispositivo de compressão intermitente, colchão de silicone, manta térmica, protetores de calcâneo). A sonda vesical de demora foi rotineiramente introduzida para monitoramento da diurese durante o intra e pós-operatório. Durante o procedimento, a temperatura do paciente foi controlada através de termômetro esofágico.

Todos os pacientes foram operados através de incisão mediana xifo-púbica. Mediante inventário da cavidade, foi estabelecido o cálculo do Índice de Câncer Peritoneal (ICP). A indicação de prosseguir o ato operatório com base nos valores do ICP variou ao longo do tempo como consequência de alterações na literatura e do julgamento do cirurgião quanto à possibilidade de citorredução completa. Seguiu-se a sequência de procedimentos de citorredução descrita por SUGARBAKER em 1995, obedecendo a uma sistematização, com possibilidade de inclusão dos seguintes tempos operatórios: omentectomia (grande e pequeno omento), peritonectomia diafragmática direita e esquerda, esplenectomia, colecistectomia, dissecação do hilo hepático, peritonectomia pélvica, retossigmoidectomia, histerectomia, salpingooforectomia, exenteração pélvica, ressecção gástrica, ressecção de cólon, ressecção de delgado, apendicectomia, ressecção de implantes de mesentério e

superfície de alças intestinais, entre outros procedimentos de peritonectomias setoriais. De acordo com a indicação, procedimentos de linfadenectomia retroperitoneal e pélvica foram realizados.

Em todos os pacientes, a QIPH foi realizada pela técnica fechada de perfusão, segundo a padronização adotada no serviço (**Apêndice 3**). Os esquemas de quimioterapia intraperitoneal foram escolhidos segundo a etiologia do tumor primário, sendo os mais usados: 1. Mitomicina C - dose $18\text{mg}/\text{m}^2$ no início da perfusão e $8\text{mg}/\text{m}^2$ aos 30 e 60 minutos após o início da perfusão; 2. Mitomicina C - dose $10\text{mg}/\text{m}^2$ associada à Cisplatina - dose $50\text{mg}/\text{m}^2$; 3. Doxorrubicina – dose $15\text{mg}/\text{m}^2$ associada à Cisplatina – dose $50\text{mg}/\text{m}^2$; 4. Cisplatina - dose $50\text{mg}/\text{m}^2$; e Oxaliplatina – dose $200\text{mg}/\text{m}^2$.

Ao final do procedimento, os pacientes foram encaminhados à Unidade de Terapia Intensiva, de maneira sistematizada. Cuidados clínicos foram estendidos ao período pós-operatório, acrescidos de analgesia adequada. Os pacientes receberam profilaxia antibiótica por 24hs à 48hs com Cefoxitina 1g endovenoso a cada 6 horas. Mediante constatação de contaminação intra-operatória, utilizou-se antibioticoterapia com Ceftriaxona 1g endovenoso a cada 12 horas e Metronidazol 400mg endovenoso a cada 8 horas. Mediante suspeita de infecção instalada, a antibioticoterapia foi modificada empiricamente ou dirigida por resultado de culturas. Para profilaxia de trombose venosa profunda, fez-se uso de Enoxaparina sódica $40\text{mg}/0,4\text{ml}$ subcutâneo 1 vez ao dia, iniciada na ausência de sinais de sangramento, mediante exames adequados.

5.5 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída a partir dos dados de 240 procedimentos de CC-QIPH realizados em 228 pacientes consecutivos. As características clínicas e os aspectos do ato operatório encontram-se na **Tabela 1** e foram subdivididos segundo a origem da disseminação peritoneal na **Tabela 2**. Para avaliação da condição clínica utilizamos a escala de avaliação de risco anestésico da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) (**Anexo 4**).

Tabela 1 – Características clínicas e aspectos do ato operatório em 240 procedimentos de CC-QIPH realizados em pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Variável		N (%)
Idade (anos)	Mediana	49 (20 – 75)
	Média (DP)	49,5 (10,9)
Gênero	Masculino	71 (29,6)
	Feminino	169 (70,4)
Classificação ASA	ASA I	31 (12,9)
	ASA II	195 (81,3)
	ASA III	14 (5,8)
Sítio primário e histologia	Apêndice	102 (42,5)
	Mesotelioma	22 (9,1)
	Adenocarcinoma colorretal	52 (21,7)
	Carcinoma de ovário	64 (26,7)
Quimioterapia sistêmica	Sim	139 (57,9)
	Não	101 (42,1)
Manipulação cirúrgica prévia	Não	13 (5,4)
	Sem ressecção	61 (25,4)
	Com ressecção	166 (69,2)
N procedimentos peritonectomia	Mediana	5,0 (0 – 13)
	Média (DP)	5,9 (2,9)
Realização de anastomose	Não	128 (53,3)
	Sim	112 (46,7)
Índice de Câncer Peritoneal (ICP)	Mediana	11,0 (0 – 39)
	Média (DP)	11,6 (7,9)
Índice de Citorredução (ICC)	CC0	182 (75,8)
	CC1	45 (18,8)
	CC2	9 (3,7)
	CC3	4 (1,7)
Duração do procedimento (horas)	Mediana	9,0 (4 – 20,5)
	Média (DP)	9,5 (2,8)
Concentrado de hemácias (U)	Mediana	1,0 (0 – 12)
	Média (DP)	1,5 (2,1)
Plasma fresco congelado (U)	Mediana	0 (0 – 9)
	Média (DP)	1,1 (1,7)
Volume de cristalóide (litros)	Mediana	10 (3,0 – 30)
	Média (DP)	11 (4,3)
Permanência em UTI (dias)	Mediana	3 (1 – 55)
	Média (DP)	4,3 (6,2)
Permanência hospitalar (dias)	Mediana	12 (5 – 85)
	Média (DP)	16,4 (11,1)

Tabela 2 – Características clínicas e aspectos do ato operatório em 240 procedimentos de CC-QIPH realizados em pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasia (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Variável	Categoria	Origem da disseminação peritoneal			
		Apêndice	Mesotelioma	CCR	Ovário
N procedimentos	Total 240	102	22	52	64
Idade	Média	48,48	48,68	48,65	52,02
	Mediana	47,5	49	49,5	53
Gênero	Masculino	48	7	16	-
	Feminino	54	15	36	64
QT sistêmica prévia	Não	74	19	6	2
	Sim	28	3	46	62
Cirurgia prévia	Não	10	1	1	1
	Sim	92	21	51	63
N proc. Peritonectomia	Média	6,59	5,59	5,63	5,25
	Mediana	7	4	5	5
Anastomose	Não	49	15	19	45
	Sim	53	7	33	19
ICP	Média	14,32	11,68	9,88	8,58
	Mediana	13	10	10	7
Índice de Citorredução	CC0 – CC1	96	21	51	59
	CC2 – CC3	6	1	1	5
Duração (horas)	Média	10,08	8,41	9,77	8,63
	Mediana	9	8	10	8
Conc. hemácias (U)	Média	1,62	1,09	1,12	1,92
	Mediana	0	0	1	2
Plasma Fresco (U)	Média	1,15	1,00	1,02	0,95
	Mediana	0	0	0	0
Volume cristalóide (litros)	Média	11,63	10,66	10,46	10,49
	Mediana	10,5	9,75	11	10
Permanência UTI (dias)	Média	4,93	3,86	4,54	3,30
	Mediana	3	3	3	3
Perman. Hospitalar (dias)	Média	18,02	14,95	17,87	13,25
	Mediana	13	13,5	13,5	11

5.6 METODOLOGIA UTILIZADA PARA AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITIVOS DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Dados clínicos, demográficos, laboratoriais e aspectos clínico-cirúrgicos (manipulação cirúrgica prévia, tratamento oncológico prévio, sítio do tumor primário, escala ASA, número de procedimentos de peritonectomia, realização de anastomoses, possibilidade de citorredução completa, Índice de Câncer Peritoneal - ICP, duração do procedimento cirúrgico, transfusão de sangue e hemoderivados, reposição volêmica intra-operatória, permanência em UTI e permanência hospitalar) foram utilizados como variáveis de controle para definição de fatores capazes de prever o risco de complicações pós-operatórias.

A escala POSSUM foi utilizada para estimar o risco de morbidade e mortalidade, com doze parâmetros fisiológicos e seis variáveis operatórias. Escolhemos essa escala em função de seu uso já consagrado para estimar o risco de complicações em procedimentos cirúrgicos de diferentes especialidades e por considerar os aspectos diretamente relacionados ao ato operatório na estimativa do risco de complicações (**Anexo 5**). Os valores para preenchimento da “Escala fisiológica” foram extraídos da ficha de avaliação pré-anestésica, padronizando assim o momento de avaliação de parâmetros clínicos. Os valores de exames laboratoriais corresponderam aos resultados dos últimos exames em avaliação ambulatorial, ou colhidos na internação, antes de procedimentos de hidratação ou preparo intestinal. Os parâmetros de avaliação radiológica e os resultados de eletrocardiograma também foram obtidos a partir da ficha de avaliação pré-anestésica. Os valores para o preenchimento da “Escala cirúrgica” foram obtidos a

partir da ficha de condução anestésica, da ficha padronizada de protocolo cirúrgico adotado no serviço e da análise de prontuário. Os cálculos dos escores na Escala POSSUM para cada procedimento foram feitos através do site www.riskprediction.org.uk/index.php.

Utilizamos a escala do NCI – “Common Toxicity Criteria” (CTC – versão 4.0) para classificar a complicação de acordo com o grau de severidade (**Anexo 6**). Para análise do desfecho de complicações, foram criadas duas categorias: 1. Ausência de complicações / complicações menores (NCI: graus 0, I e II); 2. Complicações maiores / óbito (NCI: graus III, IV e V). Definições simplificadas são apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 – Padronização para definição do Grau de Severidade nas Categorias da Escala de Toxicidade do NCI – “Common Toxicity Criteria”

Categoria	Grau de severidade	
1. Ausência de complicações / complicações menores	0 Grau I Grau II	Sem complicação Autolimitada Requer tratamento medicamentoso
2. Complicações maiores / óbito	Grau III Grau IV Grau V	Requer intervenção invasiva Requer reoperações ou necessidade de UTI Óbito

As complicações foram consideradas em qualquer momento da evolução pós-operatória considerando-se a necessidade de UTI (Grau IV) apenas nas situações de retorno à UTI após alta prévia.

A morbidade pós-operatória foi definida como evento adverso ocorrido nos primeiros trinta dias após o procedimento cirúrgico ou durante a internação hospitalar relacionada à cirurgia, mesmo que além de 30 dias.

5.7 CRITÉRIOS ADOTADOS NA ELABORAÇÃO DA ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis quantitativas foram resumidas por meio das medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (desvio padrão e amplitude com mínimo e máximo). Variáveis qualitativas foram apresentadas na forma de frequências absolutas e relativas. Com a finalidade de avaliar a independência ou não entre duas variáveis qualitativas, foram aplicados os testes Qui-quadrado e Teste Exato de Fisher. Além disso, confrontamos variáveis de interesse com a categoria de complicações através do Teste t (comparação entre médias) ou teste de Mann-Whitney (igualdade das medianas). Variáveis quantitativas que distinguiram grupos de risco para complicações na análise de comparação entre médias foram categorizadas por pontos de corte estabelecidos através de Curvas ROC, identificados pelo valor na curva onde se obteve simultaneamente a máxima sensibilidade e especificidade, e então confrontadas novamente com as categorias de complicações. Optamos por realizar transformação logarítmica dos valores laboratoriais de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas como artifício estatístico no intuito de reduzir a escala numérica. Para avaliação das modificações evolutivas das alterações laboratoriais, utilizamos o método de análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas, com nível de significância fixado em 5%. Os resultados das análises univariadas foram utilizados para selecionar as variáveis para os Modelos de Regressão Logística Múltipla, Método “Enter”, considerando-se valores de $p < 0,20$. Com objetivo de caracterização do resultado oncológico, foram feitas análises de sobrevida através do método de Kaplan-Meier. Significância estatística foi atribuída para valores de $p < 0,05$. A análise foi feita utilizando-se o programa estatístico SPSS versão 23.0 (Chicago, IL).

6 RESULTADOS

6.1 TAXAS DE MORBIDADE E MORTALIDADE E PERFIL DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Em nossa série de 240 procedimentos de CC-QIPH, as taxas de morbidade e mortalidade foram de 62,9% (151/240) e 2,5% (6/240), respectivamente. Complicações menores (Grau I e II) ocorreram em 93 pacientes (38,8%) e complicações maiores (Grau III, IV e V) em 58 pacientes (24,1%). Não houve óbito intra-operatório (**Tabela 3**).

Com relação à pontuação na avaliação de risco de morbidade e mortalidade estimada pela Escala POSSUM, encontramos os valores de “POSSUM-morbidade” (risco de morbidade expresso em %) com média de 79,9% e mediana de 82,2% (23% – 99%); e “POSSUM-mortalidade” (risco de morte expresso em %) com média de 11,3% e mediana de 9,2% (1% – 52%) (**Tabela 4**).

As complicações pós-operatórias encontram-se relatadas na **Tabela 5**.

Tabela 3 – Complicações segunda a escala de toxicidade e categorias estabelecidas, taxas de morbidade e mortalidade em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Categoria		Grau de toxicidade	N (%)	Morbidade (%)	Mortalidade (%)
1. Ausência de complicações / complicações menores		Grau 0	89 (37,1)	38,8	62,9
		Grau I	16 (6,7)		
		Grau II	77 (32,1)		
2. Complicações maiores / óbito		Grau III	26 (10,8)	24,1	2,5
		Grau IV	26 (10,8)		
		Grau V (óbito)	6 (2,5)		

Tabela 4 – Pontuação na escala POSSUM de avaliação de risco de morbidade e mortalidade em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Escala		
POSSUM morbidade	Média	79,9
	Mediana	82,2
	Desvio padrão	(23 – 99) 13,2
POSSUM mortalidade	Média	11,3
	Mediana	9,2
	Desvio padrão	(1 – 52) 8,4

POSSUM Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity

Tabela 5 – Perfil de complicações pós-operatórios em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Tipo de complicação	N
1. Cirúrgicas	
íleo adinâmico / gastroparesia	22
Sangramento	21
Fístula intestinal	14
Evisceração	6
Fístula gástrica / bilio-pancreática	5
Suboclusão	2
Outras	7
2. Clínicas	
Respiratórias	
Derrame pleural	7
Congestão pulmonar	5
Atelectasia	2
Cardio-vasculares	
Arritmia e IAM	8
TEP / TVP	5
Hipertensão arterial	4
Choque anafilático	1
Hematológicas	
Anemia	43
Neutropenia	13
Pancitopenia	7
Plaquetopenia / coagulopatia	6
Gastrointestinais	
Náusea / vômitos	12
Diarréia	11
Hepatite	1
Icterícia	1
Hemorragia digestiva	1
Renais	
Insuficiência renal	11
Infecções	
Infecção abdominal	20
Febre a/e	19
Pneumonia	16
Infecção urinária	14
Infecção de ferida operatória	7
Infecção de corrente sanguínea	7
Infecção de cateter	5
Flebite / celulite	3
Endocardite	1
Neurológicas	
Delirium / confusão mental	2
SIRS	
Alterações hemodinâmicas sem infecção associada	11

6.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E METABÓLICOS E A OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATÓRIAS

Primeiramente, investigamos se os parâmetros laboratoriais apresentavam diferença nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos. Posteriormente, investigamos em quais momentos esta diferença foi significativa.

Os parâmetros laboratoriais de pacientes comparados nas categorias (1) e (2) se mostraram estatisticamente diferentes nas seguintes condições:

- 1 Contagem global de leucócitos:** os valores mostraram-se estatisticamente diferentes nos momentos M4 (admissão em UTI) e M5 (primeiro dia de pós-operatório), com valores médios significativamente menores entre os pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbitos (9.536/ mm³ vs 11.220/ mm³, p=0,036 no M4; e 11.190/ mm³ vs 13.110/ mm³; p = 0,021 no M5);
- 2 Número de neutrófilos:** os valores mostraram-se estatisticamente diferentes nos momentos M4 (admissão em UTI) e M5 (primeiro dia de pós-operatório), com valores médios significativamente menores entre os pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbitos (7.050/ mm³ vs 9.063/ mm³; p=0,005 no M4; e 8.985/ mm³ vs 10.870/ mm³; p=0,021 no M5);
- 3 Taxa neutrófilo-linfócito (TNL):** os valores mostraram-se estatisticamente diferentes no momento M1 (pré-operatório), com valores médios

significativamente menores entre os pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbitos (2,04 vs. 3,21; $p = 0,008$);

- 4 **Lactato:** os valores mostraram-se estatisticamente diferentes no momento M5 (primeiro dia de pós-operatório), com valores médios significativamente mais elevados entre os pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbitos (26,04 vs. 21,24; $p = 0,002$);
- 5 **PCR:** os valores mostraram-se estatisticamente diferentes no momento M6 (terceiro dia de pós-operatório), com valores médios significativamente mais elevados entre os pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbitos (15,95 vs. 10,78; $p = 0,004$).

Não houve diferença entre os parâmetros laboratoriais de pacientes comparados nas categorias (1) e (2) em relação à contagem de plaquetas nos diferentes momentos.

Não houve diferença entre os parâmetros laboratoriais de pacientes comparados nas categorias (1) e (2) em relação ao pH, bicarbonato e excesso de bases nos diferentes momentos.

Não houve diferença entre os parâmetros laboratoriais de pacientes comparados nas categorias (1) e (2) em relação aos valores de RNI nos diferentes momentos.

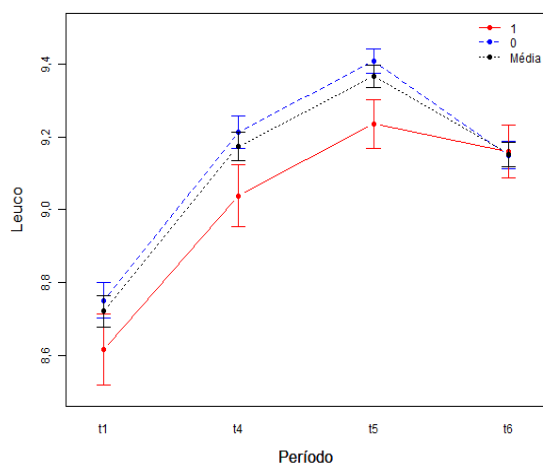
Os resultados das análises de variância com medidas repetidas relacionando marcadores de inflamação e marcadores metabólicos com o desfecho de complicações encontram-se dispostos em tabelas e gráficos numerados sequencialmente abaixo (6.2.1 – 6.2.11).

6.2.1 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Leucócitos** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

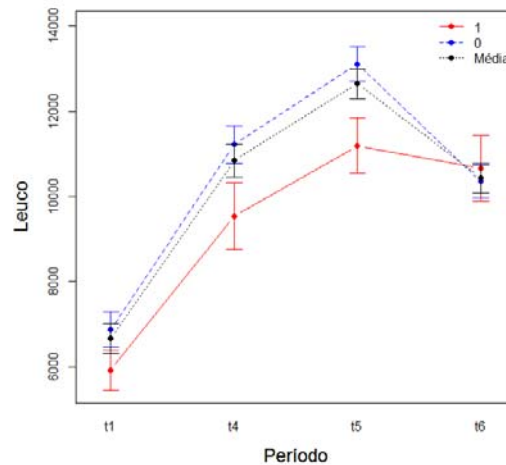
Categoria		leuco1*	leuco4*	leuco5*	leuco6*
(1)	N	67	131	144	144
	Média	8,75	9,21	9,41	9,15
	Mediana	8,69	9,25	9,44	9,12
	Desvio padrão	0,39	0,51	0,41	0,44
(2)	N	19	38	46	46
	Média	8,62	9,04	9,24	9,16
	Mediana	8,67	9,05	9,25	9,13
	Desvio padrão	0,42	0,52	0,45	0,49
Total	N	86	169	190	190
	Média	8,72	9,17	9,37	9,15
	Mediana	8,69	9,18	9,41	9,12
	Desvio padrão	0,40	0,52	0,42	0,45

*valores logarítmicos

Diferença em relação às categorias	valor p
M4	0,036
M5	0,021



Escala em valores logarítmicos



Escala em valores absolutos

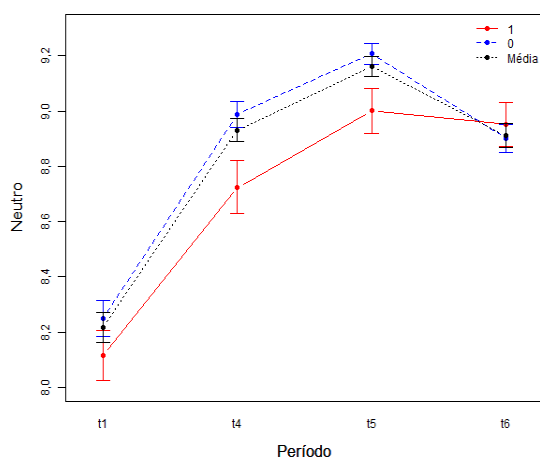
... 0 – Categoria 1
 _ 1 – Categoria 2
 ... Média

6.2.2 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Neutrófilos** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

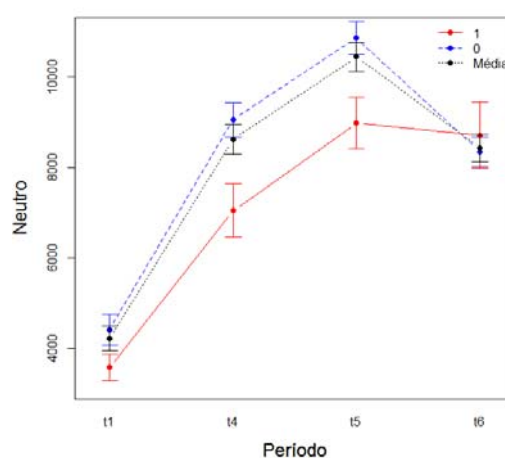
Categoria		neutro1*	neutro4*	neutro5*	neutro6*
(1)	N	64	131	136	136
	Média	8,25	8,99	9,21	8,90
	Mediana	8,21	9,04	9,23	8,93
	Desvio padrão	0,52	0,54	0,45	0,60
(2)	N	19	36	39	39
	Média	8,12	8,72	9,00	8,95
	Mediana	8,13	8,77	9,10	8,91
	Desvio padrão	0,40	0,58	0,52	0,51
Total	N	83	167	175	175
	Média	8,22	8,93	9,16	8,91
	Mediana	8,20	9,02	9,19	8,91
	Desvio padrão	0,50	0,55	0,47	0,58

*valores logarítmicos

Diferença em relação ao grupo	valor p
M4	0,005
M5	0,021



Escala em valores logarítmicos



Escala em valores absolutos

... 0 – Categoria 1

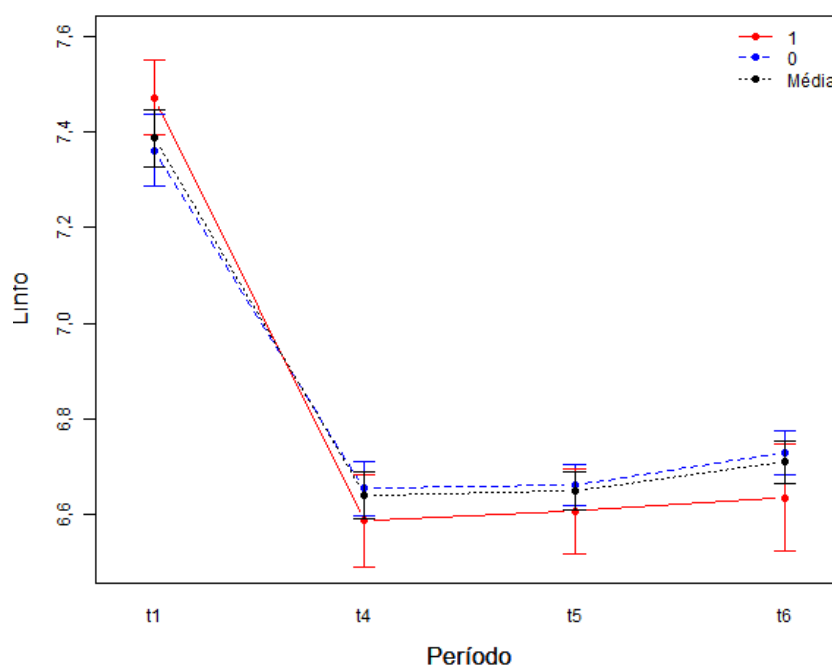
... 1 – Categoria 2

... Média

6.2.3 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Linfócitos** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		linfo1*	linfo4*	linfo5*	linfo6*
(1)	N	65	131	136	136
	Média	7,36	6,65	6,66	6,73
	Mediana	7,45	6,70	6,67	6,82
	Desvio padrão	0,60	0,65	0,51	0,54
(2)	N	19	35	38	38
	Média	7,47	6,59	6,61	6,64
	Mediana	7,39	6,64	6,73	6,76
	Desvio padrão	0,34	0,57	0,55	0,70
Total	N	84	166	174	174
	Média	7,39	6,64	6,65	6,71
	Mediana	7,44	6,68	6,70	6,78
	Desvio padrão	0,55	0,63	0,52	0,58

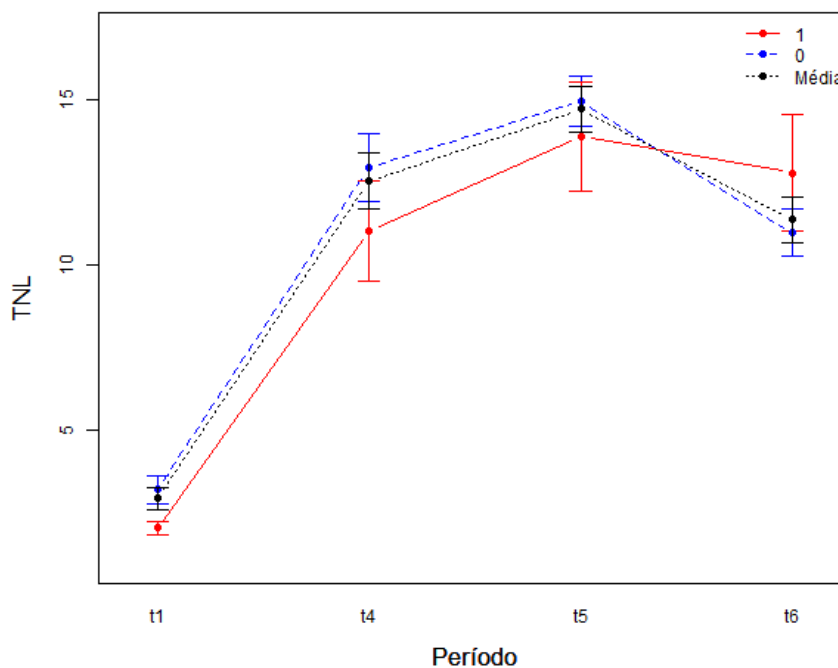
*valores logarítmicos



6.2.4 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as **Taxas Neutrófilo-Linfócito** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		TNL_1	TNL_4	TNL_5	TNL_6
(1)	N	65	131	136	136
	Média	3,21	12,94	14,93	10,96
	Mediana	2,16	10,25	12,85	8,15
	Desvio padrão	3,47	11,68	8,72	8,33
(2)	N	19	35	38	38
	Média	2,04	11,03	13,88	12,77
	Mediana	1,84	8,75	12,07	8,86
	Desvio padrão	0,80	8,97	10,15	10,79
Total	N	84	166	174	174
	Média	2,94	12,53	14,70	11,36
	Mediana	2,03	9,72	12,71	8,34
	Desvio padrão	3,11	11,16	9,03	8,93

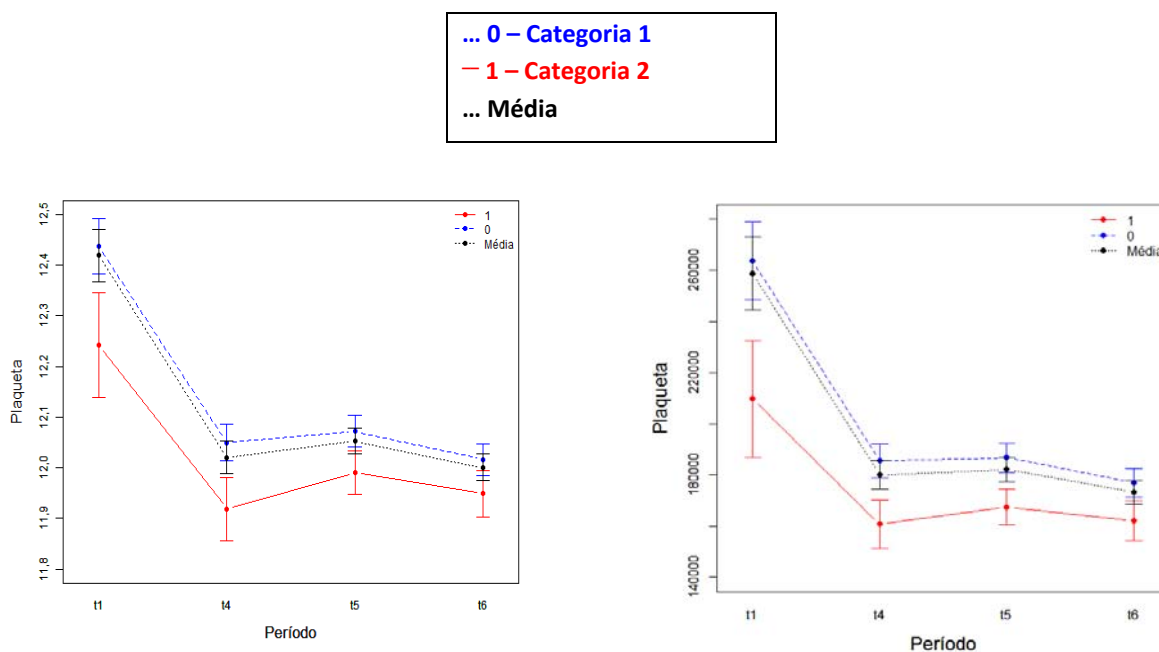
Diferença em relação ao grupo	Estatística	g.l.	valor p
M1	7,0217	1	0,008



6.2.5 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Plaquetas** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categorias		plaq1*	plaq2*	plaq3*	plaq4*	plaq5*	plaq6*
(1)	N	30	93	97	132	141	141
	Média	12,44	12,13	11,96	12,05	12,07	12,02
	Mediana	12,41	12,14	12,00	12,07	12,11	12,03
	DP	0,30	0,45	0,41	0,41	0,37	0,37
(2)	N	3	33	33	38	45	45
	Média	12,24	12,11	11,88	11,92	11,99	11,95
	Mediana	12,15	12,07	11,91	11,95	12,01	12,00
	DP	0,18	0,33	0,38	0,38	0,28	0,31
Total	N	33	126	130	170	186	186
	Média	12,42	12,13	11,94	12,02	12,05	12,00
	Mediana	12,38	12,13	11,97	12,03	12,07	12,01
	DP	0,30	0,42	0,40	0,41	0,35	0,36

*valores logarítmicos

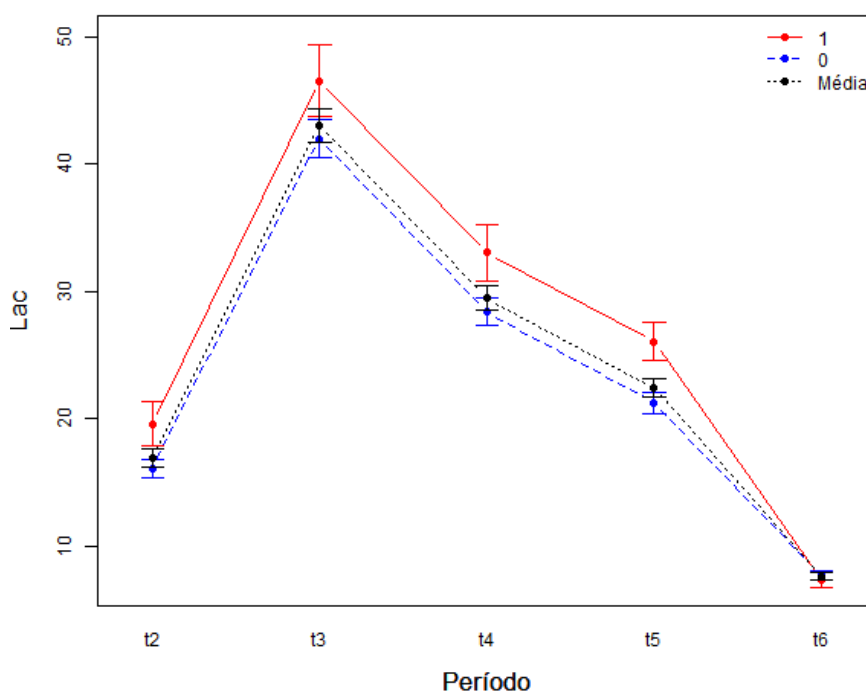


Escala em valores logarítmicos

6.2.6 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Lactato** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

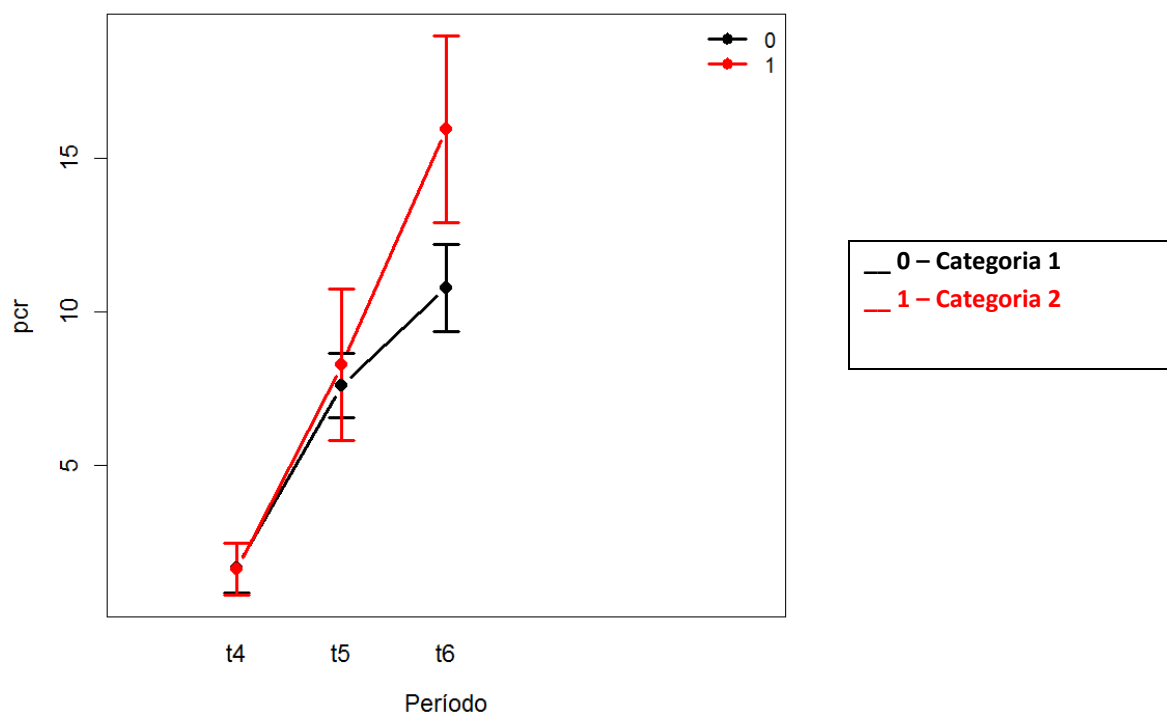
Categoria		lac2	lac3	lac4	lac5	lac6
(1)	N	120	117	131	132	72
	Média	16,11	41,99	28,40	21,24	7,69
	Mediana	16,00	42,90	26,90	20,10	7,60
	Desvio padrão	7,65	16,52	12,14	10,13	3,13
(2)	N	35	36	40	43	32
	Média	19,60	46,53	33,04	26,04	7,37
	Mediana	17,00	46,50	31,50	23,50	6,60
	Desvio padrão	10,38	16,85	13,92	9,83	3,43
Total	N	155	153	171	175	104
	Média	16,90	43,06	29,48	22,42	7,59
	Mediana	16,00	43,10	28,70	21,40	6,75
	Desvio padrão	8,43	16,66	12,69	10,24	3,21

Diferença em relação ao grupo	Estatística	g.l.	valor p
M5	10,0144	1	0,002



6.2.7a Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **PCR** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

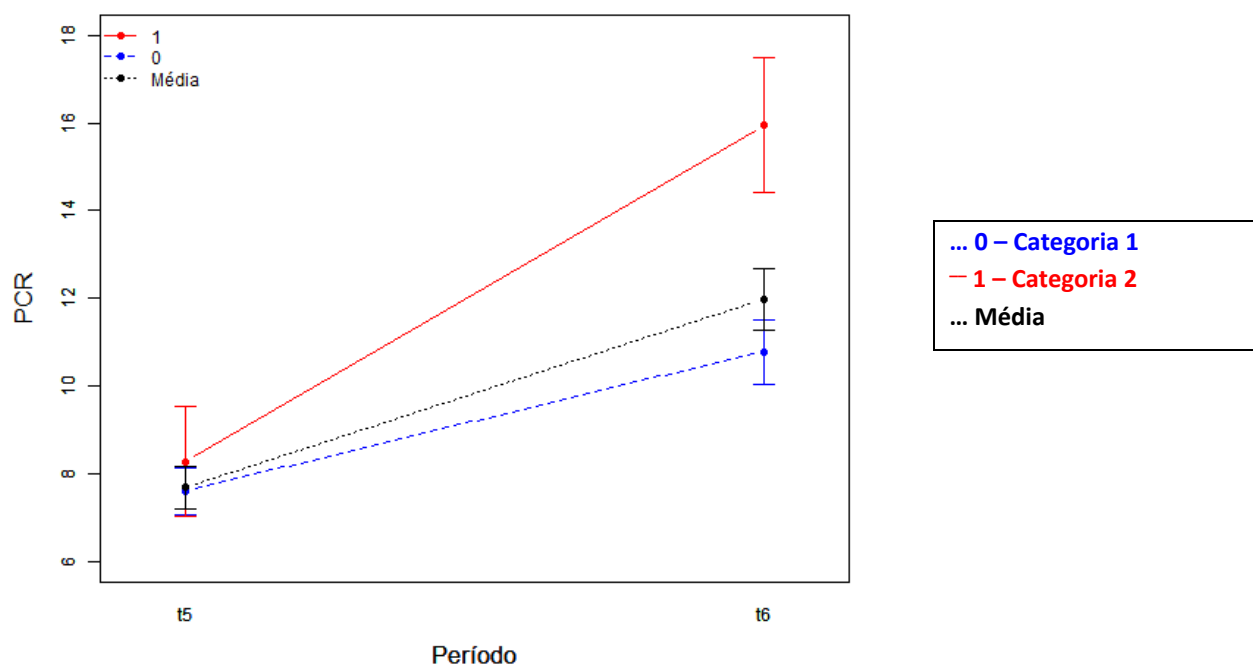
Categoria		PCR4	PCR5	PCR6
(1)	N	30	49	80
	Média	1,67	7,59	10,78
	Mediana	0,92	6,97	9,86
	Desvio padrão	2,25	3,76	6,51
(2)	N	7	8	24
	Média	1,63	8,28	15,95
	Mediana	1,43	7,12	16,92
	Desvio padrão	1,14	3,55	7,57
Total	N	37	57	104
	Média	1,66	7,69	11,97
	Mediana	0,92	7,10	10,42
	Desvio padrão	2,08	3,71	7,08



Obs: Problemas de convergência do método com os 3 períodos.

6.2.7b Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **PCR** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		PCR5	PCR6
(1)	N	49	80
	Média	7,59	10,78
	Mediana	6,97	9,86
	Desvio padrão	3,76	6,51
(2)	N	8	24
	Média	8,28	15,95
	Mediana	7,12	16,92
	Desvio padrão	3,55	7,57
Total	N	57	104
	Média	7,69	11,97
	Mediana	7,10	10,42
	Desvio padrão	3,71	7,08

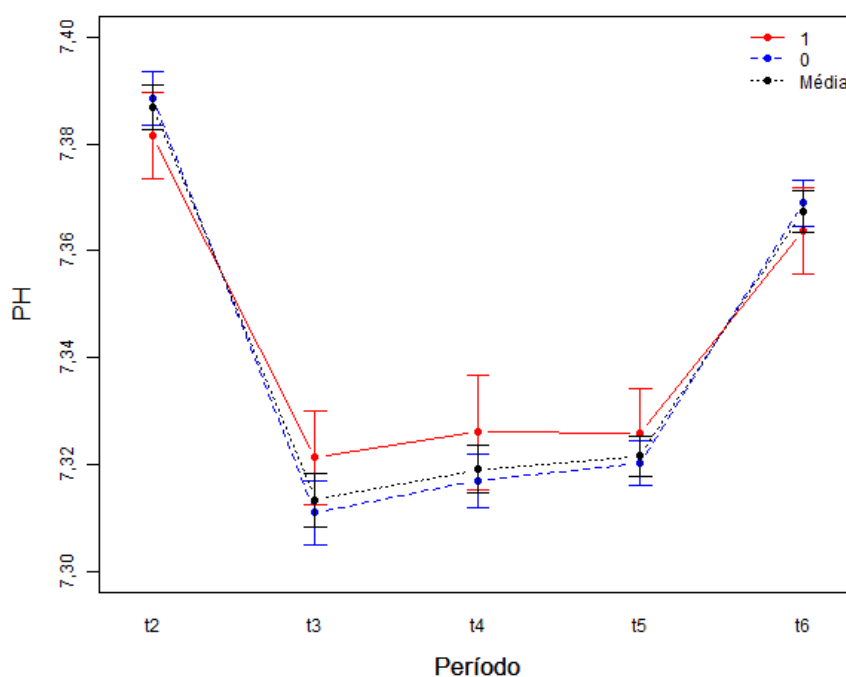


Teste U de Mann-Whitney

Diferença em relação ao grupo	W	valor p
M6	585,500	0,004

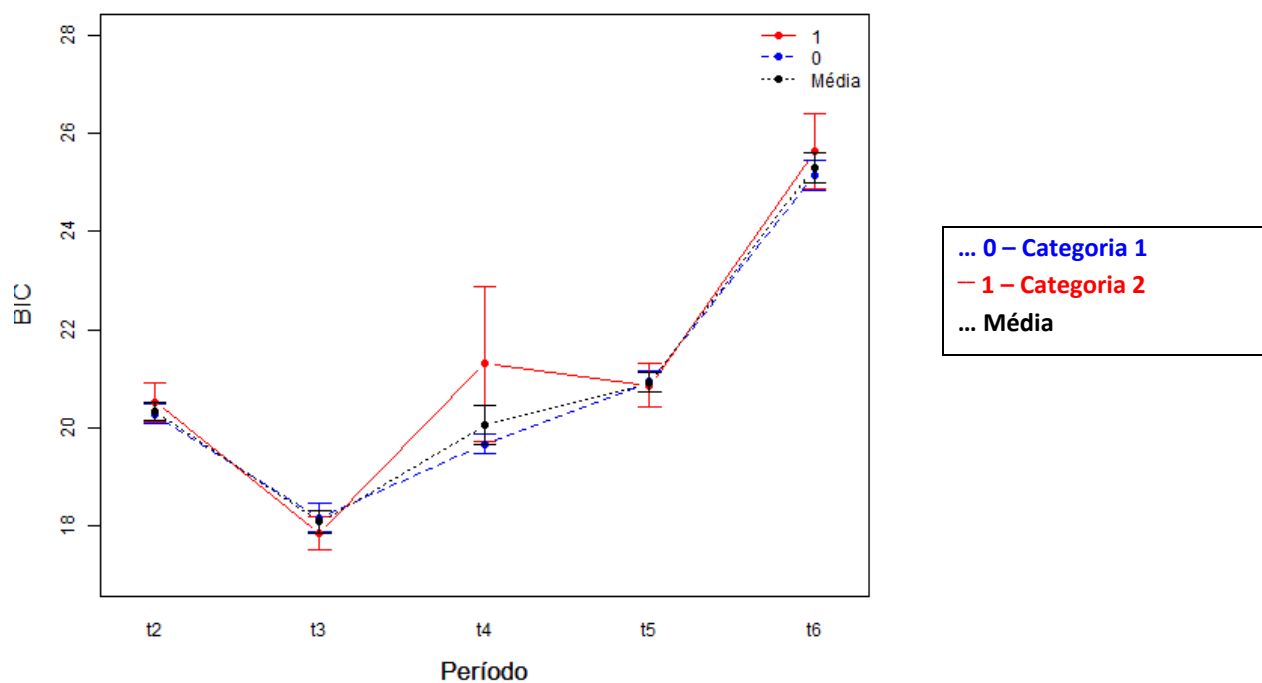
6.2.8 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **pH** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		pH2	pH3	pH4	pH5	pH6
(1)	N	129	131	133	129	73
	Média	7,39	7,31	7,32	7,32	7,37
	Mediana	7,39	7,31	7,32	7,32	7,37
	Desvio padrão	0,06	0,07	0,06	0,05	0,04
(2)	N	39	39	41	42	32
	Média	7,38	7,32	7,33	7,33	7,36
	Mediana	7,38	7,31	7,33	7,33	7,37
	Desvio padrão	0,05	0,05	0,07	0,05	0,05
Total	N	168	170	174	171	105
	Média	7,39	7,31	7,32	7,32	7,37
	Mediana	7,39	7,31	7,32	7,32	7,37
	Desvio padrão	0,06	0,07	0,06	0,05	0,04



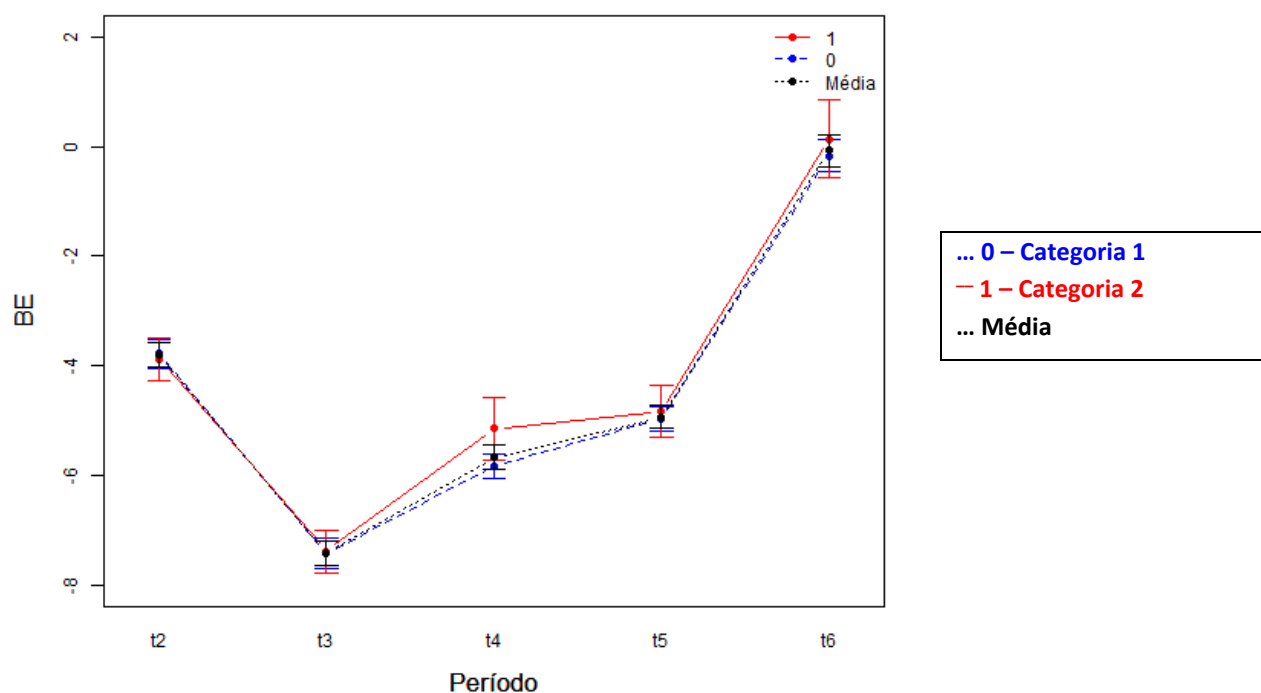
6.2.9 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Bicarbonato** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		bic2	bic3	bic4	bic5	bic6
(1)	N	129	131	135	127	72
	Média	20,28	18,16	19,67	20,94	25,15
	Mediana	20,10	17,90	19,60	21,00	25,20
	Desvio padrão	2,27	3,34	2,27	2,48	2,62
(2)	N	39	39	41	43	31
	Média	20,52	17,85	21,30	20,87	25,64
	Mediana	19,80	18,20	19,60	20,30	25,50
	Desvio padrão	2,46	2,04	10,06	2,94	4,28
Total	N	168	170	176	170	103
	Média	20,34	18,09	20,05	20,92	25,30
	Mediana	20,05	18,00	19,60	20,85	25,30
	Desvio padrão	2,31	3,09	5,25	2,60	3,20



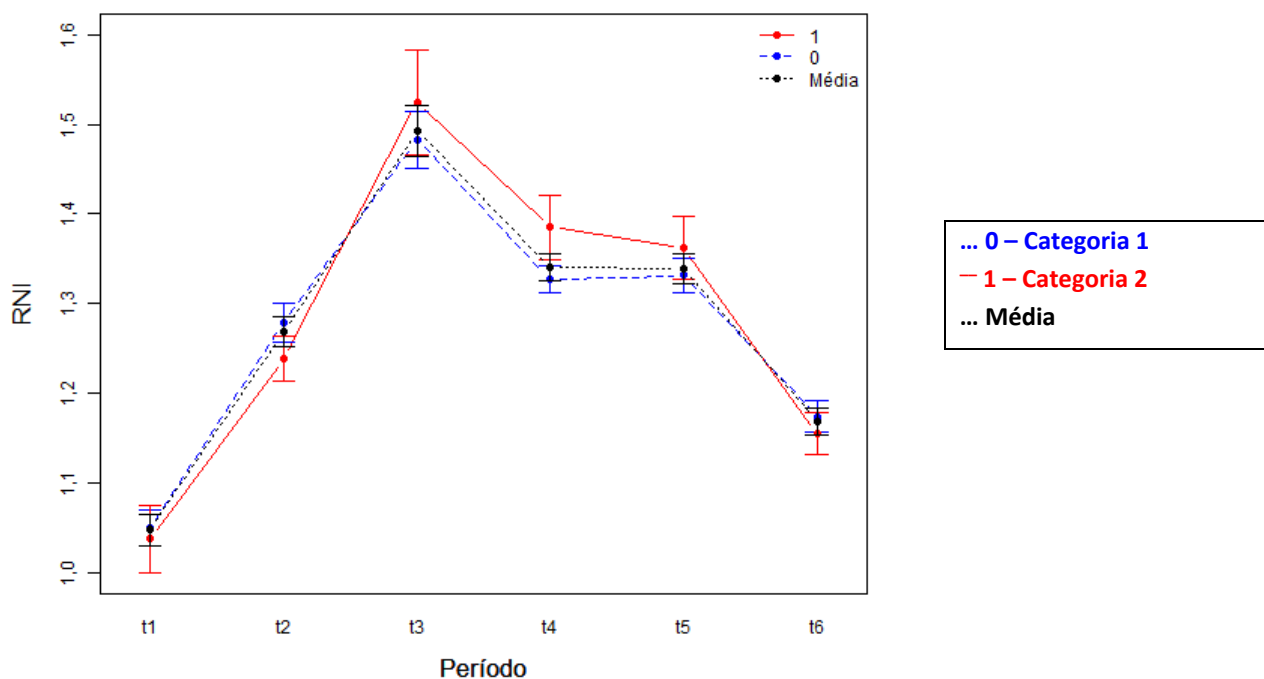
6.2.10 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **Excesso de base (BE)** nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		BE2	BE3	BE4	BE5	BE6
(1)	N	128	129	133	129	71
	Média	-3,78	-7,43	-5,84	-4,97	-0,16
	Mediana	-3,90	-7,80	-6,00	-4,90	-0,10
	Desvio padrão	2,94	3,14	2,67	2,64	2,40
(2)	N	39	39	40	41	30
	Média	-3,88	-7,39	-5,15	-4,83	0,14
	Mediana	-3,90	-7,00	-5,45	-5,30	0,10
	Desvio padrão	2,51	2,44	3,64	2,98	3,88
Total	N	167	168	173	170	101
	Média	-3,80	-7,42	-5,68	-4,94	-0,07
	Mediana	-3,90	-7,65	-5,90	-4,90	0,00
	Desvio padrão	2,84	2,99	2,93	2,72	2,90



6.2.11 Análise de variância (ANOVA) com medidas repetidas para comparação entre as dosagens de **RNI** extraídas do coagulograma nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos nos diferentes momentos

Categoria		RNI1	RNI2	RNI3	RNI4	RNI5	RNI6
(1)	N	15	94	104	125	133	78
	Média	1,05	1,28	1,48	1,33	1,33	1,17
	Mediana	1,02	1,23	1,40	1,31	1,28	1,14
	Desvio padrão	0,08	0,21	0,33	0,17	0,23	0,16
(2)	N	4	32	33	38	39	31
	Média	1,04	1,24	1,52	1,39	1,36	1,16
	Mediana	1,00	1,25	1,47	1,33	1,30	1,14
	Desvio padrão	0,08	0,14	0,33	0,22	0,21	0,13
Total	N	19	126	137	163	172	109
	Média	1,05	1,27	1,49	1,34	1,34	1,17
	Mediana	1,00	1,24	1,42	1,31	1,30	1,14
	Desvio padrão	0,08	0,19	0,33	0,19	0,22	0,15



No intuito de reduzir a escala numérica, os dados laboratoriais da contagem global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas foram apresentados mediante transformação logarítmica. O logaritmo, expresso em matemática como $\log_b(N) = x$, é o expoente da potência de uma base, normalmente 10. Utilizamos como base o número neperiano (e) que equivale a 2,718. Como exemplo, temos que o $\log_e(100) = 4,605$. A conversão para o número original se faz através do cálculo da exponencial. Assim, $\exp(4,605) = 100$. Os valores da contagem global de leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plaquetas foram transformados em logarítmos, sendo que para cada momento foi calculada a média dos logarítmos. Assim, os valores reais dessas variáveis foram retirados de tabela base.

Os valores absolutos das variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as médias nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos e os respectivos momentos encontram-se na **Tabela 6**.

Tabela 6 - Valores absolutos das variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas na comparação entre as médias nas categorias (1) Ausência de complicações / complicações menores e (2) Complicações maiores / óbitos e respectivos momentos

		1. Ausência de complicações / complicações menores	2. Complicações maiores / óbito	P
Leucócitos (/ mm ³)	M4 (UTI)	11.220	9.536	0,036
	M5 (1º PO)	13.110	11.190	0,021
Neutrófilos (/ mm ³)	M4 (UTI)	9.063	7.050	0,005
	M5 (1º PO)	10.870	8.985	0,021
TNL	M1 (Pré-OP)	3,21	2,04	0,008
Lactato (mg/dL)	M5 (1º PO)	21,24	26,04	0,002
PCR (mg/dL)	M6 (3º PO)	10,78	15,95	0,004

6.3 PERFIL DAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM MARCADORES DE RESPOSTA INFLAMATÓRIA, EQUILÍBRIO ÁCIDO-BASE E COAGULAÇÃO

A curva da média de valores logarítmicos da contagem global de leucócitos segue um padrão de ascensão do pré-operatório (momento M1) ao primeiro dia de pós-operatório (momento M5), para depois decrescer no terceiro dia de pós-operatório (momento M6). Não há registros de exames laboratoriais no intra-operatório pré-perfusão ou pós-perfusão por não se tratarem de exames habitualmente coletados nesta fase do ato operatório. O mesmo padrão de curva se observa para a média de valores logarítmicos de neutrófilos e para a média da Taxa Neutrófilo-linfócito, com ascensão do pré-operatório até o primeiro dia de pós-operatório com posterior decréscimo no terceiro dia de pós-operatório.

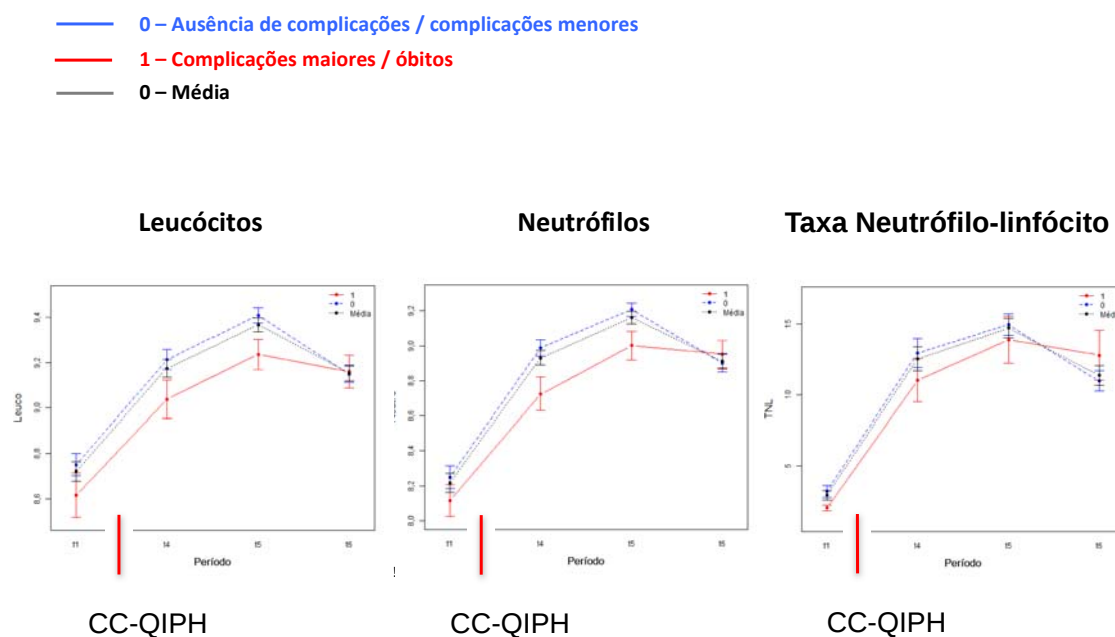


Figura 2 - Evolução das dosagens laboratoriais de leucócitos, neutrófilos e da TNL (valores logarítmicos) em relação aos diferentes momentos (M1 – pré-operatório; M2 – intra-operatório pré-QIPH; M3 – intra-operatório pós-QIPH; M4 – admissão em UTI; M5 – primeiro dia de pós-operatório; M6 – terceiro dia de pós-operatório).

Com relação à média dos valores logarítmicos de linfócitos, analisados para permitir a avaliação da Taxa Neutrófilo-linfócito, a curva decresce até o primeiro dia de pós-operatório (momento M5) e depois adquire leve ascensão no terceiro dia de pós-operatório (momento M6).

Também com relação aos valores de plaquetas, a curva decresce do pré-operatório (momento M1) até a admissão na UTI (momento M4), para depois adquirir certa estabilidade no primeiro e terceiro dias de pós-operatório (momentos M5 e M6).

A curva dos valores médios de RNI segue um padrão de ascensão durante toda a fase do intra-operatório, atingindo níveis máximos no momento M3 (pós-perfusão). Cessado o procedimento, observamos uma queda gradativa dos seus valores médios até a quase normalização no terceiro dia de pós-operatório (momento M6).

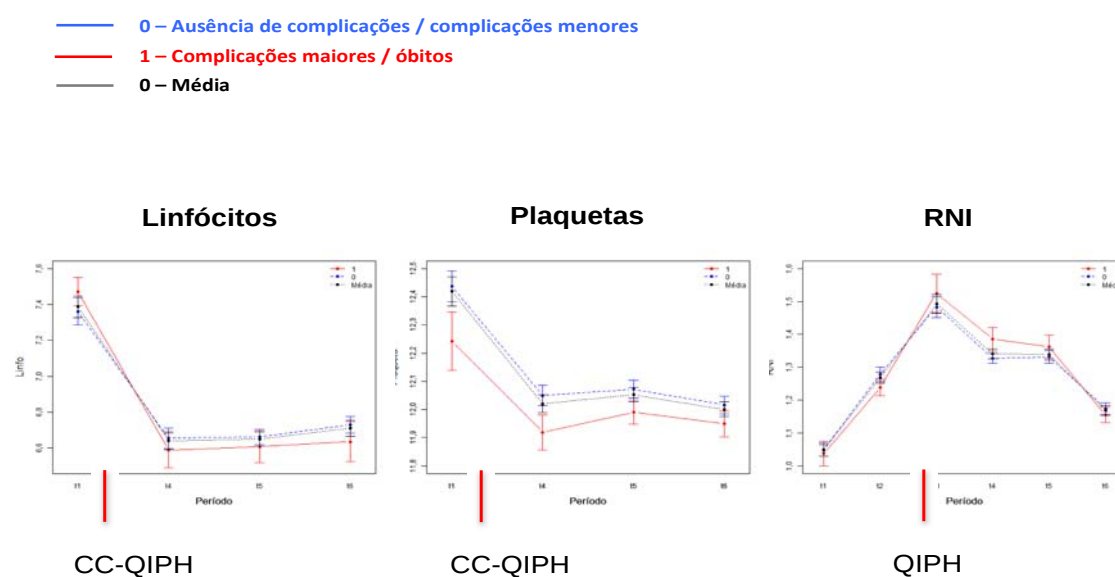


Figura 3 - Evolução das dosagens laboratoriais de linfócitos, plaquetas e RNI em relação aos diferentes momentos (M1 – pré-operatório; M2 – intra-operatório pré-QIPH; M3 – intra-operatório pós-QIPH; M4 – admissão em UTI; M5 – primeiro dia de pós-operatório; M6 – terceiro dia de pós-operatório).

Na curva evolutiva da média dos valores de lactato, obtivemos uma ascensão entre os momentos pré-perfusão (momento M2) e pós-perfusão (momento M3), com posterior declínio até o terceiro dia de pós-operatório (momento M6).

Obtivemos valores de proteína C reativa (PCR) apenas nos momentos M4 (admissão em UTI), M5 (primeiro pós-operatório) e M6 (terceiro pós-operatório),

por não se tratarem de exames colhidos rotineiramente no pré-operatório e intra-operatório. Considerando-se os momentos em que a amostra permitiu a análise, observa-se uma ascensão progressiva dos valores médios de proteína C reativa (PCR) no período pós-operatório.

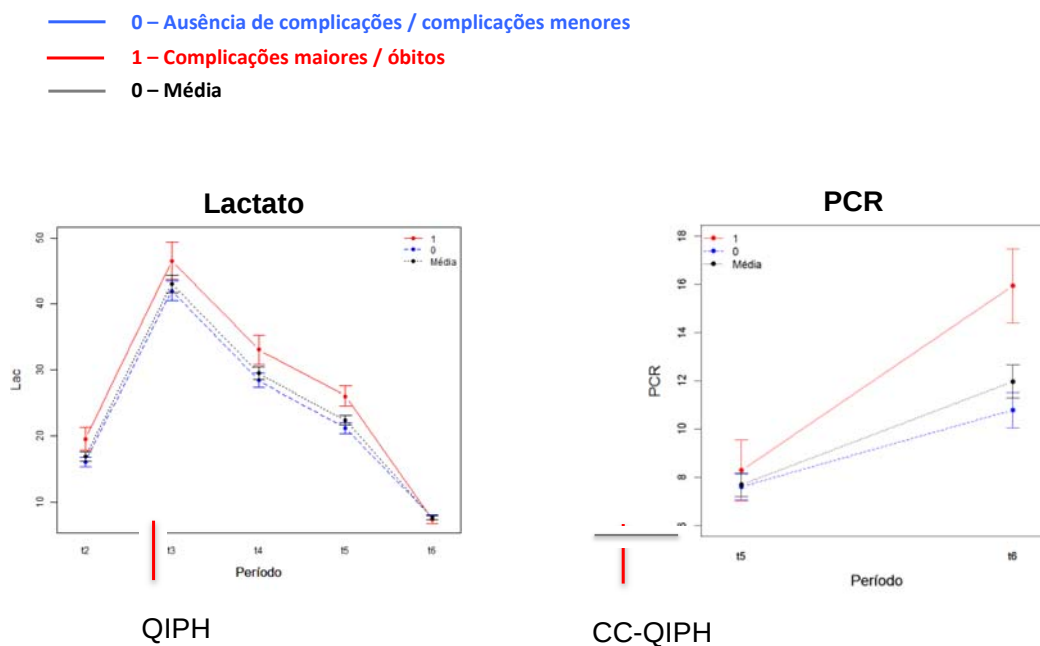


Figura 4 - Evolução das dosagens laboratoriais de Lactato e PCR em relação aos diferentes momentos (M1 – pré-operatório; M2 – intra-operatório pré-QIPH; M3 – intra-operatório pós-QIPH; M4 – admissão em UTI; M5 – primeiro dia de pós-operatório; M6 – terceiro dia de pós-operatório).

Quanto à evolução dos valores médios de pH, observamos uma queda entre os momentos pré-perfusão (M2) e o momento pós-perfusão (M3), para posterior normalização e ascensão nos momentos subsequentes. As curvas das médias dos valores de Bicarbonato e de Excesso de Bases apresentam aspecto semelhante, configurando uma tendência à acidose relacionada à QIPH.

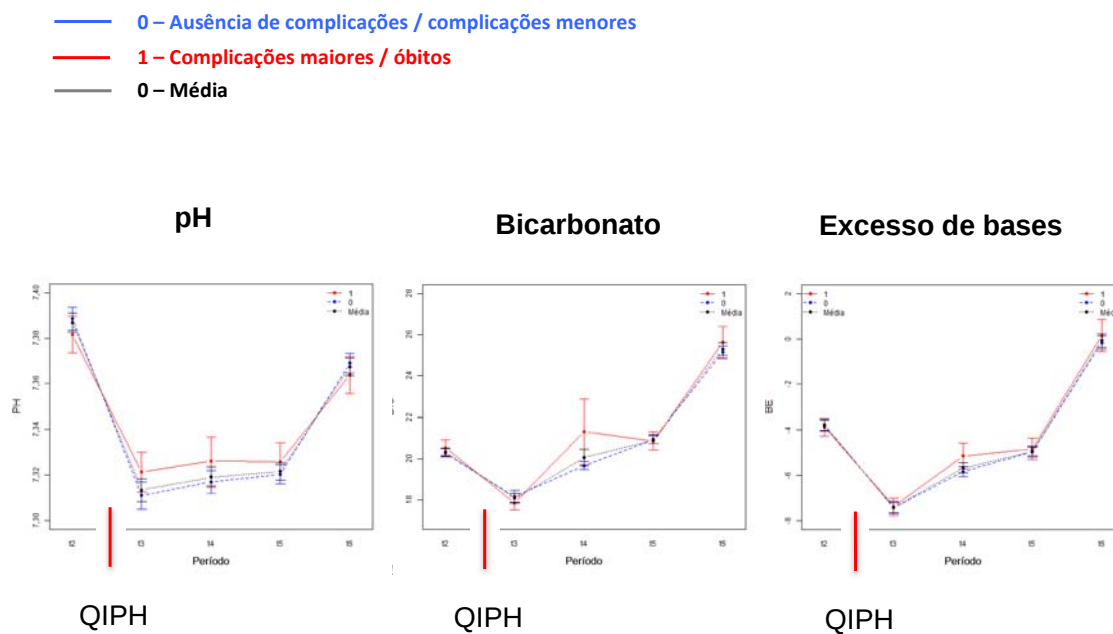


Figura 5 - Evolução das dosagens laboratoriais de pH, Bicarbonato e Excesso de bases em relação aos diferentes momentos (M1 – pré-operatório; M2 – intra-operatório pré-QIPH; M3 – intra-operatório pós-QIPH; M4 – admissão em UTI; M5 – primeiro dia de pós-operatório; M6 – terceiro dia de pós-operatório).

6.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS CLÍNICAS E O RISCO DE COMPLICAÇÕES PÓS-OPERATORIAS

Confrontamos variáveis clínicas de controle com as complicações avaliadas pela Escala de Toxicidade do NCI mediante comparação entre médias para variáveis contínuas e entre as categorias para as variáveis categóricas.

6.4.1 Análise Univariada das variáveis de controle Associadas à Gravidade de Complicações Pós-operatórias

Comparando-se o grupo de pacientes da categoria (1) Ausência de complicações / complicações menores com o grupo de pacientes da categoria (2) Complicações maiores / óbito, houve diferença estatisticamente significativa em relação ao ICP ($p < 0,0001$), número de procedimentos de peritonectomia ($p < 0,0001$), duração do procedimento ($p < 0,0001$), realização de anastomose intestinal ($p < 0,0001$), transfusão de concentrado de hemácias ($p = 0,008$), transfusão de plasma fresco congelado ($p = 0,011$), volume de cristalóide infundido ($p < 0,0001$), valores da escala POSSUM morbidade ($p < 0,0001$) e valores da escala POSSUM mortalidade ($p = 0,014$). **(Tabela 7).**

Tabela 7 - Análise univariada de variáveis de controle em relação à gravidade de complicações pós-operatórias em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Variável	Categoria	Complicação		P
		Graus 0 – II	Graus III – V	
Idade	Média	49,2	50,3	0,488
	DP	10,68	11,53	
Gênero	Masculino	50 (27,5)	21 (36,2)	0,204
	Feminino	132 (72,5)	37 (63,8)	
Classificação ASA	ASA I/ II	174 (95,6)	52 (89,7)	0,092
	ASA III	8 (4,4)	6 (10,3)	
Origem da disseminação peritoneal	Apêndice	75 (41,2)	27 (46,6)	0,145
	MSP	19 (10,4)	3 (5,2)	
	CCR	35 (19,2)	17 (29,3)	
	Ovário	53 (29,1)	11 (18,9)	
Quimioterapia sistêmica prévia	Não	79 (43,4)	22 (37,9)	0,462
	Sim	103 (56,6)	36 (62,1)	
Manipulação cirúrgica prévia	Não	7 (3,9)	6 (10,3)	0,163
	Ressec.(-)	47 (35,8)	14 (24,1)	
	Ressec.(+)	128 (70,3)	38 (65,6)	
Índice de citorredução (ICC)	CC0–CC1	170 (93,4)	51 (98,3)	0,154
	CC2–CC3	12 (6,6)	1 (1,7)	
Realização de anastomose	Não	109 (59,9)	19 (32,8)	<0,0001
	Sim	73 (40,1)	39 (67,2)	
Hemocomponentes	Não	87 (47,8)	18 (31,0)	0,025
	Sim	95 (52,2)	40 (69,0)	
N procedimentos peritonietomia	Média	5,6	7,0	<0,0001
	DP	2,79	3,03	
Índice de câncer peritoneal (ICP)	Média	10,4	15,2	<0,0001
	DP	7,61	8,57	
Duração do procedimento (horas)	Média	8,9	11,1	<0,0001
	DP	2,52	3,23	
Concentrado de hemácias (U)	Média	1,3	2,3	0,008
	DP	1,78	2,74	
Plasma fresco congelado (U)	Média	0,9	1,6	0,011
	DP	1,63	1,99	
Volume de Cristaloide (litros)	Média	10,4	12,9	<0,0001
	DP	3,83	4,90	
POSSUM morbidade (%)	Média	78,3	84,9	<0,0001
	DP	13,78	9,20	
POSSUM mortalidade (%)	Média	10,5	14,0	0,014
	DP	7,62	9,93	

6.4.2 Categorização de Variáveis Contínuas e Análise Univariada das Variáveis de Controle Associadas à Gravidade de Complicações pós-Operatórias

Com a finalidade de se estabelecer valores de referência e se definir grupos de maior probabilidade de complicações pós-operatórias, optamos por categorizar variáveis contínuas que distingüiram grupos de risco para as complicações na análise de comparação entre as médias através de pontos de corte estabelecidos por Curva ROC (**Apêndice 4**). O ponto de corte para cada variável foi identificado pelo valor na curva onde se obteve a máxima sensibilidade e especificidade, simultaneamente (**Tabela 8**). A análise univariada foi refeita com as variáveis categorizadas (**Tabela 9**).

Tabela 8 - Categorização de variáveis contínuas que distingüiram grupos de risco para as complicações na análise de comparação entre as médias: pontos de corte estabelecidos por Curva ROC

Variável categorizada	Corte	AUC	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
ICP	<10 ≥10	0,659	72,4	50,5
N procedimentos peritonictoma	<5 ≥5	0,625	74,1	40,1
Duração procedimento (h)	≤8,55 >8,55	0,714	74,1	51,6
Volume cristalóide (litros)	≤10,75 >10,75	0,682	74,1	62,2
Concentrado hemácias (U)	≤1,0 >1,0	0,616	51,7	66,5
POSSUM morbidade (%)	≤80,625 >80,625	0,644	77,6	44,8
POSSUM mortalidade (%)	≤7,205 >7,205	0,622	77,6	43,1

Tabela 9 - Análise univariada de variáveis de controle categorizadas em relação à gravidade de complicações pós-operatórias em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Variável	Categoria	Complicação				p
		Graus 0 – II		Graus III – V		
Idade	≤65	170	(76,6)	52	(23,4)	0,488
	>65	12	(66,7)	6	(33,3)	
Gênero	Masculino	50	(27,5)	21	(36,2)	0,204
	Feminino	132	(72,5)	37	(63,8)	
Classificação ASA	ASA I/ II	174	(95,6)	52	(89,7)	0,092
	ASA III	8	(4,4)	6	(10,3)	
Origem da disseminação peritoneal	Apêndice	75	(41,2)	27	(46,6)	0,145
	MSP	19	(10,4)	3	(5,2)	
	CCR	35	(19,2)	17	(29,3)	
	Ovário	53	(29,1)	11	(18,9)	
Quimioterapia sistêmica prévia	Não	79	(43,4)	22	(37,9)	0,462
	Sim	103	(56,6)	36	(62,1)	
Manipulação cirúrgica prévia	Não	7	(3,9)	6	(10,3)	0,163
	Ressec.(-)	47	(35,8)	14	(24,1)	
	Ressec.(+)	128	(70,3)	38	(65,6)	
Índice de citorredução (ICC)	CC0–CC1	170	(93,4)	51	(98,3)	0,154
	CC2–CC3	12	(6,6)	1	(1,7)	
Realização de anastomose	Não	109	(59,9)	19	(32,8)	<0,0001
	Sim	73	(40,1)	39	(67,2)	
Hemocomponentes	Não	87	(47,8)	18	(31,0)	0,025
	Sim	95	(52,2)	40	(69,0)	
N procedimentos peritonectomia	<5	73	(82,9)	15	(13,8)	0,001
	≥5	109	(71,7)	43	(32,9)	
Índice de câncer peritoneal (ICP)	<10	92	(85,2)	16	(14,8)	0,002
	≥10	90	(68,2)	42	(31,8)	
Duração do procedimento (horas)	≤8,55	94	(86,2)	15	(13,8)	0,001
	>8,55	88	(67,1)	43	(32,9)	
Concentrado de hemácias (U)	≤1,0	121	(81,2)	28	(18,8)	0,013
	>1,0	61	(67,0)	30	(33,0)	
Volume de Cristaloide (litros)	≤10,75	112	(88,2)	15	(11,8)	<0,0001
	>10,75	70	(61,9)	43	(38,1)	
POSSUM morbidade (%)	≤80,625	81	(86,2)	13	(13,8)	0,003
	>80,625	101	(69,2)	45	(30,8)	
POSSUM mortalidade (%)	≤7,205	78	(85,7)	13	(14,3)	0,005
	>7,205	104	(69,8)	45	(30,2)	

6.4.3 Análise Multivariada de Variáveis Associadas à Gravidade de Complicações Pós-Operatórias Medidas pela Escala de Toxicidade do NCI

Inicialmente foi realizada uma análise multivariada a partir de modelos de regressão logística múltipla com as variáveis independentes na forma original. Foi possível observar que a duração do procedimento foi a única variável que influenciou a gravidade das complicações pós-operatórias, com *Odds ratio* (OR) de 1,309 para cada hora adicional de procedimento (IC 95%; 1,168 – 1,466; $p < 0,0001$).

Após a categorização das variáveis contínuas, os cálculos obtidos a partir de modelos de regressão logística múltipla da análise das variáveis independentes associadas à gravidade de complicações pós-operatórias foram refeitos. Procedimentos que envolveram anastomoses intestinais apresentaram 2,243 mais risco de desenvolverem complicações severas e aqueles que recebem volume de cristalóide acima de 10,75 litros no ato operatório apresentaram 3,768 mais chances de evoluir com complicações maiores no pós-operatório (**Tabela 10**).

Tabela 10 - Análise multivariada de variáveis independentes associadas ao risco de complicações pós-operatórias maiores / óbito em 240 procedimentos de CC-QIPH (DCP – A.C.Camargo Cancer Center; mar/2001 – jul/2014).

Complicação	Variável	OR	(I.C.) 95%	P	
NCI (Grau III, IV e V)	Anastomose intestinal	Sim	2,243	1,163 – 4,325	0,016
	Volume de cristalóide (litros)	>10,75	3,768	1,910 – 7,434	< 0,0001

* Variáveis consideradas no modelo após categorização: duração do procedimento, índice de câncer peritoneal, número de procedimentos, volume de concentrados de hemácias, volume de cristalóide, presença ou ausência de anastomose

6.5 RESULTADOS DA ANÁLISE DE SOBREVIDA

Os dados de sobrevida são relativos a 228 pacientes submetidos a CC-QIPH. As taxas de sobrevida global (SG) em 5 anos segundo a origem do tumor primário foram: origem apendicular (n=96), 82,1%; mesotelioma peritoneal (n=20), 66,3%; colorretal (n=51), 24,5%; e ovário (n=61), 52,3% (**Tabela 11**) (**Figura 6**).

Tabela 11 – Taxas de Sobrevida Global para 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário

	3 anos	Erro padrão	5 anos	Erro padrão
Apêndice (96)	0,899	0,034	0,821	0,054
Mesotelioma (20)	0,663	0,113	0,663	0,113
Ovário (61)	0,761	0,061	0,523	0,079
Colorretal (51)	0,517	0,085	0,245	0,084

As taxas de sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos segundo a origem do tumor primário foram: origem apendicular (n=96), 58,9%; mesotelioma peritoneal (n=20), 44,7%; colorretal (n=51), 14,7%; e ovário (n=61), 13,3% (**Tabela 12**) (**Figura 7**).

Tabela 12 – Taxas de Sobrevida Livre de Doença para 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário

	3 anos	Erro padrão	5 anos	Erro padrão
Apêndice (96)	0,737	0,051	0,589	0,068
Mesotelioma (20)	0,521	0,124	0,447	0,127
Ovário (61)	0,240	0,060	0,133	0,049
Colorretal (51)	0,235	0,070	0,147	0,059

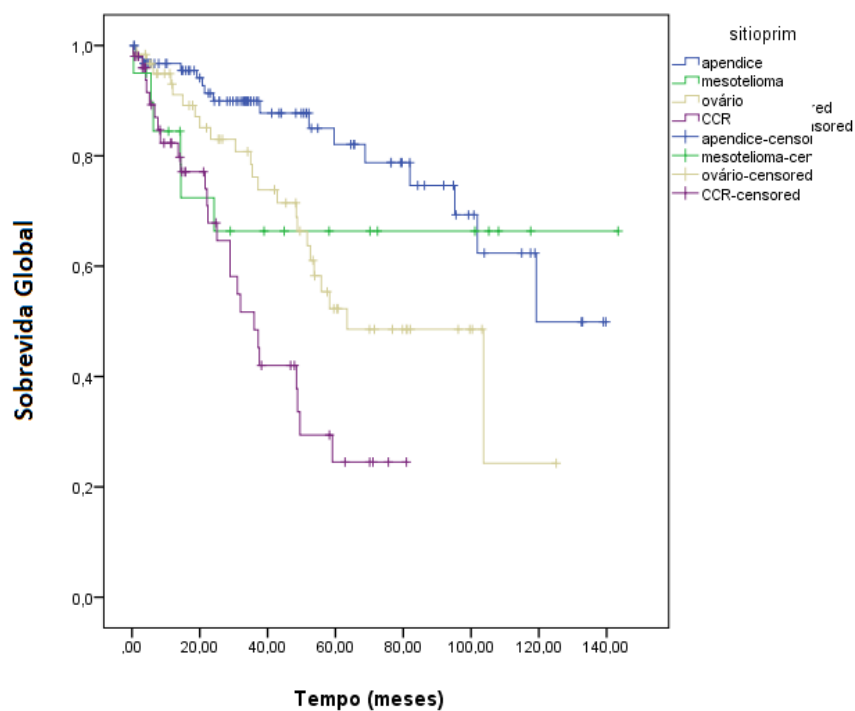


Figura 6 - Curvas de Sobrevida Global de 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.

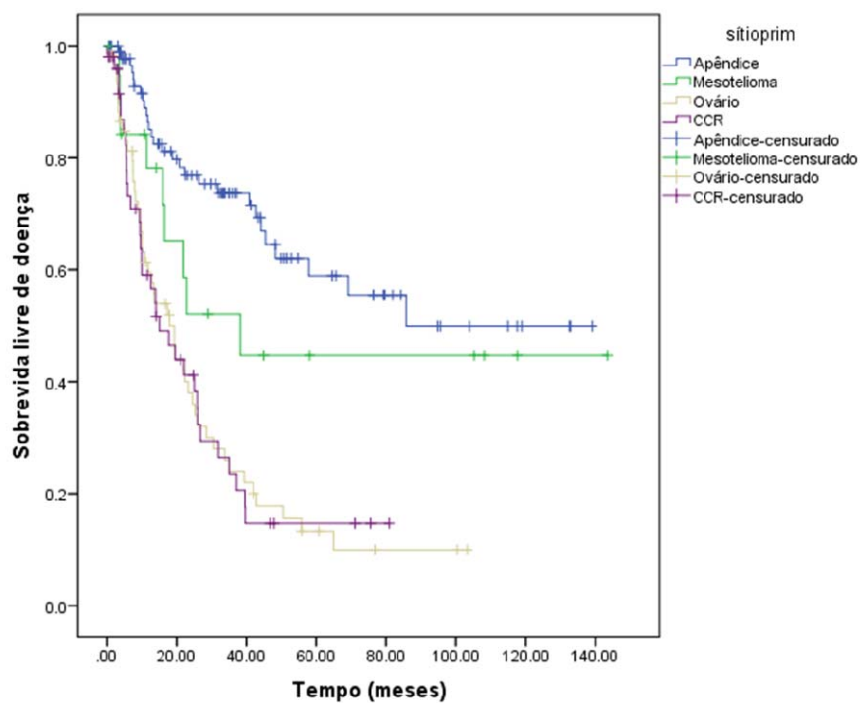


Figura 7 - Curvas de Sobrevida Livre de Doença de 228 pacientes submetidos a CC-QIPH segundo a origem do tumor primário.

7 DISCUSSÃO

Nosso estudo contribui para o melhor entendimento das consequências do trauma relacionado ao procedimento de citorredução e à etapa de utilização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no que se refere às alterações laboratoriais em marcadores de inflamação e marcadores metabólicos. Os resultados nos permitiram observar que alguns parâmetros são distintos entre pacientes que não apresentaram complicações ou que tiveram complicações menores quando comparados aos parâmetros de pacientes que cursaram com complicações maiores ou óbito.

A curva da média dos valores de contagem global de leucócitos segue um padrão de ascensão do pré-operatório ao primeiro dia de pós-operatório para depois decrescer no terceiro dia de pós-operatório. As médias de valores absolutos da contagem global de leucócitos foram significativamente menores no grupo com complicações maiores ou óbito nos momentos de admissão na UTI (9.536/mm³ vs 11.220/mm³; p=0,036) e no primeiro dia de pós-operatório (11.190/mm³ vs 13.110/mm³; p=0,021). O mesmo padrão de curva foi observado para a média de valores de neutrófilos, sendo os valores médios absolutos de neutrófilos também significativamente menores nos momentos de admissão na UTI (7.050/mm³ vs 9.063/mm³, p=0,005) e no primeiro dia de pós-operatório (8.985/mm³ vs 10.870/mm³, p=0,021). Assim, as contagens de leucócitos e neutrófilos se mostraram distintas precocemente (pós-operatório imediato e primeiro dia de pós-operatório) diferenciando os grupos quanto ao risco e gravidade de complicações.

Com relação à contagem de linfócitos, não houve diferença entre as médias nos diferentes momentos em relação às categorias de complicação. Observamos que a curva decresce até o primeiro dia de pós-operatório e depois tende a ascender no terceiro dia de pós-operatório. O comportamento inverso das curvas de neutrófilos e linfócitos é esperado no pós-operatório. Sabe-se que após procedimentos cirúrgicos, a taxa de neutrófilos aumenta enquanto a de linfócitos decresce (HEWITT et al. 1998). TABUCHI et al. (2011) demonstraram um aumento no número de neutrófilos no período perioperatório (primeiro e terceiro dias de pós-operatório) seguido de sua queda gradativa (terceiro e sétimo dias de pós-operatório). Em contra partida, o número de linfócitos decresce para depois ascender com a diminuição do estresse pós-cirúrgico (TABUCHI et al. 2011). Assim, a Taxa Neutrófilo-linfócito (TNL) segue uma curva de ascensão inicial, com pico 24 horas após o trauma. Em nossa série, na comparação entre os exames colhidos no pré-operatório, o grupo de pacientes com complicações maiores ou óbito apresentou valores de TNL com média inferior à média dos pacientes do grupo sem complicações ou com complicações menores (2,04 vs. 3,21; $p=0,008$). Esse dado, uma vez confirmado em estudos prospectivos randomizados, poderia ser útil na avaliação de risco pré-operatório de pacientes candidatos a procedimentos de CC-QIPH. A TNL atua como um indicador de resposta inflamatória sistêmica e tem melhor utilidade que a contagem global de leucócitos (MEDINA FERNANDEZ et al. 2015). Uma maior relação neutrófilo-linfócito poderia ser interpretada, portanto, como uma reação inflamatória mais intensa revelando melhor resposta imunológica no grupo de pacientes que evoluiu sem complicações ou com complicações menores.

Com relação aos valores de plaquetas, a curva decresce do pré-operatório até a admissão na UTI, para depois adquirir certa estabilidade no primeiro e terceiro dias de pós-operatório, nas duas categorias analisadas. A média dos valores de plaquetas no pré-operatório dos pacientes do grupo sem complicações ou complicações menores foi de 263.600/ mm³ declinando para 185.600/ mm³ no momento da admissão em UTI, e no grupo de pacientes com complicações maiores ou óbito os valores médios iniciais pré-operatórios de 209.700/ mm³ atingiram níveis médios de 160.800/ mm³ na admissão em UTI. Essa queda de valores no intra-operatório pode ser reflexo das alterações hemodinâmicas secundárias a sangramento e consumo de fatores de coagulação e, em procedimentos de longa duração, ao processo inflamatório decorrente do trauma. Não houve diferença estatística entre as médias dos valores de plaquetas entre os dois grupos nos diferentes momentos avaliados, ainda que se observe índices mais baixos em todos os momentos no grupo de pacientes que desenvolveram complicações maiores ou óbito. Outros autores também revelaram a tendência de queda na contagem de plaquetas após procedimentos de CC-QIPH (KORAKIANITIS et al. (2015).

O lactato sanguíneo é aceito como um marcador de risco de mortalidade em Unidades de Terapia Intensiva, especialmente após eventos cardíacos e cirurgia cardíaca. KLIEGEL et al. (2004) investigaram a relação entre a depuração de lactato e a evolução de pacientes sobreviventes nas primeiras 48 horas após parada cardíaca. De 1502 pacientes examinados, 394 foram analisados. Os sobreviventes (n =194; 49%) tinham níveis de lactato mais baixos na admissão, depois de 24 horas e após 48 horas. Pacientes com resultado neurológico favorável (n = 186; 47%) mostraram níveis mais baixos na admissão e depois de 48 horas. Na análise multivariada, o nível

de lactato depois de 48 horas foi considerado um preditor independente de mortalidade (OR 1,49 de aumento por mmol/L, 95% [IC] 1,17-1,89) e evolução neurológica desfavorável (OR 1,28 aumento por mmol/L, 95% [IC] 1,08-1,51). Níveis de lactato > 2 mmol / L após 48 horas permitiram predizer o risco de mortalidade com especificidade de 86% e mau resultado neurológico com uma especificidade de 87%, com sensibilidade para ambos os desfechos de 31%. Os autores concluíram que a persistência de hiperlactatemia ao longo de 48 horas é associada a mau prognóstico após parada cardio-respiratória.

BADRELDIN et al. (2013) coletaram prospectivamente os dados de pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca em casuística onde a mortalidade na UTI foi de 5,8% em 4.054 pacientes. O lactato sanguíneo foi capaz de predizer a mortalidade, tanto individualmente quanto em níveis de corte, sendo a precisão maior do que a observada em outros modelos de escores de risco.

No Brasil, HAJJAR et al. (2013) avaliaram os níveis séricos de lactato como preditores do risco de complicações maiores após cirurgia cardíaca em um braço do estudo do TRACS (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery), concebido como um estudo prospectivo, randomizado, controlado, avaliando os efeitos de uma estratégia de transfusão na morbidade e mortalidade. Dos 502 pacientes inscritos, 52 (10%) tiveram pelo menos uma complicação maior. Entre outros indicadores clínicos, os níveis de lactato foram superiores no grupo com complicações maiores ao final da cirurgia (3,6 mmol/L [2,8-5,1] vs. 3,3 mmol/L [2,2-4,8]; $p=0,018$), imediatamente após admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) (4,4 mmol/L [3,1-8,4] vs. 4 mmol/L [2,6-6,4]; $p=0,048$); 6 horas (4 mmol/L [2,7-5,8] vs. 2,6 mmol/L [2-3,6], $p<0,001$), e 12 horas após a admissão (2,3 mmol/L [1,8-3,2] vs. 1,7

mmol/L [1,3-2]; $p < 0,001$). No modelo multivariado, além de outros indicadores, os níveis séricos de lactato 6 horas após a admissão na UTI foram considerados preditores de complicações maiores sendo a hiperlactatemia no referido momento um fator de risco independente para piores resultados após cirurgia cardíaca (OR 3,28, 95% [IC] 1,61-6,69; $p = 0,001$).

Com o objetivo de testar o impacto prognóstico da concentração de lactato arterial na evolução pós-operatória de ressecções hepáticas eletivas, VIBERT et al. (2015) realizaram estudo prospectivo baseado em uma coorte de 519 de pacientes. Os melhores pontos de corte para discriminar o índice de complicações, a mortalidade em 90 dias e a gravidade das complicações foram, respectivamente, 3, 3 e 2.8 mmol/L (AUROC 0,86, 0,87 e 0,76, respectivamente). O lactato sérico foi um preditor independente para os desfechos. Além disso, quando adicionado a outros preditores de risco, houve aumento da precisão dos modelos. Diabetes, re-hepatectomia, hepatectomia maior, procedimentos maiores sincrônicos, influxo-oclusão e transfusão sangüínea foram preditores independentes para níveis séricos de lactato arterial > 3 mmol/L. Os autores concluíram que o lactado > 3 mmol/L é um preditor precoce de evolução pós-operatória e deve ser usado como ferramenta para determinar quais doentes necessitariam de cuidados intensivos rigorosos, além de ser útil para dimensionar o impacto das intervenções.

Além da aplicabilidade demonstrada na predição do risco de complicações associadas a cirurgias cardíacas e hepáticas entre outras, a dosagem do lactato também se mostrou útil no manejo da condição de sepse. Na sepse, patógenos e seus antígenos estimulam mediadores pró e antiinflamatórios e marcadores imunológicos que caracterizam a defesa do hospedeiro e orquestram o recrutamento de leucócitos

para o local da infecção. Diferentes biomarcadores imunológicos e metabólicos foram estudados em relação a valores diagnósticos e prognósticos. Estudos recentes forneceram provas de que biomarcadores específicos melhoram a capacidade médica para orientar o reconhecimento precoce da sepse, avaliar sua gravidade e auxiliar na tomada de decisões terapêuticas. Neste sentido, a dosagem de lactato tem sido utilizada para a estratificação de risco e orientação de fluidoterapia. Em estudos de intervenção, seu valor foi demonstrado quando integrado a protocolos clínicos (SCHUETZ et al. 2014).

Na literatura consultada, não encontramos dados específicos sobre a repercussão dos procedimentos de CC-QIPH na variação dos níveis séricos de lactato ou sobre seu valor na predição do risco de complicações pós-operatórias. Em nosso estudo, observamos uma ascensão aguda da média dos valores entre os momentos pré-perfusão peritoneal e o momento pós-perfusão, com posterior declínio sucessivo no período pós-operatório, sem, no entanto, atingir níveis normais no período avaliado até o terceiro dia de pós-operatório. Acreditamos que o aumento dos valores de lactato secundários à QIPH seja fruto da associação do trauma cirúrgico já ocorrido, da inflamação desencadeada e da piora da perfusão tecidual, com conseqüente aumento do metabolismo anaeróbico. Somam-se ao estresse cirúrgico os efeitos da quimioterapia e da hipertermia. Além dessas considerações, é importante destacar que a maior parte dos procedimentos de CC-QIPH em nossa série foram feitos utilizando-se como solução carreadora do quimioterápico soluções de diálise peritoneal glicosada a 1,5%, que contém cerca de 40 a 45 mEq/ L de lactato de sódio em sua composição. Assim, observa-se pelo desenho da curva que, em média, há um aumento significativo nos valores nas dosagens de lactato após a realização da fase

de QIPH, porém observamos diferença significativa nos valores médios entre pacientes que apresentaram complicações maiores ou óbitos e os demais, particularmente no primeiro pós-operatório (26,04 vs. 21,24; $p=0,002$). Uma possível interpretação para este fato é o retorno a níveis não tão elevados nos pacientes em que o aumento foi mais secundário à absorção do lactato contido na solução carreadora do quimioterápico e menos devido à resposta inflamatória. Independentemente da razão, a dosagem de lactato se mostrou útil na diferenciação de grupos de risco para complicações pós-operatórias quando avaliada no primeiro dia de pós-operatório após CC-QIPH, sendo 26 mmol/L a média dos valores para o grupo que evoluiu com complicações maiores ou óbito.

A proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda amplamente utilizada na prática clínica, rapidamente sintetizada nos hepatócitos após a infecção, lesão ou trauma (BLACK et al. 2004). Seus valores são fortemente influenciados pelo grau do trauma cirúrgico e começam a ascender 6 horas após o insulto, com pico após 48 horas (PEPYS e HIRSCHFIELD 2003; RAMANATHAN et al. 2013, BARBIC et al. 2013). Já foi previamente demonstrado que concentrações crescentes de PCR auxiliam na detecção de sepse ou disfunção de órgãos, enquanto uma rápida diminuição é entendida como um dos primeiros marcadores de melhora clínica (POVOA et al. 2006). A PCR tem sido reconhecida como um bom marcador de inflamação sistêmica e uma ferramenta clínica valiosa no manejo de infecções graves (LOBO et al. 2003). Mais importante que seu nível máximo, parece ser o aspecto evolutivo das dosagens laboratoriais, uma vez que os valores podem ser influenciados pela variação genética nos genes responsáveis por sua síntese (MÖLKÄNEN et al. 2010). MÖLKÄNEN et al. (2016) avaliaram as concentrações

de PCR em diferentes momentos do tratamento de infecções profundas causadas por *Staphylococcus aureus*, com o objetivo de identificar os pacientes com maior risco de complicações. Os autores acompanharam, prospectivamente, 430 pacientes para avaliar a correlação entre os níveis de PCR (dia da hemocultura positiva e dias 4, 7 e 14 subsequentes) e o desfecho de complicações. Os pacientes que faleceram puderam ser distinguidos dos sobreviventes através de valores de PCR em diferentes momentos: dia 4 após a hemocultura positiva, por níveis de PCR > 103 mg/L (sensibilidade de 77%, especificidade de 55%; RH de 3,5 – 95% [IC] 1,2-10,3; $p=0,024$) e dia 14, por níveis de PCR > 61 mg/L (sensibilidade de 82%, especificidade de 80%; RH de 3,6 – 95% [IC] 1,1-10,3; $p<0,039$). Os valores-limite para a infecção profunda na análise ajustada foram no dia da hemocultura positiva, com PCR > 108 mg/L (sensibilidade de 77%, especificidade de 60%; RH de 2,6, 95% [IC] 1,3-4,9; $p=0,005$) e no dia 14 subsequente, com PCR > 22 mg/L (sensibilidade de 59%, especificidade de 68%; HR de 3,9 – 95% [IC] 1,6-9,5; $p=0,003$). Os autores concluíram que os níveis de PCR têm potencial para a identificação precoce de pacientes com maior risco de morte e infecções profundas por *Staphylococcus aureus*.

Além da importância no manejo de infecções sistêmicas, a PCR tem sido utilizada na monitorização de complicações pós-operatórias. Em 2011, WARSCHKOW et al. publicaram uma análise retrospectiva investigando a acurácia diagnóstica de PCR e contagem de leucócitos na previsão de complicações inflamatórias após cirurgia colorretal aberta. Dados clínicos, medidas de PCR e contagem de leucócitos, rotineiramente colhidos até o 5º dia de pós-operatório, estavam disponíveis para 1187 pacientes. Complicações inflamatórias ocorreram em

29,2% e fístulas anastomóticas em 8% dos casos. O nível de PCR no 4º dia de pós-operatório foi o método com maior acurácia para a detecção precoce de complicações inflamatórias (AUC 0,76; 95% [IC] 0,71-0,81), com ponto de corte em 123 mg/L (sensibilidade 0,66, 95% [IC] 0,56-0,74; especificidade 0,77, 95% [IC] 0,71-0,82). A acurácia da contagem de leucócitos para detecção de complicações foi significativamente menor quando comparada ao PCR. Assim como em outros estudos, os autores concluíram que a PCR é um bom marcador para detecção precoce de complicações após cirurgia colorretal. O mesmo tipo de observação foi relatado quanto à capacidade de detecção de complicações infecciosas após gastrectomia vertical laparoscópica, com superioridade da PCR em relação à contagem de leucócitos e neutrófilos, em diferentes momentos do pós-operatório, para a detecção precoce de fístulas e abscessos (ALBANOPOULOS et al. 2013).

ORTEGA-DEBALLON et al. (2010) conduziram estudo prospectivo observacional em 133 pacientes submetidos a cirurgia colorretal eletiva, incluindo parâmetros clínicos e laboratoriais (PCR e contagem de leucócitos) como preditores precoces de fístulas anastomóticas. As taxas de mortalidade e fístulas foram de 4,5% e 15,5%, respectivamente. Os valores de PCR no 2º e 4º dias de pós-operatório foram considerados bons preditores de fístula anastomótica (AUCs 0,715 e 0,845, respectivamente) e de sepse pós-operatória (AUCs 0,804 e 0,787, respectivamente). Um ponto de corte de 125 mg/L no nível de PCR no 4º dia de pós-operatório gerou uma sensibilidade de 81,8% e um valor preditivo negativo de 95,8% para a detecção de fístulas. Os autores passaram a recomendar que pacientes com valores de PCR > 125 mg/L no 4º dia de pós-operatório não deveriam receber alta precoce. Resultados semelhantes foram reportados por PLATT et al. (2012) em estudo prospectivo de 454

pacientes submetidos a cirurgia por câncer colorretal (23% de complicações infecciosas), onde valores de PCR > 175 mg/L no 3º dia de pós-operatório estiveram associados ao aumento do tempo de internação hospitalar, mortalidade pós-operatória (30 dias) e mortalidade em 12 meses. Na mesma linha de raciocínio, SCEPANOVIC et al. (2013), analisando 156 pacientes submetidos a cirurgias abdominais, observaram que no grupo de pacientes com fístula anastomótica (9,6%), as dosagens de PCR mantiveram-se sistematicamente elevadas até o 7º dia de pós-operatório. Um ponto de corte de 135 mg/L no 3º dia de pós-operatório permitiu uma sensibilidade de 73% e especificidade de 73%, com valor preditivo negativo de 95,4% para detecção de fístula anastomótica. Foi sugerido que valores de PCR < 135 mg/L no 3º dia de pós-operatório poderiam contribuir para segurança na alta hospitalar precoce. Ao contrário, valores > 135 mg/L deveriam atentar para a possibilidade de complicações e orientar quanto à necessidade de permanência hospitalar para investigação de complicações infecciosas. NASON et al. (2014) apresentaram resultados semelhantes na avaliação de 169 pacientes submetidos a cirurgia colorretal laparoscópica eletiva. Dosagens de PCR foram feitas diariamente até a alta e complicações infecciosas foram monitorizadas. Um total de 169 pacientes foram avaliados e 12,4% apresentaram complicações infecciosas, com 3,6% de fístula anastomótica. Observou-se diferença significativa nos níveis de PCR entre os pacientes que desenvolveram complicações infecciosas e os demais no 3º e 5º dias de pós-operatório. Os autores também demonstraram diferença significativa entre os níveis de PCR quando comparados os valores do pré-operatório com os do 3º e 5º dias de pós-operatório. Valor de PCR elevado a partir do 3º dia de pós-operatório (>148 mg/L) foi considerado preditor de complicações infecciosas (OR 1.012, P

<0,001) com sensibilidade de 86% e especificidade de 77%, respectivamente, devendo ser considerada uma ferramenta útil em protocolos envolvidos com a possibilidade de alta precoce.

SINGH et al. (2014), em revisão sistemática e metanálise sobre o papel da PCR como marcador precoce de fístula anastomótica após cirurgia colorretal, incluindo um total de 2483 pacientes (prevalência de fístula de 9,6%, com diagnóstico clínico entre o 6º e o 9º dias de pós-operatório), demonstraram que os níveis de PCR no 3º, 4º e 5º dias de pós-operatório apresentaram acurácia diagnóstica com AUCs de 0,81 (95% [IC] 0,75 a 0,86); 0,80 (0,74 a 0,86) e 0,80 (0,73 a 0,87), respectivamente. Os valores de corte obtidos para PCR foram 172 mg/L no 3º dia de pós-operatório, 124 mg/L no 4º dia de pós-operatório e 144 mg/L no 5º dia de pós-operatório, correspondendo a um valor preditivo negativo de 97%, com baixo valor preditivo positivo nos 3 momentos (entre 21% e 23%).

A avaliação dos estudos citados nos permite concluir que a PCR é um teste de elevado valor preditivo negativo, útil para o diagnóstico precoce de fístula anastomótica após cirurgia colorretal. Em nosso estudo de CC-QIPH, 14 pacientes apresentaram fístulas anastomóticas em uma casuística onde se realizou algum tipo de anastomose digestiva em 46,7% dos procedimentos. Não avaliamos de forma individualizada a correlação entre os níveis de PCR e a ocorrência de fístulas, sendo essa uma possível ideia para estudos futuros em procedimentos de CC-QIPH.

ZHANG et al. (2016) estudaram o valor preditivo da contagem de leucócitos e do PCR na detecção precoce de complicações infecciosas após gastrectomias vídeo-assistidas. Vinte e nove de 278 pacientes (10,4%) desenvolveram complicações maiores. A concentração de PCR no 3º dia de pós-operatório e a

contagem de leucócitos no 7º dia de pós-operatório foram as medidas com melhor acurácia diagnóstica para complicações maiores, com AUCs 0,86 (95% [IC] 0,79-0,92] e 0,68 (95% [IC] 0,56-0,79), respectivamente. Um valor de corte ideal de 172 mg/L foi identificado para PCR, produzindo uma sensibilidade de 0,79 (95% [IC] 0,60-0,92) e especificidade de 0,74 (95% [IC] 0,68-0,80). Na análise multivariada, concentrações de PCR no 3º dia de pós-operatório ≥ 172 mg/L, ECOG ≥ 1 , presença de comorbidades no pré-operatório e duração do procedimento > 240 minutos foram identificados como fatores de risco independentes para complicações maiores.

Também após cirurgia pancreática o valor das dosagens de PCR como marcadores de resposta inflamatória foi investigado. GIARDINO et al. (2016) avaliaram de forma prospectiva o papel da PCR e da procalcitonina (PCT) como marcadores capazes de auxiliar na identificação precoce de pacientes com risco de complicações em 84 pacientes submetidos a duodenopancreatectomia (73,8% por adenocarcinoma). Os níveis de PCR e procalcitonina foram maiores nos primeiros 5 dias de pós-operatório no grupo de pacientes que desenvolveu complicações, sendo ainda mais elevados no grupo de pacientes com complicações maiores e fístula pancreática. Concentrações de PCR > 84 mg/L no 1º dia de pós-operatório (AUC 0,77) e > 127 mg/L no 3º dia de pós-operatório (AUC 0,79) foram associadas a maior risco de complicações gerais (OR 6,86 e 9,0, respectivamente). Os valores de procalcitonina também diferenciaram os grupos, com PCT $> 0,7$ mg/dl no 1º dia de pós-operatório (AUC 0,67) associada ao maior risco de complicação pós-operatória (OR 3,33). Valores de PCR > 92 mg/L (0,72 AUC) e de PCT $> 0,4$ mg/dl (0,70 AUC) no 1º dia de pós-operatório foram associados ao maior risco de fístula pancreática (OR 5,63 e 5,62, respectivamente). ANGIOLINI et al. (2016) avaliaram

prospectivamente 251 pacientes consecutivos submetidos a duodenopancreatectomia. No primeiro conjunto de pacientes consecutivos ($n = 150$), os níveis de PCR foram analisados do 1º ao 7º dia de pós-operatório e então validados nos 101 casos subsequentes quanto à precisão do diagnóstico. Na análise multivariada, Índice de Massa Corpórea (IMC) elevado e prótese biliar pré-operatória foram fatores independentes associados ao risco de infecção cirúrgica. Níveis de PCR auxiliaram na previsão do curso de infecção, com PCR $> 17,27$ mg/dl no 3º dia de pós-operatório (78% sensibilidade, especificidade de 79%) e de 14,72 mg/dl no 4º dia de pós-operatório (87% sensibilidade, especificidade de 82%) com acurácia de 78,2 e 80,2%, respectivamente.

Poucos são os estudos referentes a marcadores inflamatórios e metabólicos em procedimentos de CC-QIPH. MEDINA FERNANDEZ et al. (2015), em estudo retrospectivo envolvendo 122 pacientes com disseminação peritoneal de origem ovariana submetidas a quimioterapia neoadjuvante seguida de CC-QIPH, monitorizaram marcadores inflamatórios (PCR, Taxa Neutrófilo-linfócito, Taxa Plaqueta-linfócito, e tempo de protrombina) com a finalidade de detecção de complicações. A taxa de morbidade foi de 41,8%, com 9,8% de complicações maiores. Apenas a PCR e a TNL foram variáveis úteis na monitorização pós-operatória quanto ao risco de complicações. Assim como em nosso estudo, as recentes publicações citadas demonstram a tendência atual de associar dados clínicos e laboratoriais nos modelos utilizados para predição do risco de complicações associadas à cirurgias de grande porte, incluindo a PCR como marcador de resposta inflamatória útil nesse contexto. Em nossa série, a análise da curva de valores médios de PCR demonstra uma ascensão progressiva desde a admissão na UTI até o 3º dia

de pós-operatório, momento no qual observamos diferença estatística significativa entre os pacientes com complicações maiores ou óbito e o grupo sem complicações ou complicações menores (15,95 mg/dl vs. 10,78 mg/dl; $p=0,004$).

O outro grupo de marcadores avaliados em nosso estudo quanto à capacidade de diferenciar grupos de risco para complicações pós-operatórias em procedimentos de CC-QIPH foram chamados de marcadores “metabólicos”. Na prática, as variáveis estudadas refletem alterações em parâmetros de equilíbrio ácido-base e alterações de coagulograma medidas pelo RNI. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas para as variáveis pH, Bicarbonato, Excesso de bases ou RNI entre os pacientes sem complicações ou com complicações menores e os pacientes com complicações maiores ou óbito. No entanto, um dos nossos objetivos secundários era determinar um perfil evolutivo dessas variáveis em relação ao trauma gerado pela citorredução, e qual seria o impacto da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Nesse sentido, observamos que as médias dos valores de pH decrescem de valores normais no momento pré-perfusão peritoneal, para níveis de acidose metabólica instalada ao término da perfusão, até retornar a níveis correspondentes à faixa de normalidade no período pós-operatório, mediante cuidados de medicina intensiva. Da mesma forma, os valores de Bicarbonato e Excesso de bases seguem o mesmo padrão evolutivo, confirmando a acidose metabólica desencadeada pela fase de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica em um momento onde, normalmente, o tempo cirúrgico decorrido já foi prolongado. O mecanismo responsável pela acidose metabólica precisa ser melhor estudado em relação aos procedimentos de CC-QIPH. Provavelmente, uma associação de fatores deve contribuir para o acontecimento: hipoperfusão tecidual, uso de drogas, perda sangüínea com conseqüente necessidade

de transfusão de hemoderivados, consumo de fatores de coagulação e tipo de reposição volêmica, entre outros fatores que possam interferir na condição hemodinâmica. Em uma série retrospectiva de 78 pacientes consecutivos submetidos a CC-QIPH em um hospital universitário onde 51% dos pacientes necessitaram de transfusão sangüínea, SCHMIDT et al. (2008) demonstraram que durante a fase de QIPH a pressão das vias aéreas e a pressão venosa central aumentam como consequência do aumento da pressão abdominal na técnica fechada de perfusão, levando a queda na taxa de oxigenação. Como consequência, há aumento da temperatura corpórea, da frequência cardíaca, dos níveis de dióxido de carbono expirado e dos níveis de lactato arterial, determinando acidose metabólica. Do ponto de vista hemodinâmico, RANKOVIC et al. (2007) investigaram as alterações de funções cardíacas em combinação com o débito urinário durante procedimentos de CC-QIPH em 60 pacientes. Demonstraram um aumento da frequência cardíaca e do débito cardíaco, bem como a diminuição da resistência vascular sistêmica associada a um aumento da temperatura corporal e diminuição do volume circulante efetivo, com consequente diminuição de fluxo urinário à medida que a QIPH prossegue. Os autores sugerem que essa fase do procedimento induz um estado circulatório hiperdinâmico que exige administração mais vigorosa de fluidos por via intravenosa, afim de evitar as consequências do aumento da pressão intra-abdominal. O controle adequado da pressão arterial, do volume de diurese e da reposição de fluidos, titulada pelo débito urinário, permite alcançar a estabilidade cardiológica necessária. O descompasso, nesse sentido, pode levar a alterações metabólicas com consequente distúrbios hemodinâmicos e de equilíbrio ácido-base.

Frente a essas considerações, acreditamos que em um estudo prospectivo sobre alterações laboratoriais secundárias ao procedimento de CC-QIPH outras variáveis laboratoriais e clínicas devem ser incluídas, a fim de permitir um melhor entendimento do fenômeno de acidose metabólica e dos mecanismos compensatórios, permitindo que intervenções pró-ativas possam ser antecipadas para evitar distúrbios deletérios.

Distúrbios de coagulação têm sido relatados em procedimentos de CC-QIPH. Além do risco de sangramento intra-operatório, a segurança dos procedimentos anestésicos que associam anestesia epidural tem sido avaliada. Com o objetivo de avaliar as flutuações de parâmetros de coagulação e a segurança da anestesia epidural, KORAKIANITIS et al. (2015) investigaram, através de estudo prospectivo, as alterações de hemograma, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial (TTPA), RNI, fibrinogênio, dímero-D e expressão do receptor de plaquetas Gp IIb/IIIa, em 51 pacientes consecutivos, submetidos a CC-QIPH. Houve diminuição significativa da contagem média de plaquetas e dos níveis de fibrinogênio, aumento significativo dos níveis de dímero-D, de TTPA e do RNI, sem alterações na expressão dos receptores de plaquetas. Ainda que todos os parâmetros analisados tenham apresentado flutuações significativas, permaneceram em níveis que permitiram a analgesia epidural peri-operatória com segurança, sem ocorrência de complicações relacionadas. É importante ressaltar, no entanto, que corrigir as alterações observadas durante o procedimento é fundamental para a minimização de potenciais complicações.

OWUSU-AGYEMANG et al. (2014) também demonstraram que com monitorização hematológica e atenção especial para esterilidade, a analgesia epidural

pode ser fornecida de forma segura a pacientes submetidos a CC-QIPH e sugeriram que o início precoce de infusões peridurais contínuas durante a cirurgia poderia levar a uma menor perda de sangue e administração de fluidos no intra-operatório. Em nossa série, iniciada em março de 2001, pela indisponibilidade de dados de segurança na época para anestesia epidural, todos os pacientes receberam anestesia geral exclusiva. Como relatado por KORAKIANITIS et al. (2015), também observamos alargamento do RNI, partindo de níveis médios no pré-operatório de 1,05 e alcançando níveis acima dos valores normais (0,9 a 1,1) mesmo antes da etapa de perfusão (média 1,27), atingindo valores mais altos a partir da realização de QIPH, onde a média dos valores chegou a 1,4, declinando para 1,34 na admissão na UTI e 1º dia de pós-operatório e tendendo a se aproximar de níveis normais no 3º dia de pós-operatório (média de 1,17). Essa informação nos parece relevante para a tomada de decisão quanto ao momento de início da profilaxia farmacológica anti-embólica. Aparentemente, adquire-se segurança para prevenção farmacológica a partir do 3º dia de pós-operatório, momento no qual o coagulograma deve ser checado. Ainda que o RNI não tenha sido estatisticamente diferente entre os grupos em relação à categoria de complicações, no momento pós-perfusão a mediana de RNI para o grupo de pacientes com complicações maiores ou óbito e para o grupo sem complicações ou com complicações menores foram, respectivamente, 1,47 e 1,40. No entanto, os valores de RNI estavam disponíveis para apenas 33 dos 58 pacientes (57%) pertencentes ao grupo de complicações maiores, o que pode ter prejudicado a análise. Não encontramos dados disponíveis sobre a ocorrência de coagulopatia no período pós-operatório para análise comparativa.

Parece haver uma tendência ao aumento de sangramento por razões ainda desconhecidas. Talvez exista correlação com a perda sangüínea e perda de albumina associada à reposição maciça de fluidos e fatores relacionados à própria QIPH. Normalmente, a análise laboratorial revela distúrbios de coagulação com aumento dos valores de RNI e TTPA, queda do fibrinogênio e da contagem global de plaquetas. Além disso, os distúrbios de coagulação podem ser conseqüentes à queda dos níveis de fatores de coagulação que não são comumente mensurados nos testes convencionais como, por exemplo, fator XIII (SCHMIDT et al. 2008). Em nosso estudo, não houve diferença estatística em relação aos valores médios de RNI entre os grupos com complicações maiores ou óbito e o grupo sem complicações ou complicações menores nos diferentes momentos avaliados.

Muito tem se falado sobre a importância do tromboelastograma para monitorização dos distúrbios de coagulação em procedimentos cirúrgicos de grande porte. FALCON ARANÃ et al. (2015) investigaram, em estudo prospectivo longitudinal, o impacto na hemostasia de cada etapa do procedimento de CC-QIPH em 41 mulheres através de tromboelastometria (“Rotem”), dosagem de fibrinogênio e contagem de plaquetas, avaliando também a relação das alterações com a necessidade de transfusão. Através do tromboelastograma, foram verificados o tempo de coagulação, o tempo de formação do coágulo, a máxima firmeza do coágulo e o ângulo alfa (testes EXTEM, INTEM, FIBTEM) formado antes do procedimento, após a citorredução e após a QIPH. Observou-se uma redução do valor de hemoglobina de 11.4 ± 1.5 g / dl para 10.6 ± 1.6 g / dl, uma redução do nível de fibrinogênio sérico de 269 ± 69 mg / dl para 230 ± 48 mg / dl ($p < 0,01$) e um declínio da máxima formação de coágulo de 20 ± 10 para 16 ± 8 mm ($p < 0,01$), no teste

FIBTEM. Neste estudo, a fase de QIPH não determinou prejuízo na hemostasia. Acreditamos que a utilização de tromboelastograma em procedimentos de CC-QIPH deve contribuir para o manejo intra-operatório mais seguro e correção precoce de eventuais distúrbios de coagulação durante o procedimento. Não dispusemos de tal metodologia em nosso serviço durante o período analisado.

Nosso objetivo principal foi investigar a associação entre os marcadores inflamatórios e metabólicos selecionados e o risco de complicações pós-operatórias e, em paralelo, descrever o perfil das alterações decorrentes do trauma cirúrgico e da quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Uma das limitações de nosso estudo, em função do caráter retrospectivo, foi a falta de dados laboratoriais para compor a amostra de maneira uniforme, disponíveis apenas para parte dos pacientes nos diferentes momentos analisados. Os resultados, no entanto, apontam para a importância de alguns marcadores como variáveis potencialmente capazes de auxiliar na detecção precoce de complicações maiores em pacientes submetidos a procedimentos de CC-QIPH, nos levando a pensar na estruturação de estudo prospectivo para comprovação dos achados, determinação de pontos de corte e determinação da capacidade de predição do risco através de curvas ROC, o que, mais tarde, poderia ser incorporado em nomogramas e utilizados como ferramentas de aplicação prática. Ainda que os marcadores metabólicos não tenham diferenciado grupos de risco quanto à gravidade das complicações, a evolução laboratorial nos permitiu um melhor entendimento dos fenômenos relacionados ao trauma gerado pelas etapas de citorredução e de QIPH, em parte, de maneira independente. Uma vez mais, a análise retrospectiva prejudicou a interpretação pela falta de dados completos em todos os momentos. Diante dos achados e das observações de outros

estudos, entendemos que as contagens de leucócitos globais, neutrófilos, linfócitos e plaquetas são parâmetros relevantes, assim como a monitorização dos valores de PCR e lactato e nossa impressão é de que esses marcadores devam ser colhidos de maneira sistematizada no pré-operatório, no intra-operatório (pré e pós-perfusão peritoneal), na admissão na UTI e de forma subsequente até dias de pós-operatório mais tardios para que possamos compreender melhor a evolução laboratorial e utilizar os indicadores como preditores, não só do risco de complicações, mas também de segurança para a alta hospitalar. As variáveis metabólicas também se mostraram importantes, particularmente no intra-operatório e pós-operatório imediato, sendo sua monitorização fundamental para que se possa atuar na correção dos distúrbios de maneira precoce evitando evoluções desfavoráveis. Da mesma forma, a monitorização laboratorial da coagulação nos parece imprescindível, uma vez que alterações são esperadas e, portanto, poderiam ser evitadas adotando-se medidas preemptivas. Nesse sentido, a utilização do tromboelastograma nos parece útil no fornecimento de dados complementares.

Entre os objetivos secundários, além de descrever o perfil das alterações laboratoriais nos marcadores inflamatórios e metabólicos estudados, nos propusemos a descrever as taxas de morbidade e mortalidade, investigar a associação entre variáveis clínicas e o risco de complicações pós-operatórias e atualizar os dados de sobrevida da instituição.

Em nossa série de 240 procedimentos de CC-QIPH, caracterizada por 95% de citorreduções CC0-CC1, 94% de pacientes ASA I ou II, PCI mediano de 11, número de procedimentos de peritonectomia mediano de 5 e duração mediana de procedimento de 9 horas, as taxas de morbidade e mortalidade foram,

respectivamente 62,9% e 2,5%. Complicações menores (Grau I e II) ocorreram em 38,8% dos casos e complicações maiores (Grau III, IV e V) em 24,1%. A mediana de idade foi de 49 anos, 70% dos pacientes eram do sexo feminino, 58% receberam quimioterapia prévia, 95% apresentavam manipulação cirúrgica anterior e 47% necessitaram de algum tipo de anastomose intestinal. A mediana de permanência em UTI foi de 3 dias e a mediana de permanência hospitalar de 12 dias.

Na literatura especializada, as taxas de morbidade e mortalidade variam de 20% a 65% e de 0% a 12%, respectivamente, o que demonstra que os valores de 24,1% e 2,5% estão dentro do esperado (SUGARBAKER et al. 1987; SUGARBAKER 1995; JACQUET e SUGARBAKER 1996; STEPHENS et al. 1999; ELIAS et al. 2001; GLEHEN et al. 2003b; PILATI et al. 2003; GLEHEN et al. 2004; SHEN et al. 2004; VERWAAL et al. 2004; KUSAMURA et al. 2006; SUGARBAKER et al. 2006; SARNAIK et al. 2007; GUSANI et al. 2008; GLEHEN et al. 2010; BAKRIN et al. 2012; FERREIRA 2012). Optamos por criar duas categorias a partir da Escala de Toxicidade do NCI para facilitar a interpretação dos dados quanto a ocorrência de complicações de real impacto clínico. Embora desenvolvida para avaliação da toxicidade associada à quimioterapia, a utilização da escala CTCAE v3.0 permite lidar com as complicações cirúrgicas (VERWAAL et al. 2004). Vale lembrar que alguns aspectos esperados na evolução pós-operatória são considerados eventos adversos em relação à quimioterapia. Por outro lado, as complicações da citorredução não são facilmente graduadas pela dificuldade de distinguí-las da toxicidade causada pela quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Nossa opção foi por utilizar a escala com a finalidade de avaliação da toxicidade

associada ao procedimento como um todo, contemplando tanto o ato cirúrgico como as conseqüências da quimioterapia intraperitoneal e da hipertermia.

Em nossa série, toxicidade hematológica relacionada aos esquemas de quimioterapia intraperitoneal ocorreu em 69 situações (28,7%). As complicações observadas foram anemia (n=43), neutropenia (n=13), pancitopenia (n=7) e plaquetopenia (n=6). Nas diferentes publicações, as taxas de toxicidade hematológica variaram entre 11% e 39%, na maior parte das vezes atribuída à Mitomicina C (SHEN et al. 2004; SUGARBAKER et al. 2006; ELIAS et al. 2007; KUSAMURA et al. 2007; LAMBERT et al. 2009). Quanto às complicações de ordem infecciosa, 92 infecções foram diagnosticadas (38,3%), das quais, 21,7% originadas em focos abdominais, 17,4% de origem respiratória, 15,2% do trato urinário, 7,6% de infecção de ferida operatória, 7,6% com hemocultura positiva, 5,4% relacionadas a cateter central, 3,3% de infecção de partes moles e/ou flebites e 1,1% de endocardite. Em 20,7% observamos febre sem foco infeccioso definido. Na análise multivariada do estudo retrospectivo de CAPONE et al. (2007), o único fator de risco associado a infecções pós-operatórias foi a realização de peritonectomias totais. A taxa de mortalidade foi de 36,4% e 5%, respectivamente entre pacientes com e sem infecções pós-operatórias ($p=0,04$), com mortalidade atribuída de 31,4% no grupos de pacientes com infecção (OR 7,3). O terceiro tipo de complicação pós-operatória mais freqüentemente registrada em nossa casuística foi de ordem gastrointestinal, que na padronização da escala incluiu a incapacidade de tolerar dieta por via enteral. Observamos 9,2% de íleo adinâmico, 5% de náuseas e vômitos e 4,5% de diarreia. Outros tipos de complicações ocorreram em menor freqüência e incluem complicações respiratórias (5,4%), entre estas, 46,2% de derrame pleural com

necessidade de drenagem (n=6), 38,5% de congestão pulmonar (n=5) e 15,4% de atelectasia (n=2); sangramentos (8,7%); complicações cardiovasculares (5,4%); eventrações ou eviscerações (2,5%); complicações urológicas (4,6%); trombose venosa profunda (1,7%) e neurológicas (0,8%).

Em relação a complicações cirúrgicas, em artigo de revisão, GLEHEN et al. (2010), reportaram 9,7% de fistulas digestivas em 1290 procedimentos. Em nossa série, observamos 19 casos de fistulas em 240 procedimentos (7,9%), sendo 14 casos de fistulas intestinais e 5 casos de fistulas gástricas e/ou bileopancreáticas. Na série de CASADO-ADAM et al. (2011) (n=147, origem apendicular e colorretal) complicações gastrointestinais graus I – IV ocorreram em 17% dos casos. Na análise multivariada, apenas o ICP > 30 foi considerado fator de risco independente para complicações gastrointestinais.

Entre os 6 pacientes que evoluíram para óbito, 2 eram ASA III, 4 apresentavam elevado valor na estimativa de risco pela escalas POSSUM morbidade e POSSUM mortalidade, elevados valores de ICP (21 a 39) e foram submetidos a citorreduções CC0/CC1 às custas de numerosos procedimentos de peritonectomia (9 a 12). Os outros 2 pacientes evoluíram com complicações graves de ordem hematológica, com pancitopenia, sendo um associado a choque séptico de foco abdominal secundário a perfuração intestinal. Nos 6 casos houve realização de anastomoses intestinais, em cirurgias com tempo operatório prolongado (12 a 18 horas), em que os pacientes foram politransfundidos (4 a 12 unidades de concentrado de hemácias).

Para investigação da associação entre variáveis clínicas e o risco de complicações pós-operatórias, utilizamos inicialmente a análise de comparação entre

as médias. No grupo de pacientes que evoluiu com complicações maiores ou óbitos, os valores médios foram estatisticamente superiores em relação às seguintes variáveis: número de procedimentos de peritonectomia (7,0 vs. 5,6; $p<0,001$), Índice de Câncer Peritoneal (15,2 vs. 10,4; $p<0,001$), duração do procedimento (11,1 vs. 8,9; $p<0,001$), volume de transfusão de hemácias (2,4 vs. 1,3; $p=0,008$), volume de cristalóide infundido (12,9 vs. 10,4) e pontuação nas Escalas POSSUM-morbidade (84,9 vs. 78,3; $p<0,001$) e POSSUM-mortalidade (14,0 vs. 10,5; $p=0,014$). Entre as variáveis categóricas, incluindo as categorias criadas com pontos de corte através de curvas ROC para variáveis contínuas, as variáveis que diferenciaram grupos de risco foram: número de procedimentos de peritonectomia (<5 vs. ≥ 5 ; $p=0,001$; AUC=0,625; S=74,1; E=40,1); Índice de Câncer Peritoneal (<10 vs. ≥ 10 ; $p=0,002$; AUC=0,659; S=72,4; E=50,5), duração do procedimento ($\leq 8,55$ h vs. $>8,55$ h; $p=0,001$; AUC=0,714; S=74,1; E=51,6), volume de transfusão de concentrado de hemácias ($\leq 1,0$ U vs $>1,0$ U; $p=0,013$; AUC=0,616; S=51,7; E=66,5), volume de cristalóide infundido ($\leq 10,75$ L vs. $>10,75$ L; $p<0,0001$; AUC=0,682; S=74,1; E=62,2) e valores nas Escalas POSSUM-morbidade ($\leq 80,625\%$ vs. $>80,625\%$; $p=0,003$; AUC=0,644; S=77,6; E=44,8) e POSSUM-mortalidade ($\leq 7,205\%$ vs $>7,205\%$; $p=0,005$; AUC=0,622; S=77,6; E=43,1), além da realização de anastomose (sim vs. não; $p=0,001$) e reposição de hemocomponentes (sim vs. não; $p=0,001$). De forma geral, apesar dos níveis de corte definidos pelas curvas ROC terem diferenciado os grupos em relação ao risco de complicações, os valores de AUC não foram elevados, colocando sob questionamento a capacidade dos modelos de prever o risco. Os valores de sensibilidade (S) variaram entre 51,7% e 77,6% e os valores de especificidade (E) entre 41,1% e 65,5%.

Na análise multivariada a partir de modelos de regressão logística múltipla com as variáveis independentes na forma original, foi possível observar que a duração do procedimento foi a única variável que influenciou a gravidade das complicações pós-operatórias, com OR 1,309 [95% [IC] 1,168–1,466; $p<0,0001$] para cada hora de procedimento. Em estudos prévios, já havíamos observado que a duração do procedimento estava associada ao aumento do risco de complicações maiores (FERREIRA et al. 2005; LIMA 2011; FERREIRA 2012). Outros autores também identificaram a duração do procedimento como variável relacionada às taxas de morbidade e mortalidade pós-operatória (JACQUET e SUGARBAKER 1996). Na série de SAXENA et al. (2009), duração ≥ 9 horas esteve associada a aumento do risco de complicações maiores, semelhante ao ponto de corte identificado no presente estudo ($>8,55$ horas). Em cirurgias longas, o impacto da perfusão com quimioterapia intraperitoneal hipertérmica torna-se mais relevante por associar a toxicidade da perfusão peritoneal à uma situação de alteração de parâmetros clínicos e laboratoriais, contribuindo para o risco de complicações (SHIDO et al. 2000; VERWAAL et al. 2003).

Na análise multivariada, após a categorização das variáveis quantitativas com cálculos obtidos a partir de modelos de regressão logística múltipla, as variáveis independentes associadas ao risco de complicações maiores pós-operatórias: presença de anastomose intestinal (OR 2,243; 95%[IC] 1,163 – 4,325; $p=0,016$) e o volume de cristalóide infundido maior que 10,75 L (OR 3,768; 95%[IC] 1,910 – 7,434; $p<0,0001$) foram consideradas variáveis independentes relacionadas.

A morbidade associada ao risco de fístulas anastomóticas gastrointestinais já foi avaliada em procedimentos de CC-QIPH. A incidência de fístula varia de 3,3% a

17,6% em diferentes publicações (GLEHEN et al. 2004; VERWAAL et al. 2004; CAVALIERE et al. 2006). Na série de VERWAAL et al. (2004), complicações maiores ocorreram mais freqüentemente em pacientes com três ou mais anastomoses ($p= 0,018$). No estudo de DESANTIS et al. (2015), em 401 procedimentos CC-QIPH, a realização de mais de uma anastomose gastrointestinal foi considerada variável independente associada a risco de complicações maiores (análise multivariada). Em nossa série, a realização de anastomose foi necessária em 112 procedimentos (46,7%), com 14 casos de fístula intestinal (12,5%) e 5 casos de fístulas gástricas e/ou bílio-pancreáticas (4,5%), valores condizentes com os referidos em outras séries.

A outra variável de valor prognóstico independente quanto à associação com o risco de complicações maiores encontrada foi o volume de cristalóide infundido no trans-operatório. A manutenção da euvolemia durante procedimentos de citorredução com quimioterapia hipertérmica é de extrema importância para se evitar alterações fisiológicas graves. No começo de nossa experiência acreditava-se que os pacientes deveriam receber reposição volêmica em quantidades superiores às habitualmente preconizadas, pois se imaginava que a perda volêmica decorrente do extenso trauma cirúrgico e da longa duração do procedimento com a cavidade abdominal aberta seria superior àquelas observadas em outros procedimentos cirúrgicos abdominais. Havia ainda a preocupação em se manter o paciente em regime de hiper-hidratação, particularmente na fase pré-perfusão intraperitoneal hipertérmica, pela possibilidade de nefrotoxicidade das drogas utilizadas e conseqüente queda do ritmo de diurese. Com a experiência adquirida, os conceitos sobre reposição volêmica intra-operatória se modificaram. Entendemos que a reposição exagerada de soluções cristalóides está

associada à maior risco de sobrecarga volêmica com possível comprometimento cardiovascular e piora do padrão ventilatório. Em contrapartida, restrições volêmicas podem acarretar instabilidade hemodinâmica e aparecimento de acidose metabólica e insuficiência renal. Diante disso, entendemos que a reposição volêmica de soluções cristalóides deve ser criteriosa, sem volumes excessivos ou restrições exageradas, e deve ser realizada segundo parâmetros clínicos e laboratoriais. A prioridade envolve a manutenção da pressão arterial média e o débito cardíaco com adequada reposição de fluidos cristalóides, colóides e hemoderivados de maneira equilibrada, freqüentemente associada a fármacos vasoativos, para garantir adequada perfusão tecidual e a manutenção da função dos diferentes órgãos e sistemas, sempre guiados por monitorização cardiovascular invasiva e não-invasiva.

Em nossa série, para uma mediana de 9 horas de duração dos 240 procedimentos analisados, a mediana de volume de soluções cristalóides infundida foi de 10 litros, variando entre 3 e 30 litros. A média de volume de cristalóides no grupo de pacientes que desenvolveu complicações maiores foi 12,9 litros, significativamente superior a do grupo sem complicações ou com complicações menores (10,4 litros). O conhecimento sobre terapia de reposição intra-operatória de volume em procedimentos de CC-QIPH é limitado, porém sabe-se que a escolha de um regime de "liberal" ou "restritivo" de administração de fluidos exerce profundo impacto sobre a morbidade pós-operatória. RAUE et al. (2009) relataram, em estudo observacional, os detalhes sobre reposição volêmica e função cardio-circulatória através de técnica invasiva de termodiluição transtorácica durante o procedimento QIPH em 18 pacientes consecutivos. O estudo mostrou que grandes quantidades de volume (1.240 ml/h; 810- 1.570 ml/h) são administrados para substituir a perda de

fluido e manter uma função circulatória estável, porém sinais de estado hiperdinâmico não foram encontrados. Aparentemente, a QIPH em si não conduz a um aumento do requerimento de fluido, no entanto, estudos prospectivos com populações maiores são necessários para investigar se terapias mais restritivas poderiam contribuir para diminuição da morbidade pós-operatória ou se teriam caráter deletério.

Dentre as variáveis que se mostraram estatisticamente diferentes na análise univariada entre o grupo de pacientes com complicações maiores ou óbito, algumas são relacionadas à extensão da doença ou à extensão do procedimento necessário para se adquirir citorredução CC0-CC1. Observamos aumento do risco de complicações maiores em pacientes submetidos a mais de 5 procedimentos de peritonectomia (63,3% dos casos). Outros estudos também demonstraram que o número de procedimentos de peritonectomia e o comprometimento de 5 ou mais das 13 regiões padronizadas para quantificação da extensão de doença se associam a maiores taxas de morbidade (STEPHENS et al. 1999; VERWAAL et al. 2004). JACQUET e SUGARBAKER (1996), em análise multivariada, demonstraram que o número de procedimentos de peritonectomia e a duração do procedimento foram variáveis relacionadas ao risco de complicações, com uma média de 3,4 procedimentos por paciente e de 10,9 horas de duração do procedimento. Na série de KUSAMURA et al. (2003), a extensão da carcinomatose foi preditora de complicações maiores (OR: 5,3, IC 95%: 1,2 – 24,5). SIMKENS et al. (2015), também demonstraram associação entre a extensão da cirurgia e o risco de complicações (OR 1,2). Classicamente, o ICP foi descrito para mensurar a extensão da doença peritoneal e funcionar como um índice relacionado ao prognóstico. A

dependem do sítio primário de origem da disseminação peritoneal, alguns estudos vêm demonstrado categorias de risco relacionadas ao prognóstico, auxiliando na tomada de decisões. A nosso ver, o cálculo do ICP pode ser útil para estimar o risco de complicações pós-operatórias, pois, assim como o número de procedimentos de peritonectomia, indiretamente reflete a extensão do procedimento necessária para a aquisição citorredução macroscópica completa (FERREIRA 2012). No estudo de SAXENA et al. (2009) uma das variáveis envolvidas no risco de complicações maiores foi $ICP \geq 16$ ($p = 0,020$). O ICP, dividido nas categorias propostas, nos pareceu útil para a predição do risco de complicações por estar relacionado a variáveis que se correlacionam com a magnitude do trauma operatório, no entanto, não deve ser utilizado como variável independente para a tomada de decisões quanto à interrupção ou continuação do procedimento em função do risco de complicações.

Outra variável que diferenciou os grupos quanto ao risco de complicações pós-operatórias em nossa série, na análise univariada, foi o volume de transfusão de concentrado de hemácias. Cirurgias que envolvem ressecções multiviscerais estão associadas à perda sangüínea significativa com valores estimados entre 200ml a 9.000ml. A reposição de hemocomponentes é necessária em aproximadamente metade dos pacientes durante o intra-operatório e em cerca de um terço dos pacientes no pós-operatório (SCHMIDT et al. 2008). A perda sangüínea não está relacionada somente a fatores cirúrgicos, mas também a uma tendência a um aumento de sangramento por razões ainda desconhecidas. Em nosso estudo, a média de transfusão foi de 1,5 unidades (mediana = 1U; 300 – 350 ml). Na comparação entre as médias, os pacientes que apresentaram complicações maiores receberam em média 2,3 U (690 - 805 ml) e o grupo sem complicações ou com complicações menores, em

média 1,3 U (390 - 455 ml). Na literatura, as taxas de hemotransfusão variam de 40% a 80% para procedimentos de citorredução, na maioria com necessidade de mais de 5 unidades de concentrado de hemácias (BUSCH et al. 2003; SHEN et al. 2003; PISO et al. 2004; VAN RUTH et al. 2004; KUSAMURA et al. 2007; YAN et al. 2007; GUSANI et al. 2008; WEBER et al. 2008). Na série de VERWAAL et al. (2003) a mediana de transfusão de concentrado de hemácias foi de 4 litros, relacionando-se à extensão da ressecção. Segundo esses autores, o consumo de fatores de coagulação provavelmente contribuiu para perdas sangüíneas mais significativas, preocupação também relatada por ESQUIVEL et al. (2000). PARSON et al. (2011) analisaram os resultados de 51 procedimentos para o tratamento da disseminação peritoneal de origem ovariana e encontraram que a perda sangüínea esteve diretamente relacionada ao volume de doença tumoral, ressecções extensas e maior duração do procedimento cirúrgico. SAXENA et al. (2009) publicaram estudo com 243 procedimentos de citorredução e quimioterapia intraperitoneal onde 77% deles necessitaram de hemotransfusão intra-operatória, sendo 37% com necessidade de transfusão maciça (≥ 6 unidades). Os fatores significativamente relacionados à necessidade de transfusão maciça foram: tempo cirúrgico > 9 horas, hemoglobina sérica pré-operatória < 125 g/l, data da cirurgia previamente a 2004, Índice de Câncer Peritoneal ≥ 16 , RNI $\geq 1,2$ e número de procedimentos de peritonectomia ≥ 4 . Além disso, demonstraram que a transfusão maciça estaria associada a maior tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva, permanência hospitalar e complicações maiores.

Em estudo prévio do nosso grupo, a classificação na escala ASA foi considerada uma variável de valor prognóstico independente para o risco de

complicações maiores em procedimentos de CC-QIPH (FERREIRA 2012). Pacientes ASA III (10/160) apresentaram risco praticamente 5 vezes maior de complicações graves quando comparados aos classificados como ASA I e II (OR 4,99; 1,12 – 20,47). No estudo atual, com ampliação da casuística de 160 para 240 procedimentos (94,2% ASA I ou II e 5,8% ASA III), os pacientes ASA III não apresentaram risco aumentado de complicações maiores ($p=0,092$), no entanto, 6 de 14 pacientes evoluíram com complicações graves e/ou óbito (42,8%) e entre os ASA I ou II, complicações maiores ocorreram em 52 de 226 (23%). Ainda que não tenha havido diferença estatisticamente significativa, os números sugerem uma tendência para o risco aumentado de complicações maiores em pacientes ASA III, possivelmente não demonstrado estatisticamente em função do pequeno número de pacientes nesse grupo, já que houve uma seleção pré-operatória e muitas vezes procedimentos de alto risco foram contra-indicados em pacientes com problemas clínicos e comorbidades não compensadas.

Também em estudo anterior do grupo, utilizamos a Escala POSSUM para estimar o risco de complicações maiores e óbito em procedimentos de CC-QIPH (LIMA 2011; FERREIRA 2012). Assim como em publicações relacionadas a outros procedimentos cirúrgicos, observamos uma tendência de superestimação do risco, também observada na presente série. No estudo de FERREIRA (2012), a mediana de estimativa do risco de complicações gerais foi de 84,2% e a mediana de estimativa do risco de óbito foi de 10,6%, sendo os valores reais encontrados, respectivamente, 62,9% e 2,5%. A capacidade dos modelos em prever o risco através das escalas POSSUM foi considerada moderada (AUC 0,688 para morbidade e 0,677 para mortalidade). Na série atual, encontramos os valores de “POSSUM-morbidade” com

média de 79,9% e mediana de 82,2% (23% – 99%); e “POSSUM-mortalidade” com média de 11,3% e mediana de 9,2% (1% – 52%). Entre os pacientes que cursaram com complicações maiores a média de “POSSUM-morbidade” e “POSSUM-mortalidade” foi significativamente maior que o grupo de pacientes com complicações menores ou sem complicações (84,9% vs 78,3% para “POSSUM-morbidade e 14,0% vs 10,5% para “POSSUM-mortalidade). Na análise através de curva ROC, duas categorias foram criadas: “POSSUM-morbidade” ($\leq 80,625\%$ e $> 80,625\%$) e “POSSUM-mortalidade” ($\leq 7,205\%$ e $> 7,205\%$). Pacientes com valores da Escala “POSSUM-morbidade” acima de 80,625% e “POSSUM-mortalidade” acima de 7,205% estavam no grupo de complicações maiores. Por contemplarem outras variáveis em sua composição, as escalas POSSUM não foram incluídas nos modelos de análise multivariada.

Outras variáveis analisadas não se mostraram associadas ao risco de complicações em nossa série, como a idade, o gênero, a origem da disseminação peritoneal, a realização de quimioterapia prévia e o histórico de procedimentos cirúrgicos anteriores. Na série de ROVIELLO et al. (2006), a idade foi considerada um fator independente associada à morbidade pós-operatória na análise multivariada, com risco relativo de 1,06 por ano de aumento. GLEHEN et al. (2010), demonstrou que a idade superior a 61 anos foi fator relacionado a diminuição das taxas de sobrevida (análise univariada) e esteve associada a maior risco de complicações pós-operatórias e óbito (análise multivariada). PETERS et al. (2015), avaliando a influência da idade na morbidade pós-operatória de 30 dias numa população de 1085 pacientes submetidos a CC-QIPH, identificou que o risco de óbito e complicações severas aumenta após os 50 anos de idade (0,6% por ano, $p=0,001$). Nesse estudo,

pacientes com idade maior ou igual a 60 anos de idade representaram 35% da amostra e essa faixa etária foi fator independente associado ao risco de óbito e complicações graves (OR 1,6; $p=0,001$) com morbidade de 44% e mortalidade de 3,2%. O real impacto da idade no risco de complicações associadas a procedimentos de CC-QIPH permanece controverso.

Nossos dados revelaram que 57,9% dos pacientes receberam algum tipo de tratamento sistêmico anterior ao procedimento de CC-QIPH. Essa porcentagem reflete dados referentes principalmente aos pacientes com neoplasias de origem colorretal, ovariana e alguns portadores de neoplasia apendicular mais invasiva. Apesar disso, o uso de quimioterapia previamente a cirurgia não esteve relacionada ao risco de complicações maiores. Na programação cirúrgica, respeitou-se o intervalo de segurança entre o último ciclo de quimioterapia endovenosa e a data da operação, adotando-se como parâmetro empírico o intervalo mínimo necessário entre os ciclos de quimioterapia, além da reavaliação clínica e laboratorial que atestassem a recuperação dos efeitos sistêmicos dos esquemas utilizados. Uma porcentagem ainda maior dos pacientes foi submetida a algum tipo de manipulação cirúrgica prévia (94,6%). A manipulação cirúrgica prévia não influenciou o risco de complicações maiores em nosso estudo, no entanto, em outras publicações, aparece como um dos fatores envolvidos no risco de complicações maiores, particularmente a realização de cirurgia prévia extensa (SIMKENS et al. 2015).

Sabe-se que a experiência do centro oncológico é fator relacionado ao risco de complicações pós-operatórias e ao benefício oncológico alcançado (ELIAS et al. 2010b; KUSAMURA et al. 2014). Em diferentes publicações, admite-se que a experiência acumulada se reflete em diminuição nas taxas de morbidade e

mortalidade, com menor tempo de permanência em UTI, diminuição nas taxas de transfusão sanguínea e aumento nas taxas de citorredução completa, com conseqüente ganho de sobrevida (CHUA et al. 2011). Outro aspecto interessante no sentido de se estudar fatores relacionados ao risco de complicações pós-operatórias, são evidências recentes de que complicações pós-operatórias influenciaram no risco de recorrência, com diminuição das taxas de sobrevida (BARATTI et al. 2014; SIMKENS et al. 2014), sendo parte da explicação o atraso no início de terapia sistêmica ou mesmo sua inviabilização (MIRNEZAMI et al. 2011). Porém, admite-se outro mecanismo envolvendo a resposta inflamatória sistêmica a qual estimularia fatores de crescimento tumoral e cascatas pró-inflamatórias (MANTOVANI et al. 2008).

Outro objetivo secundário de nosso estudo foi atualizar os dados de sobrevida do serviço em procedimentos de CC-QIPH. A despeito da controvérsia quanto às indicações, o advento CC-QIPH como estratégia no tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias trouxe, indubitavelmente, melhora nas taxas de sobrevida e até a possibilidade de cura para um grupo seleto de pacientes (GLEHEN et al. 2004; SHEN et al. 2004; VERWAAL et al. 2005; DA SILVA et al. 2006; LEVINE et al. 2007; YAN e MORRIS 2008; AKAISHI et al. 2009; CHUA et al. 2010a; ELIAS et al. 2010a; GLEHEN et al. 2010; CAVALIERE et al. 2011).

As taxas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos para os 96 pacientes portadores de disseminação peritoneal de origem em tumores do apêndice (mediana de PCI = 13; 94% CC0-CC1) foram de 82,1% e 58,9%, respectivamente. Na literatura, as taxas de SG em 5 anos variam de 75% a 97% (WITKAMP et al. 2001a; ELIAS et al. 2003; DERACO et al. 2004; DERACO

et al. 2006a; STEWART et al. 2006; SUGARBAKER 2006; CIOPPA et al. 2008; VAIRA et al. 2009; CHUA et al. 2009b e c; CHUA et al. 2010b; CHUA et al. 2012b).

Para os 20 pacientes portadores de mesotelioma peritoneal (PCI mediano = 10; 95,2% CC0-CC1), as taxas de SG e SLD em 5 anos foram 66,3% e 44,7%, respectivamente. SUGARBAKER et al. (2003) relataram sobrevida mediana de 67 meses em 68 pacientes tratados com esta modalidade terapêutica. Já FELDMAN et al. (2003) apresentaram taxas de sobrevida mediana de 92 meses para 49 pacientes. Séries menores publicadas também relataram resultados favoráveis quanto à sobrevida mediante citorredução completa (MA et al. 1997; PARK et al. 1999; SEBBAG et al. 2000; LOGGIE et al. 2001; COSTAMAGNA et al. 2003; DERACO et al. 2006b). Na série de CHUA et al. (2009a), com 20 pacientes tratados com cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, a mediana de sobrevida global foi de 29,5 meses, com taxas de sobrevida de 1 ano e 3 anos de 78,2% e 46,3%, respectivamente.

Dentre os 51 pacientes com metástases peritoneais de origem colorretal (PCI mediano de 10; 98% CC0-CC1), a taxa de SG em 5 anos foi de 24,5%, com SLD em 5 anos de 14,7%. Os valores de SG mediana e SLD mediana foram respectivamente de 36 e 15 meses. Vários estudos demonstraram que a estratégia de cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica em pacientes selecionados portadores de carcinomatose de origem colorretal é capaz de aumentar as taxas de sobrevida mediana para cerca de 2 anos e que aproximadamente 20% dos pacientes podem atingir taxas de sobrevida de 5 anos (FUJIMURA et al. 1999; SUGARBAKER e CHANG 1999; BEAUJARD et al. 2000; CAVALIERE et al.

2000; LOGGIE et al. 2000; ELIAS et al. 2001; PISO et al. 2001; WITKAMP et al. 2001b). Alguns autores relataram taxas de sobrevida de 3 anos de 23% a 39% em séries exclusivas de pacientes com carcinomatose de origem colorretal (CULLIFORD et al. 2001; ELIAS et al. 2001; WITKAMP et al. 2001b; CAVALIERE et al. 2003; PILATI et al. 2003; CAVALIERE et al. 2006), com taxas de sobrevida mediana de 13 a 32 meses (SUGARBAKER et al. 1996; VERWAAL et al. 2003; GLEHEN et al. 2004; MAHTEME et al. 2004; SHEN et al. 2004) quando comparadas aos resultados do tratamento com quimioterapia sistêmica baseada em Fluorouracil, cujos índices variavam entre 5 e 12 meses (CHU et al. 1989; SADEGHI et al. 2000). ELIAS et al. (2009) , em estudo retrospectivo comparando cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com tratamento sistêmico exclusivo com drogas atuais (incluindo Oxaliplatina, Irinotecano e anticorpos monoclonais), encontraram taxas de sobrevida mediana e sobrevida global de 5 anos de 62,7 meses e 23,9 meses e 51% e 13%, respectivamente. Na série de FRANKO et al. (2010), 67 pacientes tratados com citorredução e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica foram comparados a 38 pacientes tratados com quimioterapia sistêmica quanto às taxas de sobrevida. Os resultados foram estatisticamente diferentes, sendo 34,7 meses para o grupo de cirurgia e quimioterapia intraperitoneal e de 16,8 meses para o grupo de tratamento sistêmico exclusivo.

Para as 61 pacientes com disseminação peritoneal de origem ovariana (ICP mediano = 7; 96,7% CC0-CC1) as taxas de SG e SLD em 5 anos foram 52,3% e 13,3%, respectivamente. Os valores de SG mediana e SLD mediana foram respectivamente de 63 e 19 meses. DERACO et al. (2011), em artigo de revisão,

analisaram os resultados de algumas séries e encontraram taxas de sobrevida mediana de 64 meses (RYU et al. 2004; RASPAGLIESI et al. 2006; RUFIÁN et al. 2006; BAE et al. 2007; COTTE et al. 2007; DI GIORGIO et al. 2008; BEREDER et al. 2009; FAGOTTI et al. 2009; GUARDIOLA et al. 2009; PAVLOV et al. 2009). ROVIELLO et al. (2010), analisaram os dados de 53 pacientes submetidas a CC-QIPH. A taxa de sobrevida em 5 anos foi de 71% para as pacientes submetidas à citorredução completa (CC0) e 44% para citorredução CC1. CHUA et al. (2009d), em uma revisão sistemática envolvendo 19 estudos, encontraram taxas de sobrevida global mediana de 22 meses a 64 meses. BEREDER et al. (2009) avaliaram 246 pacientes e publicaram taxa de sobrevida global mediana de 49 meses, com sobrevida livre de doença de 13 meses.

Como vimos, as taxas de sobrevida observadas em nossa série são condizentes com os índices apresentados nas maiores séries publicadas por centros de referência. Considerando o bom resultado oncológico e taxas de morbidade e mortalidade comparáveis às de grandes centros mundiais, podemos concluir que nosso serviço tem oferecido a alternativa de CC-QIPH com segurança, proporcionando sobrevida a longo prazo em pacientes selecionados.

São poucos os estudos específicos referentes a alterações laboratoriais em marcadores de resposta inflamatória, alterações metabólicas, distúrbios do equilíbrio ácido-base e alterações de coagulação investigados de maneira conjunta em procedimentos de CC-QIPH. Acreditamos que o estudo contribuiu para o melhor entendimento do trauma relacionado ao procedimento operatório e à etapa de utilização de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica confirmando a hipótese de que alterações inflamatórias antecedem a ocorrência de complicações clínicas possibilitando intervenções antecipadas capazes de alterar o desfecho clínico em benefício do paciente.

8 CONCLUSÕES

Em nosso estudo de investigação da associação entre alterações em marcadores metabólicos e de inflamação e a ocorrência de complicações pós-operatórias em pacientes portadores de disseminação peritoneal de neoplasias submetidos à cirurgia citorrredutora associada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, podemos concluir que:

- Existe associação entre alterações em marcadores de inflamação (leucócitos, neutrófilos, Taxa Neutrófilo-linfócito, lactato e PCR) e a ocorrência de complicações pós-operatórias, com valores médios diferentes no período peri-operatório entre pacientes com complicações maiores ou óbitos e pacientes sem complicações ou com complicações menores;
- Marcadores metabólicos e de inflamação apresentam perfil evolutivo intra-operatório e pós-operatório característicos;
- Entre as variáveis clínicas, a duração do procedimento, a realização de anastomoses intestinais e o volume de cristalóide infundido são variáveis independentes associadas ao risco de complicações maiores;
- As taxas de sobrevida observadas em nossa série são condizentes com os índices apresentados nas maiores séries publicadas por centros de referência, proporcionando sobrevida a longo prazo em pacientes selecionados;
- Em pacientes selecionados, taxas de morbidade aceitáveis justificam o benefício oncológico esperado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akaishi E, Teixeira F, Katayama M, Mizumoto N, Costa FP, Buzaid AC, Hoff PM. Peritonectomy for peritoneal carcinomatosis: long-term outcomes from a single Brazilian institution. *World J Surg*. 2009;33:835-9; discussion 840.

Albanopoulos K, Alevizos L, Natoudi M, et al. C-reactive protein, white blood cells, and neutrophils as early predictors of postoperative complications in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Endosc* 2013; 27:864-71.

Almeida AB, Faria G, Moreira H, Pinto-de-Sousa J, Correia-da-Silva P, Maia JC. Elevated serum C-reactive protein as a predictive factor for anastomotic leakage in colorectal surgery. *Int J Surg* 2012; 10:87-91.

Angiolini MR, Gavazzi F, Ridolfi C, et al. Role of C-Reactive Protein Assessment as Early Predictor of Surgical Site Infections Development after Pancreaticoduodenectomy. *Dig Surg*. 2016; 33:267-75.

Badreldin AM, Doerr F, Elsobky S, et al. Mortality prediction after cardiac surgery: blood lactate is indispensable. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 61:708-17.

Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, Ahn WS, Namkoong SE. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel-or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106:193-200.

Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4052-8.

Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Postoperative complications after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy affect long-term outcome of patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a two-center study of 101 patients. **Dis Colon Rectum** 2014; 57:858-68.

Barbic J, Ivic D, Alkhamis T. Kinetics of changes in serum concentrations of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein after elective abdominal surgery. Can it be used to detect postoperative complications? **Coll Antropol** 2013; 37:195-201.

Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, et al. Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. **Cancer** 2000; 88:2512-9.

Bereder JM, Glehen O, Habre J, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients [abstract]. **J Clin Oncol** 2009; 27:5542.

Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. **J Biol Chem** 2004; 279: 48487-90.

Busch MP, Kleinman SH, Nemo GJ. Current and emerging infectious risks of blood transfusions. **JAMA** 2003; 289:959-62.

Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2013; 20:1082-7.

Capone A, Valle M, Proietti F, Federici O, Garofalo A, Petrosillo N. Postoperative Infections in Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Intraoperative Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. **J Surg Oncol** 2007; 96:507-13.

Casado-Adam A, Alderman R, Stuart AO, Chang D, Sugarbaker PH. Gastrointestinal complications in 147 consecutive patients with peritoneal surface malignancy treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Int J Surg Oncology** 2011; 2011:468698.

Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. **J Surg Oncol** 2000; 74:41-4.

Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, et al. Indications for integrated surgical treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: experience of the Italian Society of Locoregional Integrated Therapy in Oncology. **Tumori** 2003; 89:21-3.

Cavaliere F, Valle M, De Simone M, et al. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. **In Vivo** 2006; 20:747-50.

Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: italian multicenter study S.I.T.I.L.O. **Eur J Surg Oncol** 2011; 37:148-54.

Chu DJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal Carcinomatosis in Nongynecologic Malignancy. A Prospective study of prognostic factors. **Cancer** 1989; 63:364-7.

Chua TC, Yan TD, Morris DL. Outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma: the australian experience. **J Surg Oncol** 2009a; 99:109-13.

Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? **Ann Surg** 2009b; 249:900-7.

Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, et al. Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. **Ann Surg Oncol** 2009c; 16:1903-11.

Chua TC, Robertson G, Liaw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. **J Cancer Res Clin Oncol** 2009d; 135:1637-45.

Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2010a;17:1330-6.

Chua TC, Al-Zahrani A, Saxena A, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Secondary cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy after initial debulking of pseudomyxoma peritonei: a study of timing and the impact of malignant dedifferentiation. **J Am Coll Surg** 2010b; 211:526-35.

Chua TC, Liauw W, Saxena A, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Am J Surg** 2011; 201:149-56.

Chua TC, Chong CH, Liauw W, Zhao J, Morris DL. Inflammatory markers in blood and serum tumor markers predict survival in patients with epithelial appendiceal neoplasms undergoing surgical cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg** 2012a; 256:342-9.

Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **J Clin Oncol** 2012b; 30:2449-56.

Cioppa T, Vaira M, Bing C, D'Amico S, Bruscino A, De Simone M. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei. **World J Gastroenterol** 2008; 14:6817-23.

Copeland GP, Jones D, Walters M. POSSUM: a scoring system for surgical audit. **Br J Surg** 1991; 78:355-60.

Costamagna D, Scuderi S, Vaira M, Barone R, De Simone M. [Treatment of peritoneal mesothelioma using cytoreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy]. **Tumori** 2003; 89(4 Suppl):40-2.

Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. **World J Surg** 2007; 3:1813-20.

Culliford AT 4th, Brooks AD, Sharma S, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. **Ann Surg Oncol** 2001; 8:787-95.

Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. **J Am Coll Surg** 2006; 203:878-86.

De Jongh RF, Vissers KC, Booij LHDJ, De Jongh KL, Vincken P, Meert TF. Interleukin-6 and perioperative thermoregulation and HPA-axis activation. **Cytokine** 2003. 21; 248-56.

Deraco M, Baratti D, Inglese MG, et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. **Ann Surg Oncol** 2004;11:393-8.

Deraco M, Kusamura S, Laterza B, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. **In Vivo** 2006a; 20:773-6.

Deraco M, Nonaka D, Baratti D, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. **Ann Surg Oncol** 2006b; 13:229-37.

Deraco M, Baratti D, Laterza B, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. **Eur J Surg Oncol** 2011;37:4-9.

Desantis M, Bernard JL, Casanova V, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). **Langenbecks Arch Surg** 2015; 400:37-48.

Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. **Br J Anaesth** 2000; 85:109-17.

De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, et al. E. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. **Perit Dial Inter** 2008; 28:61-6.

Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. **Cancer** 2008; 113:315-25.

Dutta S, Horgan PG, McMillan DC. POSSUM and its related models as predictors of postoperative mortality and morbidity in patients undergoing surgery for gastro-oesophageal cancer: a systematic review. **World J Surg** 2010; 34:2076-82.

Elias D, Blot F, El Otmány A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. **Cancer** 2001; 92:71-6.

Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2003; 12:543-59.

Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43°C after complete cytoreductive surgery: Mortality and morbidity in 106 consecutive patients. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:1818-24.

Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **J Clin Oncol** 2009; 27:681-5.

Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. **J Clin Oncol** 2010a; 28:63-8.

Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. **Eur J Surg Oncol** 2010b; 36:456-62.

Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". **Ann Surg Oncol** 2000; 7:296-300.

Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. **Gynecol Oncol** 2009; 113:335-40.

Falcon Aranã L, Fuentes-Garca D, Roca Calvo MJ, et al. Alterations in hemostasis during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis. **Cir Esp** 2015; 93:496-501.

Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. **J Clin Oncol** 2003; 21:4560-67.

Ferreira FO, Aguiar Js, Rossi Bm, Nakagawa Wt, Toshihiko W, Filho DI. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of peritoneal dissemination of neoplasias: preliminary results with closed perfusion technique. **Appl Cancer Res** 2005; 25:82-9.

Ferreira FO. **Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica: fatores preditivos de complicações pós-operatórias e análise de sobrevida**. São Paulo; 2012. [Tese de Livre-Docência – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Departamento de Cirurgia, Disciplina de Cirurgia Geral].

Franco J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. **Cancer** 2010; 116:3756-62.

Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra- abdominal malignancies. **Int Surg** 1999; 84:60-6.

Giardino A, Spolverato G, Regi P, et al. C-Reactive Protein and Procalcitonin as Predictors of Postoperative Inflammatory Complications After Pancreatic Surgery. **J Gastrointest Surg** 2016; 1-11.

Glehen O, Gilly FN, Sugarbaker PH. New perspectives in the management of colorectal cancer: what about peritoneal carcinomatosis? **Scand J Surg** 2003a; 92:178-9.

Glehen O, Osinsky D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. **Ann Surg Oncol** 2003b; 10:863-9.

Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. **J Clin Oncol** 2004; 22:3284–92.

Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. **Cancer** 2010; 116:5608-18.

Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. **World J Surg Oncol** 2009; 7:14.

Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:754-63.

Hajjar LA, Almeida JP, Fukushima JT, et al. High lactate levels are predictors of major complications after cardiac surgery. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2013; 146:455-60.

Hewitt PM, Kwok SPY, Somers SS. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer. **Dis Colon Rectum** 1998; 41:901-9.

Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. **Cancer Treat Res** 1996; 82:53-63.

Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. **World J Surg Oncol** 2014, 12:136.

Kliegel A, Losert H, Sterz F, et al. Serial lactate determinations for prediction of outcome after cardiac arrest. **Medicine (Baltimore)** 2004; 83:274-9.

Korakianitis O, Daskalou T, Alevizos L, et al. Lack of significant intraoperative coagulopathy in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) indicates that epidural anaesthesia is a safe option. **Int J Hyperthermia** 2015; 31:857-62 .

Kusamura S, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intra peritoneal hyperthermic perfusion in the treatment of peritoneal surface malignancies: morbidity and mortality with closed abdomen technique. **J Exp Clin Cancer Res** 2003; 22(4 Suppl):207-12.

Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. **Cancer** 2006; 106:1144-53.

Kusamura S, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. **Ann Surg Oncology** 2007; 14:2550-8.

Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. **Br J Surg** 2014; 101:1758-65.

Lambert LA, Armstrong TS, Lee J, et al. Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:2181-7.

Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. **J Am Coll Surg** 2007; 204:943-5.

Lima AJA. **Fatores preditivos de complicações pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgia citorrredutora associada à quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.** São Paulo; 2011. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. **Chest** 2003; 123: 2043-9.

Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal câncer of gastrointestinal origin. **Am Surg** 2000; 66:561-8.

Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR, Levine EA. Prospective Trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. **Am Surg** 2001; 67:999-1003.

Lopes A. Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIPH), no tratamento da carcinomatose peritoneal das neoplasias. **Câncer Hoje** 2005; 2(8): 11-16.

Lopes A, Ferreira FO, Barreto ES, et al. Cirurgia Citorredutora e quimioterapia intraperitoneal hipertérmica no tratamento da disseminação peritoneal das neoplasias: quando, como e porque? **Pratica Hospitalar** 2003; 30: 62-70.

Ma GY, Bartlett DL, Reed E, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion with cisplatin for the treatment of peritoneal mesothelioma. **Cancer J Sci Am** 1997; 3:174-9.

Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B, Nygren P, Graf W. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. **Br J Cancer** 2004; 90:403-7.

Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. **Nature** 2008; 454:436-44.

Medina Fernandez FJ, Munoz-Casares FC, Arjona-Sanchez A, et al. Postoperative Time Course and Utility of Inflammatory Markers in Patients with Ovarian Peritoneal Carcinomatosis Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and HIPEC. **Ann Surg Oncol** 2015; 22:1332-40.

Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, Sasapu K, Sagar P, Finan P. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;253(5):890–9.

Mölkänen T, Rostila A, Ruotsalainen E, Alanne M, Perola M, Jarvinen A. Genetic polymorphism of the c-reactive protein (CRP) gene and a deep infection focus determine maximal serum CRP level in *Staphylococcus aureus* bacteremia. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2010; 29:1131-7.

Mölkänen T, Ruotsalainen E, Rintala EM, Jarvinen A. Predictive value of c-reactive protein (CRP) in identifying fatal outcome and deep infections in *staphylococcus aureus* bacteremia. **PLoS One** 2016; 11:e0155644.

Nason GJ, Barry BD, Obinwa O, McMacken E, Rajaretnam NS, Neary PC. Early rise in C-reactive protein is a marker for infective complications in laparoscopic colorectal surgery. **Surg Laparosc Endosc Percutan Tech** 2014; 24:57-61.

Oberhofer D, Juras J, Pavičić AM, Rančić Žuri I, Rumenjak V. Comparison of C-reactive protein and procalcitonin as predictors of postoperative infectious complications after elective colorectal surgery. **Croatian Med J** 2012; 53:612-9.

Ortega-Deballon P, Radais F, Facy O, et al. C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery. **World J Surg** 2010; 34:808-14.

Owusu-Agyemang P, Soliz J, Hayes-Jordan A, Harun N, Gottumukkala V. Safety of epidural analgesia in the perioperative care of patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:1487-93.

Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). **Ann Surg Oncol** 1999; 6:582-90.

Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine EA, Stewart IV JH. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. **Am J Surg** 2011; 202:481-6.

Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer -- 12-year single center experience. **Eur J Surg Oncol** 2009; 35:1186-91.

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest** 2003; 111:1805-12.

Peters MG, Bartlett EK, Roses RE, Kelz RR, Fraker DL, Karakousis GC. Age-related morbidity and mortality with cytoreductive surgery. **Ann Surg Oncol** 2015; 22 Suppl 3:S898-904.

Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. **Crit Care** 2010; 14:R15.

Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. **Ann Surg Oncol** 2003; 10:508-13.

Piso P, Bektas H, Werner U, et al. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27:286-90.

Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. **World J Surg Oncol** 2004; 2:21.

Platt JJ, Ramanathan ML, Crosbie RA, et al. C-reactive protein as a predictor of postoperative infective complications after curative resection in patients with colorectal cancer. **Ann Surg Oncol** 2012; 19:4168-77.

Povoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. **Crit Care** 2006; 10:R63.

Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. a glasgow inflammation outcome study. **Eur J Cancer** 2011; 47:2633-41.

Raft J, Parisot M, Marchal F, et al. Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance. **Ann Fr Anesth Reanim** 2010; 29:676-81.

Ramanathan ML, MacKay G, Platt J, Horgan PG, McMillan DC. Impact of Day 2 C-Reactive Protein on Day 3 and 4 Thresholds Associated With Infective Complications Following Curative Surgery for Colorectal Cancer. **World J Surg** 2013; 37:2705-10.

Rankovic VI, Masirevic VP, Pavlov MJ, et al. Hemodynamic and cardiovascular problems during modified hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy. **Hepatogastroenterology** 2007; 54:364-6.

Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al.. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. **Eur J Surg Oncol** 2006; 32:671-5.

Raue W, Tsilimparis N, Bloch A, Menenakos C, Hartmann J. Volume therapy and cardiocirculatory function during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Eur Surg Res** 2009; 43:365-72 .

Ridemann NC, Guo RF, Pete A. Novel strategies for the treatment of sepsis. **Ward Nat Med** 2003; 9:517-24.

Roviello F, Marrelli D, Neri A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): Postoperative outcome and risk factors for morbidity. **World J Surg** 2006; 30:2033-40.

Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. **J Surg Oncol** 2010; 102:663-70.

Rueth NM, Murray SE, Huddleston SJ, et al. Severe electrolyte disturbances after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: oxaliplatin versus mitomycin C. **Ann Surg Oncol** 2011; 18:174-80.

Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. **J Surg Oncol** 2006; 94:316-24.

Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. **Gynecol Oncol** 2004; 94:325-32.

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. **Cancer** 2000; 88:358-63.

Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, McIntyre BC, Lowy AM. Technology for the delivery of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy: a survey of techniques. **Recent Results Cancer Res** 2007; 169:75-82.

Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Risk Factors for Massive Blood Transfusion in Cytoreductive Surgery: A Multivariate Analysis of 243 Procedures. **Ann Surg Oncol** 2009; 16:2195-203.

Scepanovic MS, Kovacevic B, Cijan V, et al. C-reactive protein as an early predictor for anastomotic leakage in elective abdominal surgery. *Techniques in Coloproctology* 2013; 17:541-7.

Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008; 63:389-95.

Schuetz P, Mueller B. The role of immune and metabolic biomarkers for improved management of sepsis patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10:1255-62.

Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2000; 87:1587-93.

Shen P, Levine EA, Hall J, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003; 138:26-33.

Shen P, Hawksworth J, Lovato J, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:178-86.

Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg* 2000; 24:507-11.

Simkens GA, Van Oudheusden TR, Luyer MD, et al. Serious postoperative complications affect early recurrence after cytoreductive surgery and hipec for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 22:2656-62.

Simkens GA, Van Oudheusden TR, et al. Predictors of severe morbidity after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2015; 23:833-41.

Singh PP, Zeng IS, Srinivasa S, Lemanu DP, Connolly AB, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of use of serum C-reactive protein levels to predict anastomotic leak after colorectal surgery. **Br J Surg** 2014; 101:339-46.

Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. **Ann Surg Oncol** 1999; 6:790-6.

Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: Outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:624-34.

Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant Pseudomyxoma peritonei of colonic origin. Natural history and presentation of a curative approach to treatment. **Dis Colon Rectum** 1987; 30:772-9.

Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. **Ann Surg** 1995; 221:29-42.

Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. **World J Surg** 1996; 20:585-91.

Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. **Ann Surg Oncol** 1999; 6:727-31.

Sugarbaker PH. **Cirurgia citorrredutora e quimioterapia intra-peritoneal para o tratamento dos processos neoplásicos peritoneais: manual para médicos e enfermeiras**. 3ª ed. Trad. de V L Vazquez. São Paulo: Lemar; 2003. Indicações: índice de disseminação peritoneal; p.16-8.

Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. **Surg Oncol Clin N Am**. 2003;12:605-21

Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? **Lancet Oncol** 2006; 7:69-76.

Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. **Ann Surg Oncol** 2006; 13:635-44.

Tabuchi T, Shimazaki J, Satani T, Nakachi T, Watanabe Y, Tabuchi T. The perioperative granulocyte/lymphocyte ratio is a clinically relevant marker of surgical stress in patients with colorectal cancer. **Cytokine** 2011; 243-8.

Udelsman R, Holbrook NJ. Endocrine and molecular responses to surgical stress. **Curr Probl Surg** 1994; 31:653-720.

Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction + HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. **In Vivo** 2009; 23:639-44.

Van Ruth S, Mathot RAA, Sparidans RW, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of mitomycin during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Clin Pharmacokin** 2004; 43:131-43.

Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:3737-43.

Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. **J Surg Oncol** 2004; 85:61-7.

Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **Ann Surg Oncol** 2005; 12:65-71.

Vibert E, Boleslawski E, Cosse C, et al. Arterial lactate concentration at the end of an elective hepatectomy is an early predictor of the postoperative course and a potential surrogate of intraoperative events. **Ann Surg** 2015; 262:787-92.

Warschkow R, Tarantino I, Torzewski M, Nölke F, Lange J, Steffen T. Diagnostic accuracy of C-reactive protein and white blood cell counts in the early detection of inflammatory complications after open resection of colorectal cancer: a retrospective study of 1,187 patients. **Int J Colorectal Dis** 2011; 26:1405-13.

Warschkow R, Tarantino I, Folie P, et al. C-reactive protein 2 days after laparoscopic gastric bypass surgery reliably indicates leaks and moderately predicts morbidity. **J Gastrointest Surg** 2012; 16:1128-35.

Weber R, Jabbour N, Martin R. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. **Ann Surg Oncol** 2008; 15:34-45.

Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. **Cancer Treat Rev** 2001a; 27:365-74.

Witkamp AJ, deBree E, Kaag MM, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. **Eur J Cancer** 2001b; 37:979-84.

Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a prospective study of 70 consecutive cases. **Ann Surg Oncol** 2006; 14:515-25.

Yan TD, Links M, Fransi S. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy—a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. **Ann Surg Oncol** 2007; 14:2270-80.

Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? **Ann Surg** 2008; 248:829–35.

Zhang K, Xi H, Wu X, et al. Ability of serum c-reactive protein concentrations to predict complications after laparoscopy-assisted gastrectomy: a prospective cohort study. **Medicine (Baltimore)** 2016; 95:e3798.

Apêndice 1 – Ficha de Coleta Prospectiva de dados

Neoplasias com disseminação peritoneal: cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

(0)	Nome	
(1)	RGH	
(2)	Idade ao diagnóstico (anos)	
(3)	Sexo (1) M (2) F	
(4)	Data admissão	
(5)	Tumor primário (1) pseudomixoma peritoneal (2) mesotelioma peritoneal (3) carcinoma de ovário (4) carcinoma colorretal (cólon e reto) (5) carcinoma do apêndice (6) carcinoma gástrico (7) sarcoma (8) outro (99) ign subtipo histológico: _____	
(6)	Procedimentos de peritonectomia e ressecção de órgãos previamente à proposta de citorredução atual (0) não (1) omentectomia grande omento (2) esplenectomia (3) peritonectomia subdiafragmática E (4) peritonectomia subdiafragmática D (5) colecistectomia (6) omentectomia pequeno omento (7) peritônio pélvico com retossigmoidectomia (8) histerectomia (9) salpingooforectomia (10) exenteração pélvica (11) ressecção gástrica (12) ressecção de cólon (13) ressecção de delgado (14) apendicectomia (99) ign Outros _____	
(7)	Cirurgia prévia à proposta de citorredução atual (0) não (1) R0 (2) R1 (3) R2 (99) ign	
(8)	Tratamento não cirúrgico prévio à proposta de citorredução atual (0) não (1) QT (2) RT (99) ign 1º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ 2º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ 3º Esquema de QT: _____ Data final da QT: ____ / ____ / ____ Esquema de RT: _____ Data final da RT: ____ / ____ / ____	

Neoplasias com disseminação peritoneal: cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

(9)	ASA (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (9) Ign																											
(10)	Hemoglobina pré-operatória _____																											
(11)	Hematócrito pré-operatório _____																											
(12)	Atividade de Protrombina pré-operatória (AP em %) _____																											
(13)	Albumina pré-operatória _____																											
(14)	CEA pré-operatório (data ____/____/____): _____																											
(15)	Ca125 pré-operatório (data ____/____/____): _____																											
(16)	Ca19.9 pré-operatório (data ____/____/____): _____																											
(17)	Data cirurgia _____																											
(18)	Índice Peritoneal de Câncer (PCI) Tamanho da lesão (TL) TL₀ sem tumor TL₁ Nódulos até 0,5cm TL₂ Nódulos até 5cm TL₃ Nódulos > 5cm ou confluentes Regiões <table border="0"> <tr><td>0 Central</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>1 Hipocôndrio D</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>2 Epigástrico</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>3 Hipocôndrio E</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>4 Flanco E</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>5 Fossa ilíaca E</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>6 Pelve</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>7 Fossa ilíaca D</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>8 Flanco D</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>9 Jejunó proximal</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>10 Jejunó distal</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>11 Íleo proximal</td><td>TL _____</td></tr> <tr><td>12 Íleo distal</td><td>TL _____</td></tr> </table> PCI 	0 Central	TL _____	1 Hipocôndrio D	TL _____	2 Epigástrico	TL _____	3 Hipocôndrio E	TL _____	4 Flanco E	TL _____	5 Fossa ilíaca E	TL _____	6 Pelve	TL _____	7 Fossa ilíaca D	TL _____	8 Flanco D	TL _____	9 Jejunó proximal	TL _____	10 Jejunó distal	TL _____	11 Íleo proximal	TL _____	12 Íleo distal	TL _____	
0 Central	TL _____																											
1 Hipocôndrio D	TL _____																											
2 Epigástrico	TL _____																											
3 Hipocôndrio E	TL _____																											
4 Flanco E	TL _____																											
5 Fossa ilíaca E	TL _____																											
6 Pelve	TL _____																											
7 Fossa ilíaca D	TL _____																											
8 Flanco D	TL _____																											
9 Jejunó proximal	TL _____																											
10 Jejunó distal	TL _____																											
11 Íleo proximal	TL _____																											
12 Íleo distal	TL _____																											
(19)	Procedimentos de peritonectomia e ressecção de órgãos (0) não (1) omentectomia grande omento (2) esplenectomia (3) peritonectomia subdiafragmática E (4) peritonectomia subdiafragmática D (5) colecistectomia (6) omentectomia pequeno omento (7) peritônio pélvico com retossigmoidectomia (8) histerectomia (9) salpingooforectomia (10) exenteração pélvica (11) ressecção gástrica (12) ressecção de cólon (13) ressecção de delgado (14) apendicectomia (15) peritonectomias setoriais outras (99) ign Outros _____																											
(20)	Índice de Citorredução (ICC) (0) CC0 Ausência de doença macroscópica após a citorredução (1) CC1 Doença residual < 2,5mm (2) CC2 Nódulos residuais entre 2,5mm e 25mm (3) CC3 Nódulos residuais > 25mm ou confluentes																											

Neoplasias com disseminação peritoneal: cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

(21)	Citorredução segundo o padrão de ressecção (R) (0) R0 Ressecção macroscópica completa <u>e</u> citológico negativo <u>ou</u> margens microscópicas livres (1) R1 Ressecção macroscópica completa <u>e</u> citológico positivo <u>ou</u> margens microscópicas comprometidas (2) R2a Tumor residual mínimo; nódulos < 0,5 cm (3) R2b Tumor residual; nódulos > 0,5 cm e $\leq$ 2 cm (4) R2c Doença residual extensa; nódulos > 2 cm	
(22)	Estoma de proteção (0) não (1) ileostomia (2) colostomia (99) ign	
(23)	Duração da anestesia (minutos) _____	
(24)	Duração da cirurgia (minutos) _____	
(25)	Tempo total de perfusão (minutos) _____	
(26)	Tempo de perfusão entre 39 ^o - 42 ^o (minutos) _____	
(27)	Transfusão de concentrado de hemácias (n unidades) _____	
(28)	Transfusão de plasma (n unidades) _____	
(29)	Volume de cristalóide (ml) _____	
(30)	QIPH (quimioterapia intraperitoneal hipertérmica transoperatória) (0) não (1) sim Drogas / dose total: _____ Cálculo de dose por superfície de área corpórea: _____ Volume de solução de diálise (ml): _____ Volume total de solução (ml): _____	
(31)	QIPP (quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce) (0) não (1) sim Número de dias: _____ Drogas / dose total: _____ Cálculo de dose por superfície de área corpórea: _____ Volume de solução de diálise (ml): _____ Volume total de solução (ml): _____	
(32)	Permanência em UTI (horas): _____	
(33)	Permanência hospitalar (dias): _____	

Neoplasias com disseminação peritoneal: cirurgia citorrredutora e quimioterapia intraperitoneal

(34)	Estádio T (quando possível usar estágio T patológico inicial) (0) T0 (1) T1 (2) T2 (3) T3 (4) T4 (5) Tx (99) ign	
(35)	Estádio N (quando possível usar estágio N patológico inicial) (0) N0 (1) N1 (2) N2 (3) N3 (99) ign	
(36)	Estádio M (0) M0 (1) M1 (99) ign	
(37)	Grau de diferenciação (1) bem diferenciado (2) moderadamente diferenciado (3) pouco diferenciado (4) indiferenciado (99) ign	
(38)	Complicações clínicas (PO até 30 dias) (0) não (1) respiratória (2) cardio-vascular (3) neurológica (4) urológica (5) hematológica (6) infecções em órgãos e sistemas (99) ign	
(39)	Complicações cirúrgicas precoces (PO até 30 dias) (0) não (1) sangramento (2) fístula (3) íleo prolongado (4) obstrução (5) deiscência parede/visceração (6) infecção ferida (99) ign	
(40)	Grau de toxicidade (NIH) (0) não (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5	
(41)	Tratamento pós-operatório (0) não (1) QT (2) RT (99) ign	
(42)	1º CEA pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(43)	1º Ca 125 pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(44)	1º Ca19.9 pós-operatório (data ____ / ____ / ____): _____	
(45)	Recidiva até a data do último retorno (1ª recidiva) (0) não (1) peritônio (2) extraperitoneal parenquimatosa (3) linfonodos retroperitoneais (8) outro _____ (99) ign	
(46)	Data da recidiva	
(47)	Diagnóstico da recidiva (0) não/nã recidiva (1) clínico (2) aumento de marcador (3) alteração em exame de imagem (99) ign	
(48)	Tratamento da recidiva (0) nã recidiva (1) QT (2) RT (3) cirurgia (4) suporte (99) ign	
(49)	Intenção do tratamento da recidiva (0) nã recidiva (1) curativa (2) paliativa (99) ign	
(50)	Data último retorno	
(51)	Condição clínica (1) VSD (2) VCD (3) MOCA (4) MOSC (5) PV	

Apêndice 2 – Avaliação Pré-Anestésica

Hospital A.C. Camargo		AVALIAÇÃO PRÉ-ANESTÉSICA		☐ Ambulatório ☐ Internado
☐ Estômago Cheio ☐ Dist. Hepática ☐ Desnutrição ☐ Obesidade ☐ Outros		Prot. Total= Album= Globulina= TGO= TGP= FA= GAMA GT= BT= BD= B=		
HEMATOLÓGICO ☐ Anemia ☐ Coagulopatia ☐ Leucose ☐ Outros		EXAMES Hb= Htc= Plq= GB= AP= TTPA=		
Infecção Qual?		EXAMES HIV= Outros		
Medicação em uso:				
ANTECEDENTES Alergia ☐ Tabagismo ☐ Adição ☐ Etilismo ☐ QT ☐ RT ☐ Complic. Anest. Familiar ☐ Cirurgias Anteriores ☐ ASA				
CONDUTA 1. Jejum ☐ 2. Medicação Pré-anestésica ☐				
OBSERVAÇÕES 1. Liberado ☐ Sim ☐ Não 2. UTI ☐ Sim ☐ Não 3. Reserva de CHDI ☐ Sim ☐ Não 4. 5.				
ASSINATURA E/OU CARIMBO DO MÉDICO M78208 - MARCELO HENRIQUE CAVALCANTI LINS				

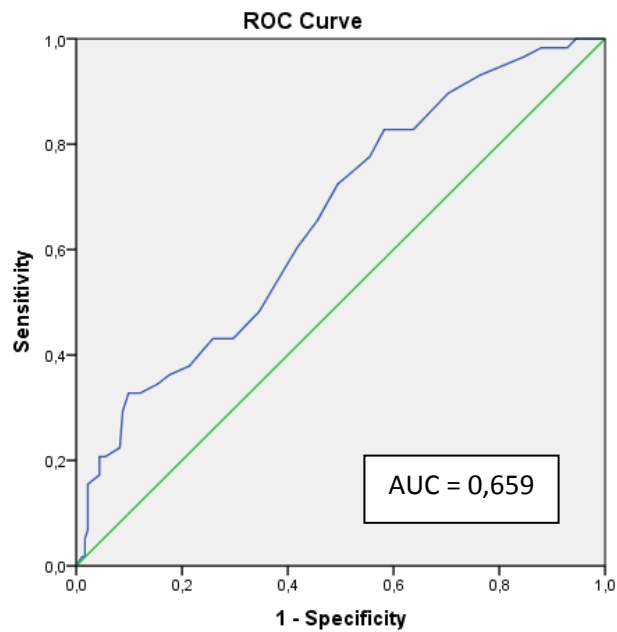
Apêndice 3 - Padronização da Técnica de Perfusão Peritoneal

Em todos os pacientes, a QIPH foi realizada pela técnica fechada de perfusão, segundo a padronização do Departamento de Cirurgia Pélvica do Hospital A.C. Camargo. Nos casos iniciais, um cateter de infusão 22FR e 3 cateteres de drenagem 19FR eram posicionados através da parede abdominal, sendo 1 na cavidade pélvica e os outros 2 respectivamente nos espaços subfrênicos direito e esquerdo. Nas vias de drenagem, utilizamos drenos tubulares multiperfurados (tipo “Jackson-Pratt”) ou multicanaletados (tipo “Blake”), os quais permaneciam instalados ao término do ato operatório. Com a evolução do método, algumas modificações foram feitas. Passamos a utilizar um cateter quadrifurcado para a infusão e drenos do “Kit de perfusão peritoneal” para a drenagem que, por serem de maior calibre e mais resistentes ao calor, otimizaram o equilíbrio de temperatura em menor tempo. Mais recentemente temos utilizado um cateter de infusão com 6 vias. Deixamos de passar os drenos através da parede abdominal e passamos a fazê-lo pela incisão com o objetivo de poupar a parede abdominal e diminuir o risco de implantes neoplásicos nas áreas de cicatrizes. As modificações técnicas ocorridas ao longo dos anos, no entanto, não determinaram alteração dos níveis de temperatura ou da duração da etapa de perfusão peritoneal. Na padronização adotada, são colocados 3 termômetros intraperitoneais, sendo um na cavidade pélvica, um próximo à superfície hepática e outro junto à via de infusão, além do termômetro esofágico. A cavidade abdominal é temporariamente fechada através de sutura contínua da pele com fio de nylon 2.0 e tem início a fase de perfusão peritoneal com solução de quimioterapia aquecida, previamente estabelecida em protocolo, segundo a origem da disseminação

peritoneal. O equipamento de perfusão consta de um rolete propulsor que impulsiona a solução pelo cateter de infusão e a retira através dos drenos de sucção, retornando o fluido para um reservatório. Um trocador de calor acoplado ao sistema mantém o fluido entre 44° e 46° C, de modo que a perfusão seja mantida por 90 minutos com a temperatura intraperitoneal entre 41° e 42° C. Ao término da perfusão, procede-se a irrigação da cavidade com soro fisiológico e então são realizadas as anastomoses. Em algumas situações da experiência inicial, um cateter de Tenckhoff foi colocado para dar continuidade à quimioterapia intraperitoneal pós-operatória precoce (QIPP). A realização de QIPP não foi considerada critério de exclusão para a análise. Mediante realização de peritonectomia subdiafragmática ampla, preconizou-se a drenagem pleural.

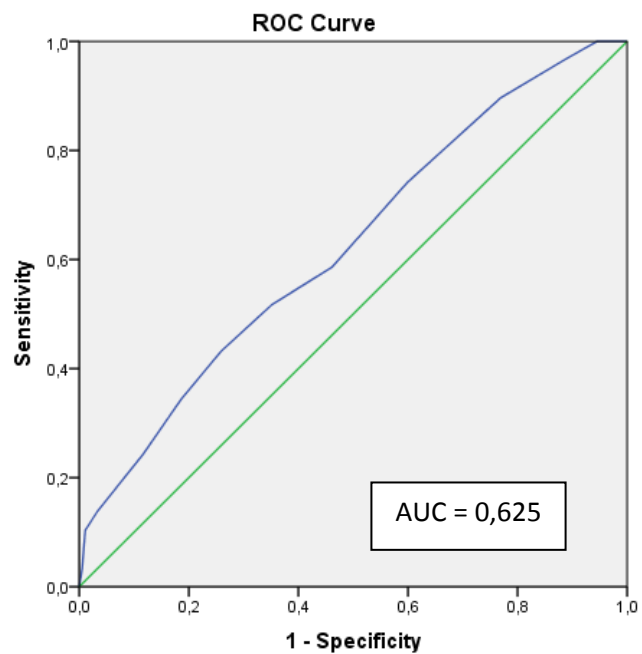
Apêndice 4 – Curvas ROC

- Curva ROC para Índice de Câncer Peritoneal (ICP)



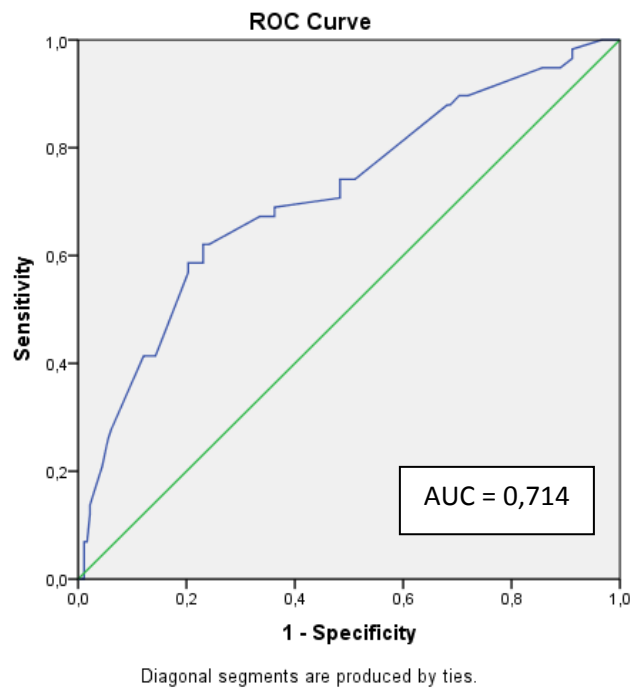
ICP	< 10,0
ICP	≥ 10,0

- Curva ROC para Número de procedimentos



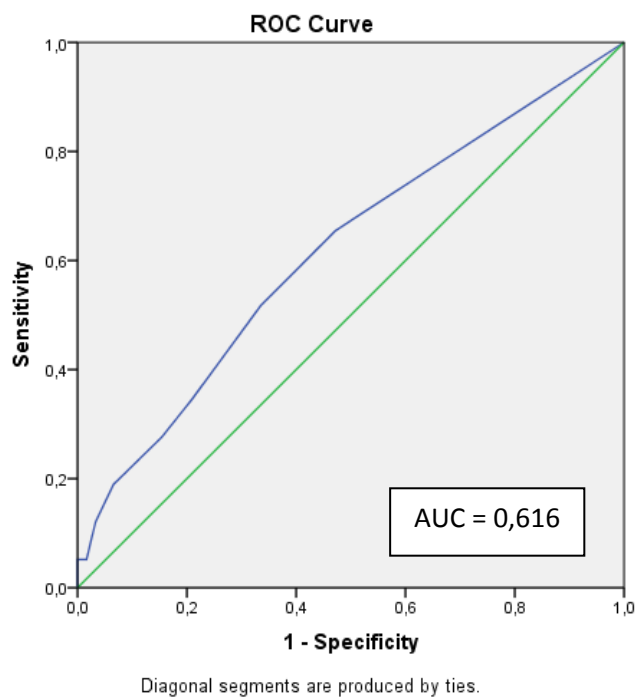
N procedimentos	< 5,0
N procedimentos	≥ 5,0

- Curva ROC para Duração do procedimento (horas)



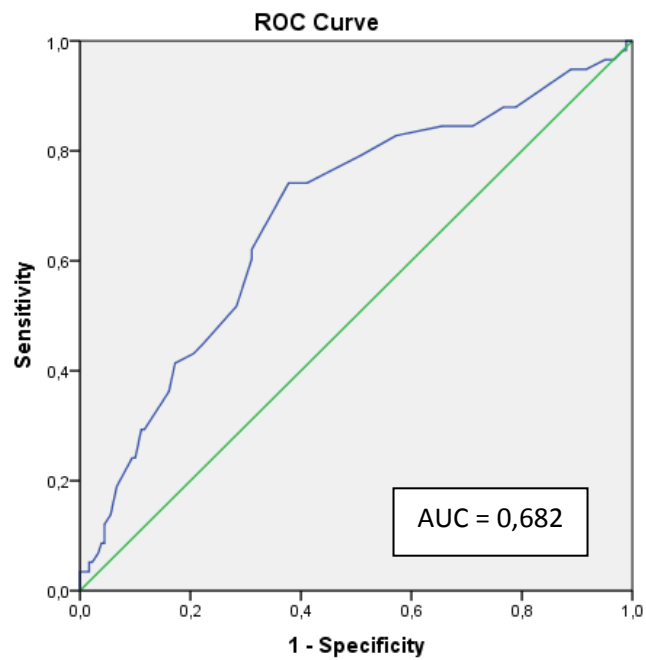
Duração procedimento	$\leq 8,55$
Duração procedimento	$>8,55$

- Curva ROC para Concentrado de hemácias (U)



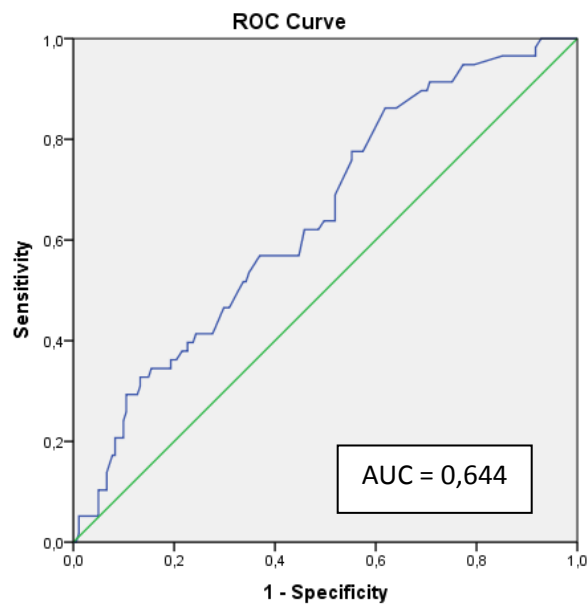
Conc hemácias	$\leq 1,0$
Conc hemácias	$>1,0$

- Curva ROC para Volume de cristalóides (litros)



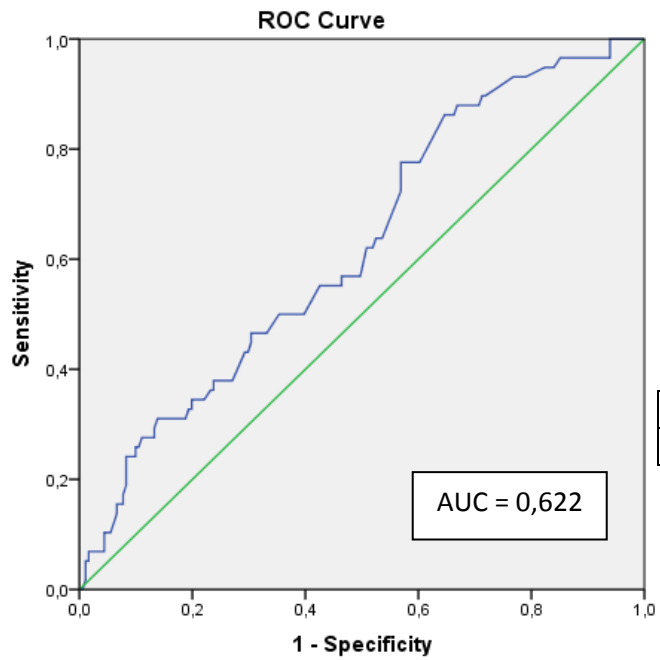
Volume cristalóide	$\leq 10,75$
Volume cristalóide	$>10,75$

- Curva ROC para POSSUM-morbidade



POSSUM-morbidade	$\leq 80,625$
POSSUM-morbidade	$>80,625$

- Curva ROC para POSSUM-mortalidade



Diagonal segments are produced by ties.

POSSUM-mortalidade	$\leq 7,205$
POSSUM-mortalidade	$>7,205$

Apêndice 5 – Banco de dados

Legenda do Banco de dados – CC-QIPH – Estudo de marcadores metabólicos e inflamatórios – março 2001 a julho 2014						
1	2	3	4	5	6	7
Número	RGH	Idade	Sexo (1)M (2) F	Sítio primário (1) Apêndice (2) Mesotelioma (3) Ovário (4) Colorretal	Manipulação prévia (0) não (1) sim, sem ressecção (2) sim, com ressecção	QT prévia (0) não (1) sim
8	9	10	11	12	13	14
ICP	N procedimentos de peritonectomia	N anastomoses	ICC	Duração cirurgia	C Hemácias	Plasma
15	16	17	18	19	20	21
Dias UTI	Dias Hospital	Grau NCI	Complicação maior (0) não (1) sim	Complicação cirúrgica (0) não (1) sangramento (2) fistula (3) íleo (4) obstrução (5) deiscência/ evisceração (6) infecção de ferida (7) derrame pleural (8) outros	Óbito 30 dias (0) não (1) sim	Recidiva (0) não (1) sim
22	23	24	25	26	27	28
Status (1) VSD (2) VCD (3) MOSC (4) MOCA (5) PV	ASA	Volume cristaloide	POSSUM fisiológico	POSSUM cirúrgico	POSSUM morbidade	POSSUM mortalidade
29	30	31	32	33	34	35
Tipo de QIPH (1) mmc (2) mmc, cddp (3) cddp, doxo (4) cddp (5) oxali	Temperatura QIPH	Duração QIPH	Leucócito 1	Leucócito 4	Leucócito 5	Leucócito 6
36	37	38	39	40	41	42
Neutrófilo 1	Neutrófilo 4	Neutrófilo 5	Neutrófilo 6	Linfócito 1	Linfócito 4	Linfócito 5
43	44	45	46	47	48	49
Linfócito 6	TNL1	TNL 4	TNL 5	TNL 6	Plaqueta 1	Plaqueta 2
50	51	52	53	54	55	56
Plaqueta 3	Plaqueta 4	Plaqueta 5	Plaqueta 6	Lactato 2	Lactato 3	Lactato 4
57	58	59	60	61	62	63
Lactato 5	Lactato 6	pH 2	pH 3	pH 4	pH 5	pH 6
64	65	66	67	68	69	70
BIC 2	BIC 3	BIC 4	BIC 5	BIC 6	RNI 1	RNI 2
71	72	73	74	75	76	77
RNI 3	RNI 4	RNI 5	RNI 6	BE 2	BE 3	BE 4
78	79	80	81	82		
BE 5	BE 6	PCR 4	PCR 5	PCR 6		
83	84	85	86	87	88	89
DATA admissão	DATA cirurgia	DATA recorrência	DATA última informação	DATA última consulta	Comorbidades	Complicação clínica (0) não (1) respiratória (2) cardiovascular (3) neurológica (4) urológica (5) hematológica (6) infecciosas

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	8013510	63	1	1	2	0	8	5	0	0	8,00	1	0	2	15	2	0	0
2	8230750	35	1	1	1	0	25	13	3	1	13,00	4	3	2	32	4	1	5
3	10343330	56	1	1	0	0	21	5	2	1	11,00	4	0	8	11	2	0	1
4	9090740	32	2	3	2	1	0	3	0	0	8,30	3	0	2	8	0	0	0
5	10329440	63	2	4	2	1	12	10	1	0	11,00	2	2	11	18	3	1	0
6	10682060	49	2	2	1	0	2	7	0	0	6,00	1	3	4	16	2	0	1
	9122040	40	2	2	2	0	4	2	0	0	6,60	0	0	2	8	0	0	0
7	9122040	39	2	2	0	0	9	4	0	0	7,00	0	0	3	7	0	0	0
8	10760560	26	1	1	2	1	9	3	0	0	8,00	0	0	3	9	0	0	0
	4045041	49	2	4	2	1	3	5	0	0	6,50	0	0	1	10	2	0	0
10	11207970	52	1	1	0	0	12	5	1	0	8,00	0	0	49	67	5	1	2
11	9136470	35	2	4	2	1	12	5	0	0	8,00	1	5	3	8	0	0	0
12	12036960	52	2	4	2	1	7	9	0	1	11,00	4	3	4	25	2	0	3
13	10975360	34	2	4	2	1	15	9	2	0	12,00	6	3	5	15	0	0	0
14	1027964	39	2	4	2	1	6	3	0	0	7,00	1	0	1	14	2	0	0
15	11661520	35	2	1	2	0	5	4	1	0	7,00	2	2	3	9	3	1	0
16	5037352	59	2	4	2	1	0	1	1	0	8,33	0	0	2	11	0	0	0
17	10238950	47	2	3	2	1	7	6	0	0	8,00	1	0	4	14	2	0	1
18	10571610	42	2	1	2	1	19	13	1	1	11,00	5	6	3	12	2	0	0
19	10967470	38	1	1	2	0	8	5	0	0	8,00	0	0	3	10	0	0	0
20	6036260	27	1	2	2	0	5	2	0	0	8,00	0	0	1	14	2	0	1
21	4008359	65	2	1	2	0	2	3	0	0	6,75	0	0	2	9	2	0	0
22	7191300	42	2	1	2	1	15	9	2	0	11,00	2	0	2	13	2	0	0
23	7013078	43	2	1	2	1	4	6	0	0	7,00	0	0	1	8	0	0	0
24	9365530	67	2	3	2	1	12	5	1	0	10,30	5	0	5	35	4	1	7
25	5048125	53	1	4	1	0	8	8	2	0	9,50	0	0	1	11	2	0	8
26	10819900	64	1	1	2	0	4	3	1	0	7,00	0	0	8	20	4	1	2
27	10123780	67	1	4	2	1	10	4	0	0	4,50	1	2	2	9	2	0	0
28	10743190	48	2	1	2	0	6	2	0	0	8,00	0	0	4	15	0	0	0
29	4003730	45	1	1	1	1	14	8	0	0	9,00	2	2	7	12	1	0	0
	6046800	47	2	2	2	0	10	4	2	0	8,00	0	0	3	13	2	0	0
30	6046800	47	2	2	1	0	10	6	0	0	8,00	1	0	1	9	0	0	0
31	10488690	39	1	1	2	0	6	5	0	0	6,60	0	0	1	8	0	0	0
32	7204630	50	1	2	1	0	13	4	1	0	10,00	0	0	3	16	2	0	0
33	7125800	50	1	1	1	1	21	12	3	1	14,00	9	4	3	59	4	1	0
34	5048893	63	2	4	2	1	3	4	0	0	9,00	2	0	1	10	0	0	0
35	4038584	42	2	3	2	1	13	7	0	2	10,00	0	0	2	11	1	0	0
36	3045307	51	2	2	1	0	21	10	1	0	16,00	4	0	16	16	5	1	8
37	8317070	57	2	3	1	1	5	8	0	0	8,00	0	0	4	12	2	0	0
38	9027580	57	2	2	1	0	39	3	0	2	8,00	0	0	2	14	2	0	0
39	8387960	50	2	1	1	0	19	5	1	1	12,00	4	4	7	35	2	0	1
40	12486640	48	2	3	2	1	21	5	1	0	11,00	5	3	6	25	4	1	2
41	11087430	50	2	3	0	1	2	7	0	0	9,00	1	0	4	9	0	0	0
42	9383490	47	1	2	1	0	12	6	2	0	7,25	0	0	2	15	2	0	1
43	9200540	67	1	1	0	0	10	6	1	0	10,00	0	0	2	31	4	1	7
44	7066780	59	2	3	2	1	18	10	1	1	12,50	4	1	3	14	2	0	1
45	11915910	32	2	3	2	1	0	0	0	0	4,00	0	0	2	5	0	0	0
46	7036030	35	2	1	1	0	4	8	1	0	7,00	0	0	1	10	0	0	0
47	12284690	20	1	4	2	1	13	6	3	0	10,00	2	8	5	9	4	1	0
48	8023310	45	2	1	2	0	7	4	0	0	9,00	0	0	1	7	0	0	0
49	10259110	39	2	1	2	1	22	8	1	0	12,00	5	4	3	13	0	0	0
50	9295590	71	2	3	2	1	4	4	0	0	9,00	4	5	2	10	2	0	0
51	11413910	67	2	4	2	1	1	6	1	0	10,00	3	4	4	20	3	1	0
52	11854360	68	1	1	0	0	19	10	1	0	8,00	0	2	3	15	0	0	0
53	9310570	56	2	4	2	1	2	4	0	0	11,00	1	2	3	14	2	0	2
54	6002382	52	2	3	1	1	9	4	0	0	10,80	2	0	8	18	4	1	1

Cont/Apêndice 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
55	12536160	66	2	3	2	1	17	5	0	0	8,00	1	0	4	11	0	0	0
56	12570090	38	1	4	2	1	18	2	1	0	8,00	0	3	3	18	3	1	0
57	5000092	51	1	1	2	0	7	4	0	0	8,00	0	0	1	9	1	0	0
58	11783800	38	1	1	1	0	36	7	2	0	14,00	5	4	4	16	0	0	0
59	12524320	39	2	3	2	1	0	2	0	0	7,00	0	1	4	9	0	0	0
60	10953700	45	1	1	1	0	20	6	0	0	10,00	0	0	19	26	0	0	0
61	12372640	68	2	3	2	1	12	4	0	1	8,00	4	2	4	21	3	1	0
62	10391630	59	1	4	2	1	11	5	0	0	9,30	1	0	5	37	4	1	7
63	12306980	40	2	4	2	1	9	6	0	0	7,00	0	0	5	12	0	0	0
64	8196730	69	2	3	2	1	9	5	1	0	12,00	5	0	8	18	4	1	0
65	10097110	47	2	3	1	0	10	5	0	0	7,00	0	0	2	9	0	0	0
66	11438360	58	2	1	1	1	4	6	1	0	9,00	0	0	5	18	0	0	0
67	12411750	28	1	1	2	0	29	9	1	0	16,00	0	0	3	18	3	1	0
68	11387200	56	2	3	2	1	5	4	1	0	10,00	2	0	5	15	0	0	0
69	6035574	46	1	1	0	0	9	3	1	0	8,25	0	0	2	8	0	0	0
	6026001	42	1	1	2	1	4	4	0	0	6,25	0	0	2	19	3	1	4
70	6026001	38	1	1	2	0	16	7	1	1	11,75	0	0	3	9	2	0	0
71	12476550	26	2	4	1	0	30	12	4	0	12,00	2	2	6	25	3	1	0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
72	94031118	54	2	1	2	1	11	8	1	1	13,00	5	2	5	11	0	0	0
73	9251080	28	2	3	2	1	12	10	1	0	11,00	0	0	2	14	2	0	0
74	10032760	39	1	1	2	0	15	7	0	1	9,00	0	5	2	14	2	0	0
75	5043158	60	1	4	2	1	5	4	0	0	7,00	0	0	2	8	0	0	0
76	10686890	43	1	1	1	0	15	10	0	1	13,00	3	1	5	28	4	1	5
77	8169870	51	1	1	1	0	16	6	0	1	9,66	0	0	2	11	2	0	1
78	10071120	56	2	4	2	1	23	3	1	0	12,00	0	0	14	25	2	0	3
79	11429000	75	1	1	1	1	15	3	1	1	9,00	0	0	5	18	0	0	0
80	3044904	56	1	1	2	1	22	12	2	1	17,00	5	2	3	41	5	1	7
81	11389660	44	2	4	2	1	13	10	1	1	16,00	2	3	5	37	4	1	3
82	9035590	47	2	1	2	0	13	6	0	0	8,00	1	0	2	9	0	0	0
83	6016219	53	2	3	1	0	31	4	1	2	6,84	4	0	2	11	0	0	0
	7207300	37	2	4	2	0	12	5	0	0	8,60	0	0	2	28	4	1	0
84	7207300	35	2	4	2	0	9	4	0	0	8,00	0	0	2	9	0	0	0
85	7008031	58	2	4	1	0	3	3	1	0	10,25	0	0	3	11	0	0	0
86	8370110	67	2	3	2	1	5	5	0	0	9,00	1	0	1	14	2	0	0
87	11194060	40	1	1	0	0	28	7	1	0	12,00	6	4	4	23	4	1	3
88	5052831	33	2	1	2	0	13	5	1	0	7,50	0	0	2	7	0	0	0
89	8313050	42	1	1	1	0	39	12	3	1	18,00	12	6	32	32	5	1	5
90	10413740	61	2	1	2	1	10	7	1	0	11,00	0	0	4	60	4	1	5
91	10384710	42	2	1	2	0	5	5	1	0	7,00	0	0	2	8	0	0	0
92	7011032	59	1	1	2	0	4	1	0	0	6,50	0	0	2	8	1	0	0
	7176400	53	2	3	2	1	7	4	0	2	10,50	2	2	2	9	0	0	0
93	7176400	51	2	3	2	1	7	5	0	0	7,50	4	2	2	9	2	0	0
94	5016215	36	2	1	1	0	26	13	1	1	12,00	2	0	2	32	3	1	0
95	12375540	47	2	1	2	0	15	10	0	0	8,00	2	3	4	22	4	1	2
96	11701880	55	2	4	2	1	5	5	2	0	9,00	0	2	4	14	3	1	6
97	98008390	39	2	4	2	1	7	2	0	1	8,00	2	0	2	8	2	0	1
98	10348990	60	2	3	2	1	18	7	0	1	7,00	2	0	4	9	0	0	0
99	6007600	54	1	4	2	1	11	6	2	2	8,00	0	0	2	8	0	0	0
100	3011259	48	2	2	1	0	15	10	0	1	9,00	1	2	4	10	0	0	0
101	6041736	31	2	3	2	1	25	7	1	3	6,75	2	0	1	7	0	0	0
102	10290390	48	1	1	1	0	3	5	1	0	7,00	0	0	2	8	0	0	0
103	12540420	56	2	1	1	0	11	3	0	0	8,00	1	0	5	14	3	1	0
104	10614660	54	2	2	1	0	10	9	1	0	9,00	0	0	3	25	2	0	0
105	11404290	47	1	2	1	0	11	4	1	1	9,00	0	0	3	22	0	0	0

Cont/Apêndice 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
106	4013174	30	1	1	2	0	4	1	0	0	8,00	0	0	1	11	0	0	0
108	10830950	38	1	1	2	0	11	5	0	0	9,00	0	0	2	12	0	0	0
107	10549900	45	1	1	2	0	0	2	0	0	5,00	0	0	1	17	2	0	1
	10013640	56	1	1	2	0	10	0	0	0	8,00	0	0	5	11	1	0	0
109	10013640	54	1	1	2	0	22	11	2	0	12,00	4	5	2	23	2	0	0
110	2032139	62	1	1	2	0	18	7	1	2	14,00	3	2	6	13	1	0	1
111	6016553	56	1	4	2	1	26	9	2	0	18,50	1	0	6	35	3	1	0
112	12134240	43	1	1	1	0	31	8	2	0	15,00	6	4	4	46	4	1	2
113	12643040	50	2	4	2	1	15	5	0	1	7,00	0	0	5	12	1	0	0
114	2039222	49	2	2	2	0	6	4	0	0	7,00	0	2	2	13	0	0	0
115	50012676	30	2	3	2	1	5	5	0	0	7,00	0	0	1	6	0	0	0
116	10981430	43	2	1	2	0	7	9	0	0	8,00	2	2	7	19	0	0	0
117	6046835	35	2	3	2	1	0	0	0	0	6,00	0	0	1	6	2	0	0
118	1009745	64	2	1	1	0	18	10	1	1	14,00	4	0	5	11	1	0	0
119	99023580	41	2	3	2	1	0	0	0	0	5,40	0	0	2	18	2	0	0
120	1032348	49	1	1	1	0	22	2	0	3	7,00	0	1	1	5	0	0	0
121	10132830	62	2	1	1	0	12	3	0	0	8,00	0	0	3	9	0	0	0
	6053041	42	2	3	2	1	6	3	1	0	8,00	4	5	2	12	2	0	0
122	6053041	38	2	3	2	1	4	3	0	0	6,50	0	0	2	8	1	0	0
123	9129320	39	2	1	2	1	9	9	1	0	10,00	2	0	2	17	2	0	4
124	11396430	60	2	2	1	0	24	2	0	1	8,00	3	5	5	22	3	1	6
125	7145780	52	2	4	2	1	14	5	2	0	11,50	1	2	2	38	2	0	0
126	10166640	37	1	1	2	0	17	9	0	1	9,60	1	3	3	9	0	0	0
127	3038025	32	2	1	2	0	12	7	1	0	9,00	0	2	5	9	0	0	0
128	6019803	44	2	3	2	1	0	4	1	0	7,00	0	0	3	9	2	0	0
129	10349410	60	2	3	1	1	7	9	0	0	9,00	2	0	2	28	2	0	8
130	12090950	59	1	2	1	1	9	5	0	0	7,00	0	0	3	11	0	0	3
131	10194240	47	1	4	2	1	5	4	1	0	11,00	0	0	2	8	0	0	0
132	12585670	59	2	3	2	1	12	11	1	0	11,00	6	3	5	15	3	1	3
133	11854300	44	2	3	2	1	12	9	0	0	9,00	2	1	4	14	2	0	2
134	10675230	45	1	4	2	1	10	3	0	0	11,00	0	0	4	45	3	1	0
	9339530	48	2	1	2	1	32	5	1	1	12,00	3	2	4	34	3	1	3
135	9339530	44	2	1	2	1	18	7	1	0	9,00	0	0	2	13	2	0	0
136	8073470	37	1	1	1	0	39	10	2	1	19,84	7	9	2	13	2	0	2
137	8229710	39	2	3	2	1	0	5	0	0	10,00	2	1	4	11	2	0	0
138	10323530	65	2	1	2	0	4	7	0	0	5,00	2	0	2	9	0	0	0
139	4014626	62	2	3	2	1	6	3	0	0	6,50	0	0	1	11	2	0	2
	4014626	62	2	3	1	1	6	4	0	0	8,00	0	0	4	10	3	1	2
140	4043642	51	2	1	1	0	19	8	0	1	9,00	1	0	2	9	1	0	0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
141	13011400	53	2	4	2	1	6	6	1	0	8,00	0	0	4	13	3	1	3
142	11849100	56	2	4	2	1	0	2	1	0	8,00	0	1	3	8	0	0	0
143	503793	35	2	1	2	1	9	8	0	0	7,50	0	0	2	24	3	1	2
144	6052940	45	2	4	2	1	6	3	0	0	6,00	0	0	1	10	0	0	0
145	11069620	75	2	4	1	1	12	4	0	1	7,00	0	1	3	24	0	0	0
146	10003870	55	2	3	2	1	8	6	0	0	7,00	1	0	1	12	2	0	0
147	13005150	59	2	1	2	0	25	8	1	0	10,00	2	3	5	15	2	0	0
148	12346240	63	2	4	2	1	12	10	0	0	10,00	1	0	7	14	2	0	0
149	10176200	48	2	1	0	0	12	10	0	0	9,60	0	0	2	11	0	0	0
150	8280680	61	2	3	2	1	11	11	1	0	11,00	4	5	4	12	0	0	0
151	10674890	71	2	3	1	1	8	3	0	0	7,00	0	0	3	9	0	0	0
152	11578990	54	2	3	2	1	14	4	0	0	8,00	3	0	4	23	1	0	0
153	10653360	59	2	1	2	0	8	8	0	0	8,60	0	0	2	10	4	1	0
154	9289440	51	2	3	2	1	7	6	0	0	9,00	2	0	4	11	0	0	0
155	10678500	65	2	2	1	0	13	3	0	1	9,00	0	0	3	8	0	0	0

Cont/Apêndice 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
156	5030269	66	2	4	2	1	16	4	2	0	11,00	3	0	4	9	0	0	0
157	6028365	60	2	1	2	1	25	5	0	2	10,00	3	0	3	26	2	0	0
158	10738990	60	2	1	2	0	17	7	0	0	10,00	0	0	6	13	0	0	0
159	10083720	64	2	3	2	1	12	9	0	0	11,50	5	4	2	8	0	0	0
160	9298010	48	2	1	2	1	22	9	1	1	12,00	0	0	3	38	2	0	0
161	3001210	60	2	3	2	1	4	2	0	0	8,00	0	0	4	9	0	0	0
162	12046030	59	2	1	0	0	24	8	0	0	14,00	0	0	4	19	3	1	0
163	5015642	58	2	1	2	1	3	2	1	0	7,60	0	0	8	14	2	0	0
	5015642	54	2	1	2	1	16	7	0	0	11,00	0	0	3	13	3	1	0
164	12022330	68	2	3	1	1	12	8	2	0	10,00	4	4	7	12	0	0	0
165	11695050	64	2	3	2	1	4	4	0	0	8,00	2	0	4	10	2	0	6
166	12597630	68	2	3	2	1	13	5	0	0	8,00	2	0	4	10	0	0	0
	1020129	53	2	1	2	0	14	3	1	0	10,25	0	0	2	12	2	0	0
167	1020129	47	2	1	1	0	18	10	1	2	16,50	5	2	5	9	1	0	8
168	10128230	46	2	3	2	1	10	9	1	1	13,00	1	4	4	26	3	1	0
169	7067050	54	2	3	2	1	3	4	0	0	9,60	2	0	5	11	2	0	0
170	5046742	49	2	2	1	1	9	10	0	0	7,10	0	0	2	10	2	0	1
171	5041910	43	2	1	2	1	20	10	1	2	20,50	1	0	4	15	2	0	1
172	9160800	47	2	3	2	1	1	4	0	0	7,00	0	0	2	7	0	0	0
173	10369640	49	2	4	2	1	8	9	3	0	11,00	0	0	4	35	4	1	5
174	7131620	41	2	4	2	1	9	8	1	0	10,50	2	0	3	12	0	0	0
175	10190730	57	2	3	2	1	17	10	1	1	12,00	1	2	3	15	4	1	1
176	23080	30	2	3	2	1	20	4	0	3	12,00	10	4	9	20	3	1	8
177	9014840	62	1	4	2	1	4	1	1	0	6,00	0	0	2	8	0	0	0
178	8311560	64	1	1	1	0	14	10	0	1	12,00	8	5	7	22	2	0	0
179	8175870	48	2	1	1	0	13	10	0	1	8,50	1	0	5	12	0	0	0
180	10138660	32	2	2	1	0	5	11	0	0	8,00	6	6	3	9	0	0	0
181	10091380	42	2	1	2	1	33	11	2	0	19,00	6	4	20	31	4	1	2
	1046977	55	2	1	2	1	6	3	0	1	11,00	0	0	5	27	3	1	8
182	1046977	55	2	1	2	1	16	6	1	1	16,00	4	3	6	10	2	0	0
183	5043573	49	1	1	2	0	12	7	2	1	10,30	1	0	2	13	4	1	0
184	12318750	59	2	1	2	0	6	6	1	0	8,00	0	0	3	10	0	0	0
185	10573800	44	2	1	1	0	11	9	0	0	6,00	1	0	4	35	2	0	1
186	11065120	43	1	1	2	0	6	3	0	0	7,00	0	0	3	8	0	0	0
187	9380900	43	1	1	2	0	13	6	1	0	10,50	0	0	2	12	1	0	0
188	5002214	54	2	3	2	1	6	6	1	0	10,00	1	0	2	11	2	0	0
189	12216980	53	2	3	2	1	6	1	0	1	6,00	0	0	6	14	2	0	0
190	12043250	47	1	1	2	0	23	7	1	0	11,00	0	0	6	25	1	0	0
191	5030137	39	1	2	2	0	2	2	0	0	7,00	0	0	1	11	1	0	0
192	11334160	55	1	4	2	1	13	4	3	0	11,00	1	1	5	12	5	1	0
193	10812750	64	2	2	1	1	11	4	0	0	6,00	1	0	14	33	3	1	3
194	11642690	48	1	1	1	0	12	7	1	0	9,00	1	4	3	11	0	0	0
195	50022285	42	2	1	1	0	9	3	0	0	8,00	0	0	1	7	0	0	0
196	8305960	50	2	3	2	1	14	4	1	0	10,33	4	2	2	10	0	0	0
197	12298300	44	2	1	2	1	25	9	0	0	12,00	6	6	6	12	2	0	0
198	11053570	53	2	3	2	1	4	4	0	0	6,00	3	2	4	9	0	0	0
199	11892600	44	2	1	0	0	4	6	0	0	7,00	0	0	3	12	0	0	0
200	8203590	55	2	3	2	1	16	10	0	1	13,00	1	3	2	22	2	0	0
201	5044596	63	2	4	2	1	20	9	1	0	12,50	4	2	52	85	4	1	6
202	5033381	52	2	3	2	1	13	5	0	1	7,50	0	0	2	12	2	0	0
203	5029198	37	2	1	1	0	4	5	0	0	6,80	0	0	2	12	1	0	0
204	10340740	53	1	1	1	0	9	4	0	0	6,00	0	0	3	24	2	0	0
205	11153060	46	1	1	0	0	6	7	1	0	14,00	2	6	55	55	4	1	5
206	12281460	47	2	4	1	1	3	5	1	0	7,00	0	0	4	17	4	1	2
207	11888590	59	2	3	1	1	5	4	0	0	4,00	0	0	4	11	0	0	0
208	8161310	27	2	4	2	0	15	12	2	0	12,00	4	1	3	15	2	0	0

Cont/Apêndice 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
209	9206050	48	2	3	2	1	5	6	1	0	10,50	4	1	1	8	0	0	0
210	4015908	50	2	3	2	1	8	4	0	1	6,50	0	0	3	18	3	1	1
211	7161240	25	2	4	2	1	14	8	2	0	11,00	3	0	3	16	2	0	0
212	10559680	51	2	4	2	1	2	4	1	0	12,00	2	2	3	16	2	0	0
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
213	8342620	34	2	4	2	1	10	7	1	0	10,00	0	0	2	11	2	0	0
214	3039374	45	2	3	2	1	2	0	0	0	6,00	0	0	2	15	2	0	1
215	10511380	66	2	3	1	1	2	8	0	0	6,00	2	2	2	12	2	0	0
216	3016307	51	1	2	1	0	17	11	1	1	14,00	7	4	5	27	2	0	8
217	4028341	43	1	4	2	1	2	4	0	0	10,00	0	0	2	9	0	0	0
218	13101110	42	2	4	2	1	12	7	2	0	10,00	1	1	4	13	0	0	0
219	6012566	44	2	3	2	1	1	3	0	0	8,50	0	2	2	9	0	0	0
220	11792040	59	2	1	2	0	6	6	1	0	7,00	0	0	4	16	2	0	6
221	8282640	52	2	1	2	0	15	6	0	1	7,33	3	0	2	11	0	0	0
222	11231310	35	1	4	2	1	1	3	2	0	9,00	0	0	3	11	0	0	0
223	3037398	45	1	4	2	1	16	8	1	0	11,80	3	0	4	15	2	0	1
224	12002320	45	1	4	0	1	15	8	1	0	14,00	2	3	3	24	4	1	2
225	8024450	49	2	3	2	1	16	10	2	0	12,00	3	0	5	37	2	0	0
226	10370660	59	1	1	2	1	11	4	0	0	10,00	2	0	3	19	2	0	0
227	6041434	71	2	1	2	0	21	9	2	0	12,00	4	0	7	47	5	1	1
228	1036858	37	1	1	1	1	22	5	0	3	10,00	0	0	3	9	2	0	1

Cont/Apêndice 5

1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
1	0	0	5	2	15,0	20	24	86	12	1	42	90		11100	15500
2	0	0	1	1	16,0	15	30	90	13	1	42	90	8600	6700	10500
3	0	0	5	3	10,0	21	30	96	30	1	41	90			
4	0	1	4	2	11,0	22	20	80	10	2	42	90	4900	5760	8620
5	0	1	4	2	12,0	14	27	81	8	1	41	90	2920	5690	7800
6	0	1	4	1	9,5	20	28	93	21	2	42	90			
	0	0	1	2	8,0	22	23	88	15	1	42	90		7600	11100
7	0	1	1	2	7,0	16	23	74	6	1	42	90		4100	6700
8	0	0	1	3	7,0	13	27	79	6	3	43	90	3900	11600	12600
	0	1	4	2	9,0	20	19	71	6	1	41	90		7600	10700
10	1	0	4	2	14,0	14	27	81	8	1	41	90	6670	10900	10900
11	0	0	5	2	11,0	20	28	93	21	1	41	90			
12	0	0	1	2	13,0	24	27	96	31	3	41	30	9400	6600	10000
13	0	1	4	2	10,0	17	34	96	29	1	41	30		4100	14200
14	0	1	3	2	8,0	13	19	45	2	1	40	90			
15	0	0	1	2	7,0	15	27	83	9	1	41	90	9700	17600	21000
16	0	0	1	2	5,5	19	19	68	5	1	40	90	5900	9700	10900
17	0	1	2	2	7,0	20	27	92	18	3	41	90			
18	0	0	1	2	12,0	22	30	97	33	1	41	120			
19	0	0	1	2	6,0	12	27	76	5	1	42	90	5700	14500	9400
20	0	0	1	1	10,5	19	19	68	5	5	41	90		9200	19300
21	0	0	1	2	8,0	14	16	35	2	1	41	90			
22	0	1	4	2	12,0	19	24	84	11	1	41	90	10100	15800	16700
23	0	1	4	2	7,5	20	24	86	12	1	41	90		19400	10400
24	0	1	4	2	11,5	23	30	97	37	3	42	90			
25	0	1	4	2	12,0	16	23	73	6	1	41	90			10000
26	0	0	1	1	9,0	13	27	79	6	1	41	90			15700
27	0	1	4	2	9,0	22	24	90	17	1	42	90		22800	22200
28	0	0	1	2	8,5	16	23	73	6	1	41	90	4840		14890
29	0	0	5	2	13,0	19	24	84	11	1	41	90			
	0	1	2	2	10,0	20	23	84	11	2	41	90		7900	9100
30	0	1	2	1	9,5	19	18	63	4	2	41	90	8700	13300	12200
31	0	1	1	2	6,0	19	23	82	9	1	42	90			
32	0	1	4	3	11,0	22	15	61	5	3	41	90	21200	18100	22800
33	0	1	4	2	17,0	25	30	98	45	1	41	90	5700	5400	15100
34	0	0	1	2	10,0	16	19	57	3	1	42	90			
35	0	1	4	2	11,5	20	19	71	6	3	41	90			
36	1	0	4	2	17,0	19	26	89	14	2	41	90			
37	0	1	4	2	8,0	20	19	71	6	3	41	90		9200	9500
38	0	1	2	2	11,0	19	19	68	5	2	41	90	6200	11400	12670
39	0	0	1	2	9,0	20	26	90	16	1	41	90		6000	7800
40	0	0	1	2	3,0	23	27	95	27	3	41	60	7100	7200	9400
41	0	1	2	2	5,5	16	27	86	10	3	40	90		13500	12200
42	0	1	4	2	10,5	19	21	75	7	1	41	90		12500	16100
43	0	0	5	3	10,0	28	23	95	32	1	42	90	6320	10100	12100
44	0	1	5	2	18,5	20	23	84	11	3	41	90			
45	0	0	1	2	6,0	16	20	61	4	3	41	60	2400	5640	5850
46	0	1	1	2	12,0	16	23	73	6	1	42	90	6100	9800	7200
47	0	1	2	2	19,5	13	28	82	7	1	41	90		7300	10500
48	0	0	1	2	8,0	19	19	68	5	1	42	90		10700	13600
49	0	1	1	2	16,0	22	34	98	48	1	42	90	8400	17600	22000
50	0	1	4	2	15,0	21	26	92	19	2	42	60	10000	3400	7000
51	0	0	1	2	11,0	13	27	79	6	1	41	90	4500	6200	7300
52	0	0	1	2	13,0	14	27	81	8	1	42	60		12200	11400
1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34

Cont/Apêndice 5

1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
53	0	1	4	2	14,0	17	28	89	14	1	41	90	5200	9300	13000
54	0	1	4	2	12,5	19	24	84	11	3	41	90	6600	7500	14600
55	0	1	2	2	10,0	14	28	84	9	3	41	60		15000	16400
56	0	0	1	2	16,0	12	27	76	5	1	42	60		5490	9770
57	0	0	5	2	10,0	19	19	68	5	1	41	90			
58	0	0	1	1	14,0	12	27	76	5	1	41	60	10100	14700	19000
59	0	0	1	2	10,0	14	23	67	4	3	42	60		9500	13700
60	0	0	5	1	10,5	13	27	79	6	1	42	90	4740	16300	12800
61	0	0	1	2	8,0	23	27	95	27	3	41	60	3800	4200	7700
62	0	1	4	3	11,3	21	27	93	21	1	42	90	5700	10000	9300
63	0	1	2	2	6,5	12	27	76	5	1	41	90		7100	6300
64	0	1	1	3	12,0	21	26	92	19	2	42	90	5200	13700	17800
65	0	0	1	1	11,0	20	23	84	11	2	42	90		14100	16900
66	0	1	2	2	6,5	12	27	76	5	1	42	90		11000	
67	0	0	1	1	18,0	12	30	85	8	1	41	90			12650
68	0	1	4	2	13,0	12	30	85	8	3	41	90	5300	5200	7200
69	0	0	1	2	9,5	19	23	82	9	1	41	90	10000	19800	18700
	0	0	1	2	9,5	15	23	70	5	5	42	30		20400	18300
70	0	1	1	1	13,5	19	23	82	9	1	41	90		12600	17000
71	0	0	1	2	12,0	16	27	86	10	1	41	90		7700	10000
72	0	0	1	2	20,0	21	30	96	30	1	40	90			
73	0	1	4	2	11,0	16	24	77	7	2	41	90		15800	14000
74	0	0	5	1	9,0	16	23	74	6	1	42	90	5900	9300	15900
75	0	1	4	2	5,0	15	23	70	5	1	41	90	7400	12980	15000
76	0	1	4	2	17,0	21	28	94	24	1	41	90			
77	0	0	5	2	17,5	13	23	63	4	1	42	90		18200	13200
78	0	1	4	2	8,0	12	27	76	5	1	41	90			13510
79	0	1	5	2	5,5	19	27	91	16	1	41	60	7300	14100	15100
80	1	0	4	2	21,0	17	30	93	18	1	41	90			
81	0	1	4	2	12,0	14	30	88	11	1	41	60	1600	1800	1900
82	0	0	5	1	10,0	15	24	74	6	1	41	90	5700	18100	18500
83	0	1	4	2	11,0	19	26	89	14	1	40	90	8500	11800	8200
	0	1	2	2	7,0	22	27	94	24	1	41	90		18200	15400
84	0	1	2	2	11,0	15	23	70	5	1	42	90		18200	15400
85	0	1	4	2	13,0	16	24	77	7	1	42	90	8600	11400	14000
86	0	1	2	2	6,5	14	19	49	2	4	41	90	3900	7500	7400
87	0	0	1	1	11,0	14	34	94	19	1	41	90	8600	13600	15200
88	0	0	5	2	10,5	15	23	70	5	1	41	90			
89	1	0	4	3	30,0	22	34	98	48	1	41	90		3700	4700
90	0	0	1	2	11,0	22	27	94	24	1	40	90			
91	0	0	5	2	7,0	19	27	91	16	1	41	90			
92	0	0	1	1	11,0	19	19	68	5	1	40	90		15300	9700
	0	1	4	2	9,5	17	24	79	8	2	41	90		11000	13100
93	0	1	4	2	9,5	19	26	89	14	3	41	90		7500	9500
94	0	0	5	1	14,0	20	24	86	12	1	42	90		21800	22600
95	0	0	1	1	20,0	13	28	82	7	1	39	70		14800	19900
96	0	0	1	2	11,5	13	27	79	6	1	40	60	7200	6400	6200
97	0	1	4	2	7,0	18	24	82	9	1	40	90			
98	0	1	2	2	7,0	23	24	91	19	3	42	90			
99	0	1	4	2	12,0	12	24	64	4	1	41	90		10400	13100
100	0	0	1	2	14,0	19	24	84	11	3	41	90		8300	15500
101	0	1	4	2	9,0	20	24	86	12	5	41	90		8800	9900
102	0	0	1	2	9,5	19	23	82	9	1	42	90		6400	7500
103	0	0	1	2	7,0	20	28	93	21	1	41	90		7600	11700
104	0	1	2	1	9,5	22	27	94	24	2	42	90			

Cont/Apêndice 5

1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
105	0	0	1	1	11,5	12	27	76	5	2	41	90	10460	17000	17400
106	0	0	1	1	7,0	15	13	26	1	1	41	90			
108	0	0	1	1	4,5	12	27	76	5	1	43	90			16560
107	0	0	1	2	6,0	20	20	75	7	1	42	90			
	0	1	5	2	15,5	14	20	53	3	5	40	60			
109	0	1	5	2	9,5	19	30	94	23	1	41	90		9000	18600
110	0	1	4	2	23,5	20	26	90	16	1	40	90			9600
111	0	1	4	2	18,0	20	24	86	12	1	41	90			4600
112	0	1	2	2	15,0	13	34	93	17	1	42	30		9100	9600
113	0	0	1	2	7,5	13	27	79	6	3	42	60		12000	13500
114	0	0	1	2	9,0	15	19	53	3	2	41	90		8700	9000
115	0	1	1	2	8,0	19	23	82	9	4	42	90		13600	9200
116	0	0	1	2	9,0	13	27	79	6	1	41	90		10100	12100
117	0	0	1	2	9,5	19	13	40	2	5	40	90	5500	9400	9100
118	0	1	5	2	16,0	17	26	85	10	1	39	90			
119	0	1	1	2	7,0	20	12	39	2	2	42	90		5400	7600
120	0	1	4	2	8,5	18	19	64	4	1	40	90			
121	0	1	2	2	7,0	17	27	87	12	1	43	90		12400	23000
	0	0	1	2	8,0	19	26	89	14	4	42	60	5100	4900	8100
122	0	1	1	2	8,5	19	23	82	9	3	41	90	6200	8800	14100
1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
123	0	1	4	2	8,5	19	28	92	18	2	41	90		19800	27800
124	0	0	1	2	11,0	13	27	79	6	3	41	90		9340	12200
125	0	1	4	2	12,0	19	23	82	9	1	40	90	7400		5700
126	0	1	4	1	11,5	19	24	84	11	1	42	90		15500	20200
127	0	1	1	1	10,0	13	17	35	1	1	42	90			
128	0	0	1	2	11,5	14	13	23	1	2	41	90	4600	9800	9800
129	0	1	5	2	6,5	22	27	94	24	3	41	90			
130	0	0	1	1	9,5	12	27	76	5	3	41	90		19810	24900
131	0	0	1	3	7,0	20	27	92	18	1	42	90			
132	0	1	1	2	13,0	15	27	83	9	3	41	90	5800	4600	10310
133	0	0	1	2	8,5	14	28	84	9	3	41	60		6260	9300
134	0	1	2	2	10,0	14	27	81	8	5	41	70			10520
	0	1	2	2	13,5	15	27	83	9	1	41	30			
135	0	1	2	2	7,0	19	24	84	11	1	41	90		18000	19600
136	0	0	1	2	27,0	19	30	94	23	1	42	90	9200	8600	13300
137	0	0	1	2	10,0	20	24	86	12	2	41	90		37160	29800
138	0	0	1	2	7,0	21	24	88	14	1	42	90	8100	7430	14700
139	0	0	1	2	8,5	21	23	86	12	2	41	90	4900	15500	15900
	0	1	1	2	10,0	16	19	57	3	2	42	90			
140	0	0	1	1	11,5	19	24	84	11	1	42	90			
141	0	0	1	2	7,0	14	27	81	8	1	42	90		13100	15200
142	0	1	2	2	7,0	15	23	70	5	1	40	90	4100	7100	8700
143	0	0	5	2	11,5	19	19	68	5	1	41	90		18300	11900
144	0	0	5	3	7,0	18	19	64	4	1	41	90		12600	15200
145	0	1	5	2	7,5	16	27	86	10	3	41	40	6100	13900	16800
146	0	1	4	3	7,0	16	24	77	7	2	41	90	6900	9600	10000
147	0	0	1	2	1,0	13	34	93	17	1	40	90		4500	7700
148	0	1	2	2	11,0	14	27	81	8	1	41	40		13800	15400
149	0	0	1	2	10,5	20	23	84	11	1	41	90	8800	15500	17000
150	0	1	4	2	14,5	20	26	90	16	2	42	90		6000	12500
151	0	1	4	2	6,0	17	20	65	4	2	42	90		8900	10400
152	0	1	2	2	17,0	16	27	86	10	3	41	90	5100	6300	9000
153	0	0	1	2	5,0	21	27	93	21	1	41	90			
154	0	1	4	2	10,0	18	24	82	9	2	41	90		15800	15700

Cont/Apêndice 5

1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
155	0	0	5	3	12,0	21	23	86	13	2	41	90			
156	0	1	4	2	20,0	24	26	95	27	1	42	90	5600	8500	11400
157	0	1	4	2	12,5	20	24	86	12	1	41	90		7600	11300
158	0	0	1	1	9,0	13	27	79	6	5	41	60	5300		22180
159	0	1	2	2	11,0	19	26	89	14	2	42	90	3800	5700	9200
160	0	0	1	2	11,0	20	24	86	12	1	42	90	5400	7200	12900
161	0	1	4	2	7,0	17	15	42	2	2	41	90			
162	0	0	1	2	11,0	16	27	86	10	1	42	90	7600	9050	14300
163	0	0	5	2	8,5	19	19	68	5	1	41	90	5970	7400	11900
	0	1	5	2	13,5	15	20	57	3	1	42	90		8300	10100
164	0	0	1	2	14,0	16	34	96	25	3	37	60		1300	1500
165	0	1	2	2	10,0	14	27	81	8	3	40	30	5050	11700	16700
166	0	1	4	2	10,0	16	27	86	10	3	40	90	3250	12400	12500
	0	1	4	2	17,5	20	23	84	11	1	41	90	5000	16200	18600
167	0	1	4	2	14,0	18	26	87	12	1	40	90			
168	0	1	1	2	14,0	20	24	86	12	2	41	90	4300	11700	11200
169	0	1	1	2	16,0	19	24	84	11	2	41	90	6300	14900	18500
170	0	0	1	2	9,0	15	23	70	5	3	41	90		10900	15200
171	0	1	4	2	19,5	16	24	77	7	1	41	90	5700		9800
172	0	1	2	2	10,0	20	15	53	4	2	41	90		9400	13500
173	0	0	1	2	11,5	19	27	91	16	1	42	90			
174	0	1	4	2	10,0	15	24	74	6	1	42	90	9400		12600
175	0	1	2	2	13,5	15	24	74	6	2	42	90		9800	9900
176	0	0	4	2	17,5	16	30	91	15	5	41	90			
177	0	1	2	3	7,0	13	23	63	4	1	41	90	8200	23000	29600
178	0	0	1	2	16,0	20	30	95	26	1	42	90		5900	14500
179	0	0	1	2	14,0	19	24	84	11	1	41	90		16500	18500
180	0	0	1	2	9,0	20	26	90	16	2	41	90		7300	9000
181	0	0	1	2	28,0	17	27	87	12	1	42	90			5790
	0	1	4	2	15,0	19	23	82	9	1	41	90			
182	0	1	4	2	22,0	20	24	86	12	1	41	90			
183	0	0	1	1	16,0	19	24	84	11	1	41	90			
184	0	0	1	2	9,0	14	27	81	8	1	40	90	5910	16100	18000
185	0	0	2	2	5,0	20	27	92	18	1	42	90			
186	0	1	2	1	9,0	13	27	79	6	1	41	90		8400	9500
187	0	0	5	1	10,5	19	24	84	11	1	42	90		14200	14200
188	0	1	4	2	14,0	19	24	84	11	5	42	90	14100	14500	10200
189	0	0	1	2	8,0	17	20	65	4	3	40	60		3200	7000
190	0	0	1	2	12,0	12	28	79	6	1	41	60	6200	16260	23100
191	0	0	1	2	7,5	22	13	52	3	2	40	90		18200	14700
192	1	0	4	2	11,5	13	28	82	7	1	41	90		6400	10250
1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
193	0	1	4	3	8,0	16	27	86	10	4	42	60			7840
194	0	0	1	1	1,1	13	30	87	10	3	41	90	4730	10080	11300
195	0	0	1	2						1	41	90	7200	13000	14800
196	0	1	1	2	6,5	20	26	90	16	2	42	90	6100	7400	10800
197	0	0	1	2	10,0	15	27	83	9	1	41	60	6300	7760	13710
198	0	1	1	2	13,5	14	27	81	8	3	41	60		5900	12200
199	0	0	1	2	8,0	18	28	91	16	1	42	90		13900	15000
200	0	1	3	2	17,0	17	24	80	8	2	41	90			3000
201	0	0	3	2	14,0	22	26	93	21	1	41	90		9700	12900
202	0	1	4	2	9,5	19	19	68	5	2	40	90		9400	9800
203	0	0	1	2	6,0	22	17	70	6	1	41	90	8400	1330	13800
204	0	0	5	2	9,0	19	23	82	9	1	42	90		13200	10400
205	0	0	1	2	15,0	12	27	76	5	1	40	90			5500
206	0	1	2	2	6,0	13	27	79	6	1	42	60		8700	9900

Cont/Apêndice 5

1	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
207	0	1	2	2		16	27	86	10	4	41	30	22800	13200	16400
208	0	1	4	2	12,0	20	26	90	16	1	41	90	5000		7000
209	0	1	1	2	9,0	22	26	93	21	2	41	90	3400	6200	8500
210	0	0	3	2	9,5	20	19	71	6	2	41	90		5300	10200
211	0	1	4	2	14,0	19	23	82	9	1	42	90		19100	17700
212	0	1	4	2	9,0	15	27	83	9	4	41	90			10580
213	0	1	5	2	5,0	14	23	67	4	1	41	90	4200	6100	5300
214	0	1	5	2	10,0	19	19	68	5	3	41	90		9000	10800
215	0	0	1	2	12,0	20	28	93	21	2	42	60			
216	0	1	4	2	20,5	23	34	99	52	2	41	90			
217	0	1	4	2	12,5	19	19	68	5	1	40	90			
218	0	0	1	2	8,5	13	27	79	6	1	41	90	6250	7700	12200
219	0	1	1	2	12,5	20	19	71	6	2	42	90		7900	9300
220	0	0	1	1	10,0	12	27	76	5	1	42	90		8300	12200
221	0	0	5	1	7,0	20	24	86	12	2	42	90		14900	18200
222	0	0	1	2	8,5	13	27	79	6	1	41	90	4080	11300	9300
223	0	1	4	2	13,0	19	24	84	11	1	41	90		3100	9700
224	0	1	2	2	11,0	14	27	81	8	1	42	60	4700		8500
225	0	1	4	2	16,0	20	26	90	16	3	41	90	4400		8200
226	0	1	1	2	8,5	14	27	81	8	1	41	90			12500
227	1	0	4	3	11,0	24	24	92	22	1	41	90		5000	6000
228	0	1	4	2	12,0	16	19	57	3	1	40	90			

Cont/Apêndice 5

1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
1	14300		8436	13175	11726		1665	1550	1430		5,07
2	15600	4962	4690	7665	11700	2692	938	525	2028	1,84	5,00
3											
4	6400	2842	5011	6896	4800	1681	288	431	960	1,69	17,40
5	13100	1402	4097	6630	9563	876	854	858	1703	1,60	4,80
6											
	6800		6308	9546	5372		532	666	816		11,86
7	4800		3239	5494	4320		246	134	240		13,17
8	7800	1950	10324	10836	5616	1365	232	630	1092	1,43	44,50
	8200		6156	8667	7134		760	1284	574		8,10
10	8500	3402	8938	9374	7225	2335	763	436	850	1,46	11,71
11											
12	16090	7238	3630	7500	12228	1128	660	1500	965	6,42	5,50
13	12700		3038	9372	9525		627	3124	1651		4,85
14											
15	8850	5471	12320	16170	7434	3414	1408	1050	885	1,60	8,75
16	6400	3103	8245	9810	5120	2224	97	327	960	1,40	85,00
17											
18											
19	4332		12035	10858	8554	741	725	732	470	0,00	16,60
20	7700		7268	18142	6006		1297	772	1155		5,60
21											
22	11400	8585	13904	14696	9234	1111	948	1002	1368	7,73	14,67
23	7000		12610	8736	5390		3492	1248	1190		3,61
24											
25	11500										
26	10140										
27	13100		17784	19536	12183		2964	1110	524		6,00
28	11500										
29											
	4400		6478	7189	2992		632	910	968		10,25
30	5200	6203	11970	11102	3796	1749	1064	976	1040	3,55	11,25
31											
32	11300	15476	14480	19608	10057	3604	2172	1140	226	4,29	6,67
33	18300	3283	4320	12382	16653	1568	378	1208	366	2,09	11,43
34											
35											
1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
36											
37	8100		6900	7600	5670		1012	570	1053		6,82
38	8500	4042	9234	11276	7395	1792	798	507	425	2,26	11,57
39	12300		4500	5538	10332		360	702	738		12,50
40	9800	4281	5695	8084	8134	2095	684	752	882	2,04	8,33
41	8900		9990	9272	6631		1890	1586	1415		5,29
42	18000		9625	12719	14940		1250	1771	1800		7,70
43	7800	3432	8383	10285	6630	2142	707	1452	780	1,60	11,86
44											
45	3600	1392	4681	4563	2585	672	395	644	763	2,07	11,85
46	6200	4026	9310	6264	5146	1342	294	648	744	3,00	31,67
47	7400		6132	8925	6438		584	315	518		10,50
48	12000		8560	12104	10200		1284	544	720		6,67
49	19500	4334	13200	13640	15990	3276	1232	1540	975	1,32	10,71
50	5000	8760	2992	5740	4000	830	204	700	550	10,55	14,67
51	5800	2669	5084	5694	5104	1400	310	730	116	1,91	16,40
52	7600		9516	8322	6156		1098	1482	608		8,67

Cont/Appendice 5

1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
53	9100	2964	7626	10660	7371	1664	744	910	1547	1,78	10,25
54	9000	3227	6075	12702	8100	2712	900	1022	630	1,19	6,75
55	10900		13200	13940	8557		750	984	1232		17,60
56	6070		4392	7816	5099		275	391	607		15,97
57											
58	20200	7878	10584	15770	16766	1515	1029	760	808	5,20	10,29
59	7800		8075	11645	6131		855	1370	866		9,44
60	8000	2361	11247	10112	5984	1702	1630	1536	1408	1,39	6,90
61	12500	1862	2520	4466	9500	1330	630	1232	1500	1,40	4,00
62	5600	3654	7900	8091	4704	1613	700	186	616	2,27	11,29
63	4000		5041	5166	3180		852	504	572		5,92
64	16000	3302	9590	13172	13920	1466	822	1780	800	2,25	11,67
65	9100		11844	14703	7189		846	676	1001		14,00
66			8910				660				13,50
67	9500			10247	8550			1645	665		
68	8600	3360	3796	5976	6794	1442	572	432	946	2,33	6,64
69	10800	6590	17820	17765	10152	2090	1188	374	324	3,15	15,00
	13800		16320	15372	11592		816	915	966		20,00
70	7000		9702	14960	5600		1764	1020	980		5,50
71	7000		6021	8700	5565		1201	600	665		5,01
72											
73	17300		13746	12460	14186		948	700	1557		14,50
74	11300	3581	7812	13515	9831	1977	465	795	678	1,81	16,80
75	9400	3626	10124	12150	8084	3330	1817	1350	940	1,09	5,57
76											
77	10300		12616	10956	8755		912	1320	824		13,83
78	9520										
79	10600	5687	10293	11325	8374	767	141	755	318	7,41	73,00
80											
81	3300	1886	846	1140	2409	2392	720	399	363	0,79	1,18
82	14200	3785	14842	16650	12354	1539	1448	925	1562	2,46	10,25
83	12100	6290	9322	7708	9680	1785	1770	328	1210	3,52	5,27
	11000										
84	11000		13832	13552	8800		1820	616	1430		7,60
85	12200	5513	10260	12600	10492	2546	912	840	732	2,17	11,25
86	8700	2024	6075	6216	6960	1439	675	666	1392	1,41	9,00
87	20400	5848	9792	11400	17340	1892	2040	1216	816	3,09	4,80
88											
89	3200		2220	3055	2400		814	846	224		2,73
90											
91											
92	6700		13770	7857	4543		765	1164	1467		18,00
	8480		8580	11004	85		660	524	254		13,00
93	6000		5550	7790	5520		900	475	300		6,17
94	22200										
95	18700		12580	18308	16643		592	597	1122		21,25
96	6600	5040	4608	4886	4950	1368	768	843	1082	3,68	6,00
97											
98											
99	9600		8528	11266	7296		936	786	1344		9,11
100	17600		6632	13950	14784		772	1240	1584		8,59
101	8400		6864	8316	7140		1232	990	756		5,57
102	3800		6080	6675	3116		192	525	418		31,67
103	7800		6992	9477	6942		228	585	546		30,67
104											

Cont/Apêndice 5

1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
105	14100	6161	14450	14616	12408	3420	850	1044	564	1,80	17,00
106											
1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
108	5070										
107											
109	19200		7470	15996	16320		810	1116	1920		9,22
110	15800										
111	10600			3174	10282			1012	212		
112	15100		4823	5760	10570		2275	960	2416		2,12
113	7600		10680	11205	5875		600	1215	1148		17,80
114	6400		7569	7200	4864		435	1260	1088		17,40
115	5200		12104	8372	3749		408	644	1160		29,67
116	8600		8787	10164	7826		505	847	516		17,40
117	8600	3091	8460	7917	6622	1936	752	546	1290	1,60	11,25
118											
119	4200		4104	6536	3444		864	532	378		4,75
120											
121	14200		8432	19550	11644		1488	1840	1846		5,67
	7100	2275	3969	6642	6319	2310	441	648	497	0,98	9,00
122	7000	3038	7568	12408	5481	2418	880	1128	973	1,26	8,60
123	22000		16038	22518	20020		594	556	660		27,00
124	9500		8313	11102	7505		280	610	1425		29,69
125	8700	4144		4389	8004	1702		285	261	2,43	
126	18400		12710	16766	15456		1085	1010	1104		11,71
127											
128	7900	2774	6786	9212	6478	1283	1479	490	1185	2,16	4,59
129											
130	17200		16839	21663	12900		1387	747	1720		12,14
131											
132	9500	4292	3542	8557	7420	1102	460	516	1330	3,89	7,70
133	12700		4132	6603	10122		814	465	1486		5,08
134	5920										
135	3000		15840	16268	2400		720	1372	330		22,00
136	12000	6808	6020	8645	11160	2024	1548	1596	480	3,36	3,89
137	8300		31958	26224	6640		2601	1490	996		12,29
138	7700	6237	6390	13083	6776	891	446	588	462	7,00	14,33
139	9100	3043	12865	12084	6370	1333	930	1113	2002	2,28	13,83
140											
141	14100		11397	11856	11703		262	1064	1551		43,50
142	7200	1804	5680	7743	5976	1886	710	435	720	0,96	8,00
143	6300		15189	10472	4788		1647	833	1134		9,22
144	10800		11718	13072	8748		378	912	1620		31,00
145	8100	3916	11120	13608	6253	1366	556	1176	867	2,87	20

Cont/Apêndice 5

1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
156	7400	3965	7735	9804	6216	1098	170	912	296	3,61	45,50
157	15400		6384	9266	13706		380	618	462		16,80
158	28400										
159	10900	2272	4389	7544	10137	882	627	736	218	2,58	7,00
160	10400	3056	5544	9933	7904	1787	792	1290	1040	1,71	7,00
161											
162	16000	5016	8326	10010	14080	1976	543	1144	960	2,54	15,33
163	9900	1851	5698	9996	8316	3642	962	476	1386	0,51	5,92
	14500										
164	4500		910	795	3015		325	525	900		2,80
165	17600	2040	8658	11523	13552	2379	1755	668	1584	0,86	4,93
166	7000	1918	10292	10500	5810	748	196	500	560	2,56	52,51
	13400	2245	15066	18042	11524	2445	648	372	938	0,92	23,25
167											
168	4500	2528	9126	8848	3825	1445	1521	560	270	1,75	6,00
169	12500	3402	11771	16650	10250	2331	1937	740	1375	1,46	6,08
170	13500		9810	13224	11745		872	1064	810		11,25
171	5400	2337		7056	5022	3078		2254	270	0,76	
172	8900		7520	11340	7743		1034	945	712		7,27
173											
174	9000	7896		11844	7110	470		378	1080	16,80	
175	8700		7252	8118	7047		588	693	1044		12,33
1	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45
176											
177	16000	4182	19320	25160	14080	2558	1610	888	800	1,63	12,00
178	19700		4661	8845	15760		531	870	788		8,78
179	23100		12375	14060	18480		660	740	2079		18,75
180	12900		5840	6480	10449		803	900	1290		7,27
181	16310										
182											
183			8600	9400	8000						
184	11500	3706	14168	14220	10120	1519	483	1260	575	2,44	29,33
185											
186	3900		5964	8075	2894		504	285	764		11,83
187	12300		10082	12070	9840		2130	1136	1845		4,73
188	6900	11985	12760	9180	4968	1551	1160	714	1656	7,73	11,00
189	4400		2278	4949	3304		653	1190	634		3,49
190	21200	3701	13658	15477	18020	1866	976	1617	1060	1,98	13,99
191	12200		15288	12054	10004		1820	1176	1464		8,40
192	8320		4736	9020	6573		512	410	915		9,25
193	8620										
194	17500	2649	7459	8814	16800	1712	907	452	350	1,55	8,22
195	10600	4255	11960	12432	8374	2282	520	1628	1378	1,86	23,00
196	8800	3782	5846	9180	6600	1952	1036	648	1232	1,94	5,64
197	18200	4221	5665	10145	14196	1512	931	1097	2002	2,79	6,08
198	9900		4189	9394	8712		472	732	396		8,88
199	9700		12371	13500	8439		973	450	679		12,71
200	6000			2040	4740			600	960		
201	26100		8245	11352	24012		1164	903	1566		7,08
202	5300		8084	8722	4187		1034	686	795		7,82
203	6500	5855	1024	12282	5200	1991	239	966	845	2,94	4,28
204	8100		8316	8216	6642		1716	1040	810		4,85
205	4480										
206	8000		6812	7732	5400		1305	1465	2280		5,22
207	11500	14136	10956	13776	8809	5700	924	984	1300	2,48	11,86

Cont/Apêndice 5

[illegible]

Cont/Apêndice 5

1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
1	8,50	8,20					190000	191000	16,2	43,1
2	14,60	5,77		176000	91000	91000	122000	163000	15,5	43,2
3										
4	16,00	5,00	344000	204000	165000	218000	281000	229000	13,2	48,2
5	7,73	5,62		139000	126000	142000	127000	145000	13,0	54,0
6										
	14,33	6,58			127000	128000	155000	160000		16,7
7	41,00	18,00		126000		94000	103000	126000	5,2	
8	17,20	5,14	207000		157000	169000	181000	170000	7,0	
	6,75	12,43				146000	193000	200000		
10	21,50	8,50		112000	123000	87000	132000	105000	12,0	16,0
11										
12	5,00	12,67		114000	81000	148000	128000	70000	10,0	15,0
13	3,00	5,77		210000	97000	65000	85000	110000	12,0	30,0
14										
15	15,40	8,40	255000	219000	189000	209000	193000	172000	12,0	60,0
16	30,00	5,33	183000	129000		136000	154000	147000	21,8	
17										
18										
1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
19	14,83	18,20	213000		209000	214000	193000	277000		35,0
20	23,50	5,20	331000			253000	341000	311000	20,1	16,9
21										
22	14,67	6,75	239000		174000	211000	178000	183000	21,8	79,5
23	7,00	4,53			131000	238000	154000	185000		44,7
24										
25						182000		299000		31,6
26							254000	255000		
27	17,60	23,25		163000	176000	198000	176000	135000	13,6	29,8
28			250000				224000			
29										
	7,90	3,09				157000	152000	108000	3,1	27,0
30	11,38	3,65	362000	239000		288000	304000	260000	17,7	25,1
31										
32	17,20	44,50		618000	426000	449000	468000	525000	18,5	34,7
33	10,25	45,50			76000	63000	86000	133000	39,1	37,3
34										
35										
36										
37	13,33	5,38		133000	142000	174000	177000	126000	33,6	55,6
38	22,24	17,40	272000		146000	131000	206000	111000	3,0	33,3
39	7,89	14,00			88000	77000	81000	96000	14,5	56,7
40	10,75	9,22		246000	148000	118000	133000	211000	16,0	72,0
41	5,85	4,69		341000		296000	290000	258000	9,0	34,0
42	7,18	8,30	275000	269000	310000	345000	386000	349000	10,6	10,6
43	7,08	8,50	190000	166000		161000	149000	101000	5,2	32,4
44										
45	7,09	3,39	130000	86000	94000	90000	97000	106000	22,0	38,0
46	9,67	6,92		294000	284000	274000	320000	309000	8,4	22,4
47	28,33	12,43		142000	149000	134000	159000	126000	17,0	41,0
48	22,25	14,17		191000	178000	221000	222000	168000	13,8	50,4
49	8,86	16,40	396000	338000	144000	186000	199000	184000	15,5	50,7
50	8,20	7,27	175000	11000	69000	108000	156000	149000	14,7	25,9
51	7,80	44,00		83000	67000	73000	116000	88000	20,0	47,0
52	5,62	10,13		129000	110000	134000	119000	119000	15,0	44,0

Cont/Apêndice 5

1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
53	11,71	4,76		187000	152000	190000	185000	141000	19,9	42,3
54	12,43	12,86		188000	129000	119000	164000	126000	22,0	42,8
55	14,17	6,95		200000	180000	156000	141000	306000	37,0	42,2
56	19,99	8,40		133000	113000	87000	113000	111000	17,0	35,0
57										
58	20,75	20,75		267000	94000	90000	101000	158000	25,0	81,0
59	8,50	7,08		264000		238000	283000	194000	9,2	17,7
60	6,58	4,25		294000	259000	317000	263000	227000	32,0	52,0
61	3,63	6,33				130000	120000	123000	38,0	73,0
62	43,50	7,64								
63	10,25	5,56		150000		136000	114000	96000	21,0	52,0
64	7,40	17,40		133000	121000	129000	151000	97000	29,4	45,2
65	21,75	7,18			209000	212000	239000	249000	12,1	9,9
66						239000				45,0
67	6,23	12,86		228000	202000	155000	179000	155000	22,0	78,0
68	13,83	7,18	168000	119000	106000	70000	94000	78000	30,0	43,0
69	47,50	31,33		212000	240000	235000	246000	246000		
	16,80	12,00	184000			146000	155000	207000		
70	14,67	5,71	186000	134000	66000	148000	218000	149000	17,0	40,3
71	14,50	8,37		371000	261000	265000	298000	357000	9,0	14,0
72										
73	17,80	9,11		160000	186000	181000	201000	171000	16,3	50,1
74	17,00	14,50	227000	165000	175000	131000	157000	206000	8,4	22,6
75	9,00	8,60	266000	211000	218000	186000		229000	23,0	45,3
76										
77	8,30	10,63		197000	221000	345000	273000	164000	16,8	40,8
78										
79	15,00	26,33			238000	260000	244000	233000	10,0	39,0
80										
81	2,86	6,64		197000	184000	196000	199000	163000	9,0	61,0
82	18,00	7,91	317000	201000	137000	147000	223000	221000	12,4	30,8
83	23,50	8,00	440000		213000	229000	187000	222000		18,9
				207000	222000		204000	219000	17,7	16,0
84	22,00	6,15		207000		244000	204000	219000	17,7	
85	15,00	14,33		287000	255000	274000	275000	204000	20,5	31,8
86	9,33	5,00				225000	185000	171000		29,9
87	9,38	21,25		346000	219000	172000	187000	227000	7,0	26,0
88										
89	3,61	10,71		174000	55000	75000	76000	81000	13,4	22,1
1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
90										
91										
92	6,75	3,10		157000	152000	163000	126000	154000	14,4	51,7
	21,00	0,33		198000	146000	158000	150000	122000	5,3	12,1
93	16,40	18,40		91000		52000	75000	36000	7,2	
94						181000	107000	171000		
95	30,67	14,83		204000		196000	169000	174000	23,0	25,0
96	5,80	4,57		177000	166000	163000	167000	182000	18,0	62,0
97										
98										
99	14,33	5,43				142000	168000	163000	19,3	
100	11,25	9,33				201000	259000	233000		
101	8,40	9,44		254000	191000	223000	241000	212000		25,9
102	12,71	7,45		145000	166000	153000	155000	115000	14,1	38,4
103	16,20	12,71		131000	136000	114000	147000	164000	22,0	46,0

Cont/Apêndice 5

1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
104										
105	14,00	22,00		215000	204000	221000	197000	180000	20,0	54,0
106										
108							220000	146000		
107										
109	14,33	8,50		182000	173000	152000	178000	184000	10,8	45,7
110							123000	139000		
111	3,14	48,50					153000	134000		
112	6,00	4,38		304000	186000	207000	187000	251000	16,0	74,0
113	9,22	5,12		265000	249000	307000	311000	188000	18,0	45,6
114	5,71	4,47	225000	168000	190000	207000	162000		22,2	62,2
115	13,00	3,23				154000	140000	128000	4,5	24,0
116	12,00	15,17	251000	153000	163000	151000	173000	153000	15,0	39,0
117	14,50	5,13				149000	184000	198000		42,8
118										
119	12,29	9,11		176000		143000	156000	125000	29,7	
120										
121	10,63	6,31		395000		307000	339000	311000	20,0	
	10,25	12,71		105000	79000	47000	77000	84000	13,1	58,1
122	11,00	5,63		139000	125000	138000	161000	142000	14,6	66,0
123	40,50	30,33		174000	134000	136000	162000	161000	5,1	45,4
124	18,20	5,27		277000	208000	254000	208000	164000	10,0	60,0
125	15,40	30,67		197000			206000	175000	5,7	32,4
126	16,60	14,00		346000	346000	286000	353000	323000	16,0	27,1
127										
128	18,80	5,47				185000	219000	169000	23,7	46,9
129										
130	29,00	7,50		195000	192000	176000	194000	239000	27,0	42,0
131										
132	16,58	5,58		135000	167000	151000	227000	145000	15,0	52,0
133	14,20	6,81		169000	175000	159000	175000	209000	11,0	63,0
134							154000	121000		
135	11,86	7,27				156000	169000	140000	17,2	35,7
136	5,42	23,25		187000	109000	120000	133000	144000	19,1	32,7
137	17,60	6,67		125000	98000	90000	97000	85000	4,1	54,4
138	22,25	14,67	229000	174000	131000	134000	177000	132000		
139	10,86	3,18			142000	168000	152000	177000	6,2	
140										
141	11,14	7,55		172000	154000	155000	140000	182000	35,0	51,0
142	17,80	8,30		206000	237000	180000	172000	199000	20,0	43,0
143	12,57	4,22			112000	239000	136000	123000		48,3
144	14,33	5,40				131000	132000	151000		
145	11,57	7,21		208000	192000	209000	241000	192000	19,0	59,0
146	8,10	5,13		270000	121000	269000	193000	196000	27,7	47,7
147	21,75	21,75		348000	208000	202000	186000	235000	15,0	48,0
148	27,00	8,40		172000	166000	216000	188000	142000	29,0	64,0
149	12,00	4,28		184000	169000	170000	186000	167000	4,4	36,4
150	11,00	8,67			78000	163000	160000	138000	13,0	50,3
151	30,00	14,17				173000	260000	211000	17,0	53,0
152	11,83	7,68			124000	87000	104000	100000	11,0	45,0
153										
154	17,00	8,20		142000	157000	192000	200000	130000	4,2	30,4

Cont/Apêndice 5

1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
155										
156	10,75	21,00			146000	136000	139000	126000	24,2	43,4
157	14,99	29,67				201000	200000	215000	15,1	46,3
158			271000				199000	176000		
159	10,25	46,50		150000	118000	89000	97000	131000	6,6	42,2
1	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55
160	7,70	7,60	210000	162000		94000	83000	127000	8,1	53,8
161										
162	8,75	14,67		294000	226000	316000	274000	164000	12,5	43,0
163	21,00	6,00		243000	200000	189000	238000	228000	24,5	42,9
				267000	233000	260000	229000	186000	22,0	59,0
164	1,51	3,35		222000	126000	125000	126000	163000	26,0	63,0
165	17,25	8,56	230000	190000	132000	141000	149000	161000	19,0	49,0
166	21,00	10,38		206000	153000	209000	188000	130000	24,0	85,0
	48,50	12,29	319000			254000	234000	254000		
167										
168	15,80	14,17		141000	110000	196000	182000	89000	12,3	61,7
169	22,50	7,45			63000	91000	119000	85000	27,3	33,3
170	12,43	14,50				136000	160000	156000	24,3	
171	3,13	18,60	179000				114000	100000	24,9	45,8
172	12,00	10,88			188000	212000	255000	222000	14,1	49,2
173										
174	31,33	6,58	498000	371000	302000		265000	325000	18,7	51,8
175	11,71	6,75		200000	212000	216000	227000	167000	28,0	65,4
176										
177	28,33	17,60		373000	387000	310000	357000	285000	23,9	57,6
178	10,17	20,00		283000	38000	540000	101000	111000	27,3	35,5
179	19,00	8,89		226000	199000	195000	186000	206000	14,6	59,0
180	7,20	8,10		144000	90000	83000	76000	93000	3,5	51,0
181							121000	160000		
182										
183						142000	174000	172000		
184	11,29	17,60		228000	210000	193000	189000	190000	25,0	50,0
185										
186	28,33	3,79		117000		102000	117000	136000	19,0	
187	10,63	5,33		193000	200000	228000	222000	241000	9,8	34,0
188	12,86	3,00		203000		224000	197000	154000	25,1	71,1
189	4,16	5,21		157000	130000	132000	154000	102000	14,0	45,0
190	9,57	17,00		185000	234000	228000	239000	168000	15,0	52,0
191	10,25	6,83	293000			238000	248000	205000	10,0	31,0
192	22,00	7,18		161000	132000	116000	141000	99000	16,0	42,0
193							172000	182000		
194	19,50	48,00		152000	113000	125000	116000	153000	10,0	27,0
195	7,64	6,08		176000	167000	189000	215000	188000	19,4	
196	14,17	5,36			160000	154000	175000	198000	30,6	77,2
197	9,25	7,09		193000	98000	79000	100000	153000	24,0	68,0
198	12,83	22,00			104000	134000	191000	182000	7,0	5,0
199	30,00	12,43		258000	248000	319000	248000	197000	18,0	29,0
200	3,40	4,94		127000			96000	105000	16,8	14,7
201	12,57	15,33			176000	162000	175000	160000		
202	12,71	5,27				224000	187000	97000		
203	12,71	6,15	223000			174000	184000	185000		19,0
204	7,90	8,20		228000	212000	258000	240000	181000	7,1	38,8
205								220000		
206	5,28	2,37		170000	185000	191000	171000	156000	13,0	31,0

Cont/Apêndice 5

[illegible]

Cont/Apêndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
1	43,1	30,5	12,4		7,35	7,30	7,33	7,35	7,41	19,3	17,5	19,2	21,9
2	43,2	16,4	31,6	11,4	7,32	7,24	7,35	7,34	7,44	21,1	18,1	20,5	19,1
3													
4	48,2	21,9	10,5	4,1	7,42	7,26	7,36	7,29	7,36	19,6	16,0	17,5	20,7
5	54,0	29,0	37,0	6,6	7,33	7,33	7,44	7,38	7,36	18,5	18,0	25,6	26,0
6													
	16,7	17,8	14,1			7,31	7,23	7,29			15,6	16,3	16,8
7		10,2	16,1		7,39		7,35	7,29		20,8		19,6	20,2
8		19,7	11,0	8,7	7,34	7,17	7,25	7,36	7,33	22,2	20,5	20,6	22,7
		5,0	7,5		7,38	7,26	7,26	7,30		18,5	19,1	17,3	20,4
10	16,0	34,0	25,0	6,0	7,40	7,33	7,28	7,29	7,35	19,5	19,0	17,0	20,3
11													
12	15,0	17,8	38,8	5,4	7,44	7,35	7,40	7,31	7,32	22,1	18,0	18,0	19,5
13	30,0	27,7	35,9	7,8	7,38	7,47	7,34	7,33	7,39	20,3	19,7	20,9	19,5
14													
15	60,0	29,7	23,4		7,45	7,31	7,39	7,37		19,5	15,8	18,2	20,9
16		37,4	34,7		7,41		7,40	7,31		19,2		18,9	18,8
17													
18													
19	35,0	32,0	24,0			7,38	7,31	7,36			23,1	20,7	24,2
20	16,9		3,4		7,47	7,42	7,26	7,27	7,35	20,4	19,1	24,5	24,3
21													
22	79,5	41,5	18,6		7,43	7,32	7,31	7,34		18,9	14,5	19,8	21,9
23	44,7	14,0	9,0			7,23	7,24	7,34			19,9	22,9	24,6
24													
25	31,6	21,6	10,3		7,52	7,38	7,36	7,30		18,1	17,7	17,8	21,6
26			19,0	7,2									
27	29,8	69,7	14,9		7,46	7,33	7,22	7,27	7,40	21,7	19,5	16,5	24,2
28			31,5	13,0									
29													
	27,0	21,2	15,1	4,4	7,33	7,35	7,29	7,42	7,38	19,0	20,5	20,2	20,0
30	25,1	25,5			7,35	7,38	7,29			17,6	15,9	19,2	
31													
32	34,7	18,0	13,1	10,4	7,37	7,35	7,34	7,29	7,38	20,8	18,9	21,3	19,5
33	37,3	47,9	24,4	6,6	7,39	7,23	7,34	7,34		21,8	18,5	17,8	19,6
34													
35													
36													
37	55,6	37,0	45,4	11,0	7,39	7,27	7,29	7,25	7,37	19,4	15,2	16,2	14,3
38	33,3	24,7	23,2	6,9	7,39	7,26	7,40	7,35	7,44	17,9	14,9	16,5	17,3
39	56,7	19,2	27,6	4,4	7,34	7,24	7,31	7,38	7,29	21,7	17,1	21,4	22,6
40	72,0	36,7	20,7	11,6	7,40	7,31	7,30	7,35	7,35	25,9	18,3	26,5	25,0
41	34,0	28,6	19,5	9,5	7,41	7,34	7,28	7,34	7,40	21,1	17,9	19,3	20,2
42	10,6	12,6	11,9	8,7	7,43	7,38	7,33	7,36	7,36	20,1	21,6	22,1	19,1
43	32,4	47,7	18,4		7,31	7,30	7,22	7,35		18,3	16,3	15,2	19,4
44													
45	38,0	13,8	11,8		7,41	7,41	7,36	7,37		21,5	18,9	23,7	23,4
46	22,4	27,2			7,34	7,28	7,28			19,0	17,4	17,3	
47	41,0	40,2	29,6	6,9	7,41	7,35	7,37	7,34	7,35	19,7	20,2	18,8	21,7
48	50,4	17,4	8,0		7,38	7,29	7,31	7,38		19,3	18,2	23,9	24,4
49	50,7	32,2	56,5	3,6	7,40	7,28	7,32	7,30	7,35	21,2	15,6	18,8	16,1
50	25,9	29,1		15,6	7,41	7,21	7,20	7,36		19,5	15,2	18,9	21,2
51	47,0	40,0	15,9	7,0	7,40	7,30	7,35	7,38	7,38	19,0	20,3	20,3	26,6
52	44,0	22,2	14,8		7,44	7,36	7,37	7,37		21,9	19,5	20,6	24,9
53	42,3	31,3	17,6		7,40	7,30	7,34	7,31	7,31	19,1	17,0	20,0	21,7

Cont/Appendice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
54	42,8	14,4	29,3		7,33	7,31	7,17	7,29	7,37	18,7	17,4	20,0	15,9
55	42,2	36,2	34,0	8,9	7,42	7,31	7,36	7,37	7,41	22,5	20,2	20,7	20,3
56	35,0	28,7	18,4	6,1	7,40	7,38	7,33	7,38	7,37	22,3	21,3	21,4	22,0
57													
58	81,0	31,1	32,6	5,2	7,45	7,43	7,36	7,38	7,37	19,9	19,5	19,6	22,3
59	17,7	20,3	11,7	3,6	7,46	7,41	7,39	7,30	7,41	22,3	21,6	22,8	22,9
60	52,0	55,6	28,4		7,30	7,21	7,27	7,35		22,6	18,3	16,5	20,2
61	73,0	78,0	19,5	10,2	7,34	7,38	7,31	7,21	7,31	24,3	17,1	17,6	22,0
62													
63	52,0	32,7	19,3	6,6	7,43	7,32	7,28	7,28	7,36	22,7	18,0	19,2	20,8
64	45,2	26,6	29,7	8,5	7,41	7,28	7,27	7,32	7,42	20,2	16,7	18,8	18,1
65	9,9	29,7	11,1		7,41	7,34	7,36	7,29		20,6	17,1	17,7	20,5
66	45,0	31,0				7,29	7,31				18,4	16,1	
67	78,0	63,0	17,4	6,6	7,44	7,36	7,38	7,33	7,39	22,9	18,3	18,5	22,2
68	43,0	30,0	26,8	9,0	7,43	7,37	7,28	7,38	7,33	22,6	19,6	22,2	18,5
69		41,9	11,8		7,38	7,30	7,34	7,36		24,5	17,0	19,7	25,9
		41,5	31,4		7,36		7,12	7,29		22,1		17,1	17,9
70	40,3	14,5	23,2	2,5	7,32	7,22	7,28	7,26	7,38	18,2	16,8	22,1	21,1
71	14,0	10,9	22,6	3,5	7,35	7,35	7,46	7,33	7,33	20,6	20,1	19,5	20,5
1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
72													
73	50,1	23,8	19,8	6,1	7,44	7,32	7,32	7,30	7,37	18,4	18,8	20,2	21,6
74	22,6	46,1	28,5		7,40	7,44	7,36	7,35		24,2	23,6	22,7	23,3
75	45,3	43,7	23,8		7,25	7,22	7,21	7,30		18,2	15,7	15,7	17,4
76													
77	40,8	32,1	21,6	11,4	7,35	7,24	7,34	7,40	7,41	19,4	18,6	17,5	19,6
78			41,6	10,0									
79	39,0	25,6	26,9		7,32	7,29	7,33	7,28	7,34	26,0	20,6	20,1	20,3
80													
81	61,0	40,6	24,0	7,0	7,34	7,25	7,39	7,34	7,44	17,5	12,5	22,9	24,6
82	30,8	30,9	17,7	7,7	7,47	7,28	7,27	7,38	7,43	16,6	14,4	20,4	19,5
83	18,9	20,7	2,3	4,3	7,33	7,31	7,33	7,30	7,36	16,4	16,3	16,4	19,8
	16,0	22,6	16,2		7,35	7,25	7,27	7,27		19,3	14,0	16,0	21,4
84		22,6	16,2		7,35		7,27	7,27		19,3		16,0	21,4
85	31,8	11,3	32,2	5,9	7,43	7,35	7,39	7,31	7,32	22,7	18,8	17,4	17,2
86	29,9	18,5	12,2		7,44	7,36	7,35	7,34		24,0	20,5	22,7	22,7
87	26,0	20,8	23,5	5,9	7,35	7,38	7,30	7,30	7,39	22,0	18,0	18,8	19,7
88													
89	22,1	17,6	37,2	15,8	7,48	7,38	7,31	7,28	7,18	18,6	16,7	15,6	14,5
90													
91													
92	51,7	27,9	12,8		7,42	7,24	7,30	7,29		19,1	16,5	22,6	25,9
	12,1	20,4	15,8	9,6	7,43	7,29	7,40	7,32		25,2	18,4	24,4	22,1
93		18,7	13,0		7,37	7,24	7,39	7,32		17,1	13,9	21,1	24,7
94		19,3	27,7				7,38	7,33				82,0	22,5
95	25,0	30,0	22,5	8,6	7,46	7,39	7,36	7,33	7,31	19,8	17,3	17,4	19,1
96	62,0	33,2	18,8	5,1	7,38	7,30	7,30	7,38	7,39	23,7	18,2	19,9	23,0
97													
98													
99		41,6	11,8		7,45	7,37	7,20	7,29		15,3	15,9	19,6	23,8
100		18,0	26,0	8,0	7,37	7,35	7,29		7,37	19,5	17,8	15,2	
101	25,9	11,8			7,32	7,27	7,29	7,30		18,8	18,0	17,9	20,8
102	38,4	24,1	12,1		7,46	7,36	7,36	7,38		23,1	21,0	21,1	14,8
103	46,0	32,0	17,4	8,8	7,41	7,33	7,32	7,25	7,37	21,3	18,8	20,5	23,9
104													

Cont/Âpndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
105	54,0	39,3	35,6	9,0	7,38	7,48	7,34	7,40	7,43	24,2	23,0	23,2	22,7
106													
108			27,1	8,4									
107													
109	45,7	36,8	29,8	9,3	7,24	7,24	7,36	7,38	7,32	19,5	17,5	21,4	23,3
110			5,1	10,0		7,43		7,26	7,35		23,9	23,4	22,5
111			42,5		7,32	7,40	7,30	7,30	7,38	21,5	18,9	18,3	17,4
112	74,0	53,1	55,0	4,5	7,42	7,44	7,35	7,34	7,37	23,8	21,4	24,1	24,4
113	45,6	38,3	21,4	4,0	7,37	7,38	7,31	7,29	7,39	23,9	18,9	20,2	22,5
114	62,2	63,9	9,9		7,37	7,34	7,36	7,37		20,8	16,7	20,9	24,0
115	24,0	34,4	15,8		7,28	7,21	7,29	7,38		17,6	16,4	19,5	22,2
116	39,0	29,7	12,6	7,7	7,44	7,34	7,35	7,37	7,37	18,4	16,8	18,8	19,4
117	42,8	25,8	14,1			7,26	7,21	7,29			16,9	18,5	20,8
118													
119		8,9			7,50		7,34	7,26		22,2		22,7	23,4
120													
121		22,4	11,8		7,39		7,25	7,24		21,0		18,9	21,0
	58,1	37,4	43,1		7,32	7,32	7,52	7,41	7,37	19,9	21,7	21,0	18,0
122	66,0	48,2	16,5		7,40	7,29	7,46	7,25		18,2	14,9	22,4	24,9
123	45,4	22,5	31,1		7,39	7,32	7,39	7,28		18,4	15,9	15,9	18,4
124	60,0	27,0	21,3	4,1	7,44	7,30	7,38	7,34	7,33	23,3	20,1	24,2	24,0
125	32,4		12,9		7,31	7,26		7,29		17,5	15,8		20,8
126	27,1	26,8	9,6	3,8	7,43	7,43	7,37	7,34	7,35	22,1	21,9	22,1	23,9
127													
128	46,9	21,9			7,38	7,29	7,30	7,26		19,5	16,1	18,5	17,7
129													
130	42,0	18,2	25,2		7,43	7,48	7,34	7,31	7,33	20,4	18,4	20,8	21,7
131													
132	52,0	42,0	51,3	5,2	7,43	7,31	7,35	7,26	7,39	21,4	18,3	19,7	18,3
133	63,0	37,0	14,9	5,5	7,46	7,26	7,33	7,33	7,34	19,1	15,7	20,5	21,5
134			22,8										
135	35,7	18,5	40,3		7,36	7,33	7,36	7,34		17,8	17,4	18,0	18,8
136	32,7	40,7	30,7		7,49	7,40	7,37	7,23		19,9	19,3	19,3	20,4
137	54,4	30,0	24,0	5,5	7,39	7,24	7,26	7,35	7,39	22,1	14,9	16,5	17,3
138													
139		9,2	19,7		7,38	7,27	7,31	7,24		20,2	19,3	19,2	20,6
140													
1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
141	51,0	37,9	22,2	5,6	7,34	7,29	7,33	7,38	7,34	19,1	16,1	24,3	27,0
142	43,0	46,2	29,7	7,5	7,39	7,34	7,30	7,33		23,3	17,6	17,7	18,8
143	48,3	25,4				7,31	7,29	7,27			18,6	20,6	23,1
144		9,6	8,0			7,39	7,34	7,27			16,6	23,4	23,2
145	59,0	34,3	22,7	14,1	7,34	7,24	7,31	7,31	7,27	22,4	16,4	21,2	25,2
146	47,7	35,4	9,4		7,42	7,26	7,22	7,34		21,8	14,3	18,2	22,1
147	48,0	45,2	24,4	5,5	7,46	7,36	7,31	7,32	7,38	23,8	20,2	20,9	21,8
148	64,0	44,2	24,8	5,8	7,42	7,30	7,25	7,24	7,40	21,1	19,5	19,3	20,6
149	36,4	25,4			7,34	7,20	7,35			19,3	14,1	19,3	
150	50,3	29,1	14,8	9,9	7,42	7,25	7,39	7,33	7,41	15,4	14,9	21,3	21,3
151	53,0	24,5	21,5	9,6	7,42	7,38	7,38	7,38	7,43	22,7	18,8	20,0	21,7
152	45,0	40,0	24,5	10,7	7,37	7,15	7,24	7,35	7,33	19,6	17,6	18,7	18,9
153													
154	30,4	18,8	34,6	4,3	7,39	7,22	7,34	7,27	7,36	16,9	16,0	18,1	17,5

Cont/Apêndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
155													
156	43,4	22,3	32,5	6,4	7,37	7,14	7,25	7,30	7,34	19,4	14,0	17,3	16,6
157	46,3	16,3	21,4	9,4	7,34	7,42	7,39	7,28	7,35	20,2	19,7	20,2	21,8
158			27,6	11,3				7,29					
159	42,2	38,2	25,0		7,30	7,27	7,25	7,31	7,44	19,2	15,7	14,0	16,5
160	53,8	40,5	34,3	6,6	7,34	7,33	7,33	7,36	7,33	18,5	16,5	16,4	16,8
161													
162	43,0	42,4	28,5	6,1	7,46	7,31	7,32	7,29	7,38	19,8	19,4	18,4	18,5
163	42,9	23,7	20,5		7,43	7,21	7,35	7,29		19,5	18,8	19,7	22,0
	59,0	31,0	37,0		7,35	7,19	7,31	7,33	7,36	18,6	16,8	20,6	20,0
164	63,0	19,6	17,6	9,2	7,42	7,33	7,39	7,30	7,31	23,1	17,9	20,0	20,7
165	49,0	45,0	14,0	6,4	7,41	7,36	7,29	7,22	7,35	23,0	18,2	19,9	23,9
166	85,0	47,1	45,6	5,7	7,41	7,23	7,35	7,34	7,36	25,9	18,7	18,6	20,3
		19,1	9,7		7,29	7,29	7,30			17,4	16,6	18,8	
167													
168	61,7	29,4	15,9	5,2	7,43	7,23	7,27	7,26	7,37	23,5	15,2	15,6	14,8
169	33,3	20,9		12,2	7,31	7,31	7,35	7,26	7,39	15,9	46,3	18,5	20,2
170			4,4		7,43	7,26	7,33			19,2	18,4	23,2	
171	45,8	30,2	35,0		7,37	7,30	7,30	7,28	7,42	16,9	14,9	15,7	15,8
172	49,2	28,3	20,9		7,43	7,27	7,31	7,38		20,2	17,8	19,0	20,3
173													
174	51,8		22,9	6,4	7,34	7,30		7,38	7,39	18,6	16,9		19,9
175	65,4	38,0	34,1	5,7	7,35	7,27	7,21	7,28	7,38	18,4	14,6	19,2	18,8
176													
177	57,6	32,3	29,4	8,6	7,39	7,25	7,35	7,33		21,5	20,3	20,4	24,0
178	35,5	35,2	18,4	5,7	7,44	7,36	7,39	7,28	7,29	20,1	18,4	17,5	22,4
179	59,0	40,2	29,1	4,7	7,24	7,37	7,32	7,38	7,37	16,4	21,7	23,0	23,6
180	51,0	16,9	19,8	7,9	7,43	7,42	7,43	7,26	7,41	19,0	21,4	21,6	20,4
181			36,1	7,5				7,52	7,38				23,0
182													
183		9,7	10,3		7,45	7,37	7,36	7,36		17,8	19,3	20,2	19,6
184	50,0	38,0	14,5		7,46	7,37	7,36	7,36	7,38	20,9	19,2	21,5	22,5
185													
186		38,1	27,5	5,0	7,37		7,31	7,35		23,6		20,9	24,3
187	34,0	10,9	8,2		7,41	7,37	7,37	7,32		18,5	19,7	21,4	23,5
188	71,1	13,9	19,4		7,37	7,17	7,31	7,24		20,1	17,7	16,8	19,0
189	45,0	35,9	29,5		7,43	7,37	7,35	7,31		20,9	17,7	21,4	21,0
190	52,0	54,4	45,0	5,4	7,37	7,32	7,35	7,35	7,36	23,0	20,9	20,4	20,7
191	31,0	17,7			7,40	7,29	7,29			21,1	18,3	19,1	
192	42,0	17,0	19,5		7,38	7,30	7,39	7,35		20,8	17,8	22,1	19,6
193			15,0	20,0					7,41				
194	27,0	22,1	25,0		7,37	7,38	7,24	7,47		18,0	18,4	19,8	15,9
195		19,3	9,4		7,45	7,34	7,23	7,33		19,3	15,5	18,7	19,4
196	77,2	26,7	20,5		7,45	7,31	7,33	7,31		16,1	15,7	19,4	21,1
197	68,0	32,8	41,8	4,6	7,37	7,34	7,36	7,37	7,41	23,2	22,8	23,6	22,3
198	5,0	6,5	10,7	5,5	7,33	7,27	7,31	7,37	7,40	23,7	18,4	25,5	23,7
199	29,0	28,0	24,5		7,28	7,27	7,21	7,32		21,7	18,3	21,1	19,4
200	14,7		18,8		7,42	7,36		7,26		20,2	20,3	17,4	
201		44,6	33,3	8,1	7,37	7,31	7,35	7,36	7,35	19,7	15,0	21,4	19,4
202		43,3		3,9		7,21	7,26		7,36		15,4	18,6	
203	19,0	21,9				7,41	7,33				18,4	20,7	
204	38,8	22,9	11,2	20,3	7,38	7,28	7,21	7,35	7,35	23,2	18,6	21,1	21,4
205			39,0										18,0
206	31,0	34,0	12,0	4,5	7,38	7,39	7,37	7,36		26,3	19,9	21,3	22,1
207	24,0	59,0	22,9	4,5	7,32	7,33	7,27	7,38	7,35	22,5	19,7	20,3	22,4

Cont/Appendice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
208	12,7	32,1	15,9	8,6	7,38	7,33	7,30	7,31	7,39	18,1	17,5	15,7	15,3
209	42,7	26,9	8,3		7,43	7,32	7,27	7,40		19,9	12,1	18,4	21,8
210	48,5	15,7	23,5	4,0	7,25	7,34	7,44	7,32		17,1	14,8	18,8	20,0
211	19,8	31,1	18,2	9,1	7,36	7,25	7,25	7,29	7,36	19,2	15,3	15,5	16,9
212			30,0	9,0									
1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
213	30,9	21,1	15,5		7,25	7,23	7,28	7,38		15,9	16,0	20,3	20,6
214		24,5	17,1		7,53	7,32	7,30	7,29		20,1	17,0	18,2	21,6
215													
216													
217													
218	36,0	23,8	24,7		7,45	7,37	7,32	7,29	7,42	23,4	20,8	19,4	20,5
219	51,8	21,0	22,6		7,30	7,23	7,30	7,32		18,2	14,5	19,0	21,3
220	65,0	31,0	26,7	6,5	7,49	7,29	7,36	7,33	7,37	21,5	16,8	18,3	24,1
221	56,5	17,1	14,0		7,40	7,24	7,31	7,31	7,36	20,5	17,0	18,2	20,0
222	91,0	62,0	23,2	12,0	7,35	7,38	7,32	7,32	7,35	20,0	20,3	20,1	22,8
223	56,6	11,8	20,4		7,35	7,30	7,16	7,28		20,0	17,6	23,6	23,9
224	42,0	42,5			7,34	7,37	7,38	7,36	7,34	16,6	19,1	19,6	20,0
225			23,4	6,3	7,30			7,16	7,40	20,8			18,7
226			31,0	9,9									
227	48,0	30,9		5,8	7,36	7,36	7,26	7,24	7,36	16,0	19,8	19,2	23,3
228													
1	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
1	27,1			1,33	1,26	1,31		-4,8	-8,1	-6,0	-3,3	2,3	0,69
2	19,1		1,29	1,69	1,25	1,29	1,23	-4,7	-8,4	-4,9	-6,0	-3,6	
3													
4	24,5		1,20	1,30	1,22	1,11	1,04	-4,1	-10,1	-6,7	-5,6	-1,0	
5	23,1		1,45	1,45	1,39		1,13	-6,5	-7,0	1,7	0,8	-2,1	
6													
			1,66	1,56	1,31				-9,5	-10,6	-8,8		0,64
7			1,28		1,27	1,20		-3,5		-5,3	-6,0		
8	29,6	1,00	1,13	1,14	1,22	1,14	1,00	-3,3	-8,3	-6,4	-2,5	2,7	
			1,41	1,66	1,43	1,33		-5,7	-7,3	-9,0	-5,6		
10	37,5		1,31	1,48	1,59	1,28	1,30	-4,3	-6,2	-9,0	-6,1	9,7	
11													
12	19,6		1,15	1,52	1,29	1,45	1,27	-1,3	-6,6	-5,6	-6,2	-6,0	
13	26,8		1,27	1,42	1,65	1,54	1,30	-4,3	-3,1	-4,4	-5,7	1,7	
14													
15			1,25	1,31	1,21	1,36		-3,4	-9,4	-5,7	-3,9		
16			1,24		1,09	1,11		-4,7		-4,9	-6,7		
17													
18													
19		1,05		1,21	1,15	1,22			-1,7	-5,3	-1,2		
20	27,7			1,35	1,32			-2,0	-4,3	-3,3	-3,3	1,4	
21													
22				1,68	1,50	1,57	1,16	-4,4	-10,2	-6,0	-3,8		
23				1,09	1,00	1,05			-7,4	-4,9	-1,2		1,11
24													
25				1,47	1,57	2,35	1,25	-3,6	-6,4	-6,8	-4,9		
26						1,30	1,10						
27	25,1		1,37	1,42	1,14	1,35	1,22	-1,4	5,9	-10,7	-3,2		0,39
28						1,40							
29													
	25,3				1,31	1,12	1,07	-6,1	-4,5	-6,0	-3,4	0,0	
30			1,29	1,55	1,47		1,08	-6,9	-8,1	-6,9			
31													

Cont/Apêndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
32	22,4		1,00	3,59	1,39	1,18	1,14	-4,0	-5,9	-4,2	-6,6	-2,4	12,16
33				2,57	1,32	1,37	1,09	-2,8	-8,2	-6,9	-5,4		1,89
34													
35													
36													
37	25,8		1,32	1,38	1,25	1,29	1,10	-4,7	-10,6	-9,3	- 11,8	0,4	
38	20,8		1,23	1,87	1,31	1,11	1,08	-5,8	-11,0	-6,5	-7,3	-2,9	0,38
39	26,3			1,56	1,27	1,20	1,27	-3,7	-9,5	-4,4	-2,2	-0,6	
40	23,9		1,09	1,21	1,44	1,56	1,26	1,0	-7,1	-0,3	-0,7	-1,6	
41	27,8		1,19		1,27	1,38	1,11	-3,1	-6,9	-6,9	-4,9	2,6	0,35
42	27,1		1,56	1,38	1,43	1,39	1,31	-3,5	-3,0	-3,5	-5,6	1,1	
1	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
43		1,15	1,47		1,52	1,55		-7,1	-9,1	-11,6	-5,4		
44													
45		1,00	1,41	1,31	1,27	1,41		-2,6	-4,9	-1,6	-1,8		
46				1,32	1,31	1,05	0,99	-6,0	-8,7	-8,7			
47	29,4		1,58	1,47	1,60	1,58	1,07	-4,0	-4,8	-5,7	-3,7	2,5	2,76
48			1,22	1,35	1,16	1,25		-4,7	-7,7	-2,6	-0,5		
49	26,2		1,25	1,34	1,21	1,27	1,15	-2,9	-10,1	-6,6	-9,0	0,4	
50		1,00	1,23	1,28	1,05	1,00		-4,5	-11,8	-9,1	-3,5		0,85
51	27,4		1,31	1,49	1,23	1,15		-5,0	-5,6	-4,7	1,2	1,9	
52			1,37	1,39	1,27	1,44		-1,3	-5,1	-4,1	-0,6		
53			1,48	1,61	1,35	1,33		-4,8	-8,5	-5,1	-4,5		
54	23,3		1,06	1,32	1,15		0,97	-6,3	-8,0	-8,7	-9,6	-1,7	
55	26,1		1,00	1,16	1,15	1,19	1,00	-1,5	-5,6	-4,3	-4,2	1,4	
56	24,7	1,00	1,27	1,33	1,31			-2,0	-3,2	-4,2	-2,6	-0,6	
57													
58	31,5		1,16	1,35	1,55	1,62	1,24	-3,0	-4,0	-5,1	-2,5	5,6	
59	24,8		1,17					0,9	-2,5	-1,7	-3,4	0,3	0,26
60			1,32		1,40	1,35		-3,8	-9,1	-9,5	-4,7		
61	21,5				1,12	1,15	1,16	-1,3	-6,8	-7,9	-6,1	-4,2	
62													
63	23,2		1,01		1,22	1,22	1,06	-1,0	-7,2	-7,1	-5,7	-1,6	
64	20,4		1,12	1,32	1,28	1,22	1,02	-3,6	-9,1	-7,6	-7,2	-3,8	
65				1,62	1,53	1,52		-3,4	-7,7	-7,9	-5,7		
66					1,49				-7,6	-9,0			
67	27,1		1,21	1,90	2,09	1,64	1,41	-0,6	-6,3	-5,8	-3,6	1,6	
68	26,2		1,23	1,96	1,77	1,64	1,08	-1,2	-5,1	-4,2	-5,8	0,2	
69					1,18	1,40		-0,6	-8,3	-5,3	0,2		
		1,00			1,12	1,18		-2,9		-11,6	-7,9		0,8
70	24,0		2,27	1,74	1,38	1,49		-6,9	-10,4	-4,8	-5,9	-1,0	
71	25,5		1,10	1,80		1,47	1,22	-4,4	-5,0	-3,3	-5,0	-0,5	
72													
73	25,6		1,34	1,39	1,40	1,45	1,25	-4,6	-6,6	-5,4	-4,5	-0,3	
74		1,00	1,37	1,55	1,43	1,46		-0,5	-0,1	-2,5	-1,5		1,74
75			1,15		1,12	1,04		-8,6	-11,2	-11,6	-8,2		
76													
77	23,5		1,21	1,26	1,13	1,26	1,31	-5,3	-8,5	-6,8	-3,9	-0,9	
78						1,20							
79	23,2			1,26	1,20	1,26	1,79	-0,4	-5,6	-5,3	-6,1	-2,3	2,99
80													
81	21,3		1,42	1,52	1,51		1,26	-7,4	-13,4	-1,8	-1,1		
82	24,0		1,50	1,75	1,40	1,20	1,12	-6,0	-11,3	-6,3	-4,9	-0,1	0,6
83	19,9	1,00			1,47	1,76		-8,1	-8,6	-8,2	-6,1	-5,0	

Cont/Apêndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
			1,03	1,20	1,15	1,10		-5,4	-12,0	-9,8	-5,4		1,43
84			1,03		1,15	1,10		-5,4		-9,8	-5,4		1,43
85	19,9		1,07	1,26	1,19	1,20		-1,1	-6,0	-6,2	-8,1	-5,7	
86					1,00	0,95		0,2	-4,3	-2,7	-2,8		
87	27,9		1,30	1,70	1,33	1,31	1,19	-3,3	-6,5	-6,9	-6,1	2,6	
88													
89	19,5		1,27	1,47	1,52	1,48	1,58	-3,9	-8,1	-9,4	-11,1	-9,1	
90													
91													
92			1,19	1,26	1,07	1,18		-4,0	-10,1	-4,0	-1,2		
			1,31	1,63	1,40	1,37		1,0	-7,5	-3,1	-3,9		1,82
93			1,71		1,52	1,40		-7,2	-12,4	-3,0	-1,4		0,35
1	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
94					1,80	2,16	1,17			-3,5	-3,1		
95	23,8		1,30		1,56	1,29		-3,0	-6,4	-6,9	-6,1	-2,7	0,66
96	25,5		1,00	1,09	1,17	1,16	1,00	-1,2	-7,5	-6,1	-1,8	0,6	
97													
98													
99					1,36	1,20		-4,4		-8,2	-3,0		0,3
100	27,5				1,44			-4,5	-6,5	-10,0		1,6	
101					1,35		1,25	-6,5	-8,1	-7,9	-5,3		
102			1,30	1,26	1,24	1,23		-0,2	-3,8	-3,9	-9,1		0,35
103	26,9		1,32	1,42	1,39	1,30	1,00	-2,9	-6,4	-5,1	-3,8	1,2	
104													
105	26,6		1,18	1,49	1,31	1,55		-0,9	0,3	-2,6	-1,7	2,2	
106													
108						1,50							
107													
109	23,8		1,52	1,44	1,29	1,36	1,04	-6,7	-9,2	-3,5	-1,6	-2,3	
110	26,4					2,56	1,27		0,6	-1,5	-3,7	1,0	
111	27,6				1,17	1,22	1,08	-4,2	-5,1	-7,4	-8,2	2,2	
112	28,2		1,17	1,75	1,61	0,98	1,27	-0,4	-2,3	-1,3	-1,4	2,5	
113	27,6		1,19	1,30		1,17	1,16	-1,2	-5,4	-5,7	-4,1	2,4	3,05
114		1,09	1,27	1,20	1,03	1,46		-3,9	-7,8	-4,0	-18,2		
115					1,17	1,21		-8,4	-10,6	-6,5	-2,6		
116	24,0	1,28	1,58	1,53	1,57	1,59	1,43	-4,9	-7,9	-5,9	-4,9	-1,2	
117				1,61	1,34	1,26			-9,3	-9,3	-5,6		
118													
119			1,04		1,06			-0,1		-2,7	-3,8		
120													
121			1,00		1,42	1,26		-3,5		-7,8	-6,1		
	28,5		1,44	1,32	1,13	1,21		-5,7	-4,1	-1,3	-5,4	2,3	
122			1,36	1,56		1,28		-5,7	-10,6	-0,7	-3,2		
123			1,27	1,35	1,30	1,18		-5,7	-9,1	-7,5	-7,6		
124	26,3		1,15	1,65	1,21	1,52	1,21	-0,6	-6,0	-0,8	-1,8	0,1	
125			1,52	1,64		1,29	1,21	-8,0	-10,3		-5,5		
126	27,7		1,16	1,23	1,18	1,19	1,11	-1,7	-1,7	-2,7	-2,0	1,5	
127													
128			1,21	1,35	1,24			-4,9	-9,6	-7,3	-8,7		
129													
130	26,1		1,43	2,06	1,97	1,84		-2,6	-3,9	-4,4	-4,5	-0,1	
131													
132	34,3	1,00	1,21	1,64	1,33	1,25	1,14	-2,3	-7,3	-5,3	-8,2	8,3	3,45

Cont/Apêndice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
133	26,9		1,21	1,35	1,36	1,36	1,00	-3,9	-10,4	-5,0	-4,2	1,0	
134						1,30							
135					1,28	1,33		-6,7	-7,6	-6,4	-6,2		
136			1,29	1,68	1,53	1,28		-2,2	-4,6	-5,4	-7,1		
137	22,8		1,22	1,44	1,44	1,30	1,18	-2,4	-11,4	-9,7	-7,3	-1,9	
138													
139					1,24	1,19		-4,3	-7,1	-6,4	-6,7		
140													
141	27,1		1,03	1,07	1,17	1,38	1,14	-5,8	-9,4	-1,6	1,7	1,2	
142			1,02	1,12	1,16	1,20	1,16	-1,4	-7,3	-7,9	-6,4		
143				1,52	1,20				-7,0	-5,8	-3,9		
144					1,52	1,48			-7,4	-2,3	-4,0		
145	31,1		1,06	1,48	1,33	1,16	1,00	-3,3	-10,1	-7,7	-1,4	3,4	
146			1,23	1,20	1,18	1,27		-2,1	-11,6	-9,1	-3,4		0,5
147	28,2		1,16	1,29	1,34	1,20	1,00	0,4	-4,6	-4,9	-3,9	2,8	
148	24,1		1,09	1,35	1,25	1,30	1,33	-2,7	-6,4	-7,5	-6,8	-0,5	
149			1,23	1,32		1,18		-5,7	-12,9	-6,7	-5,3		
1	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
150	27,3			1,75	1,20	1,23	1,49	-7,7	-11,2	-3,1	-4,4	2,4	1,09
151	24,3				1,37	1,28	1,26						
152	22,5			1,79	1,45	1,37	1,01	-4,9	-10,6	-8,2	-5,6	-3,1	
153													
154	27,0		1,05	1,23	1,49	1,20	1,00	-7,1	-10,9	-6,5	-8,6	1,3	1,92
155													
156	21,9			1,44	1,22	1,15	1,11	-5,2	-14,1	-9,2	-8,9	-3,6	3,5
157	25,3		1,54		1,47	1,55	1,45	-5,1	-3,8	-3,8	-5,1	-0,5	
158							1,50				-6,9		
159	20,3		1,45	1,53	1,78	1,43	1,05	-6,6	-10,3	-12,0	-8,7	-3,2	
160	23,6				1,41	1,38	1,15	-6,4	-8,1	-8,2	-7,4	-2,1	3,25
161													
162	25,6		1,12	1,45	1,51	1,48	1,23	-2,9	-6,2	-7,0	-7,4	0,4	
163			1,30	1,53	1,31	1,46		-3,8	-8,6	-5,1	-4,6		
	27,5			2,42	1,80	1,86		-6,1	-10,6	-5,6	-5,4	1,3	
164	20,7		1,25	1,71	1,46	1,40	1,32	-1,2	-7,3	-4,0	-5,5	-5,2	
165	22,9		1,21	1,87		1,38	1,10	-1,3	-6,3	-6,3	-4,7	-2,4	
166	27,7		1,01	1,37	1,18	1,27	1,12	1,2	-8,6	-6,0	-4,9	1,9	
		1,10	1,37	1,39	1,24	1,19		-8,3	-9,0	-7,0			
167													
168	20,2		1,39	1,39	1,28	1,35	1,14	-0,4	-11,3	-10,1	-11,1	-4,3	
169	20,8			1,68	1,19	1,24	1,13	15,9	-11,3	-6,0	-6,7	-3,3	
170				1,27	1,08	1,09		-4,5	-8,1	-2,7			
171	27,8	1,00				1,93	1,25	-7,0	-10,2	-9,6	-10,0	3,0	
172				1,52	1,50	1,16	1,05	-3,3	-8,4	-6,5	-4,0		0,32
173													
174	24,5	1,15		1,97		1,95	1,53	-6,5	-8,5		-4,9	-0,4	
175	23,8		1,16	1,27		1,09	1,06	-6,3	-11,2		-7,4	-1,2	
176													
177			1,22	1,36	1,30	1,26		-2,8	-6,7	-4,6	-2,1		
178	22,6		1,33	2,86	1,76	1,42	1,53	-3,1	-6,3	-6,5	-4,6	-3,7	2,38
179	25,1		1,59	1,40	1,33	1,24	1,17	-10,3	-3,0	-3,1	-1,4	-0,3	
180	23,8		1,55	1,43	1,39	1,46	1,10	-4,3	-2,2	-2,2	-6,2	-0,6	0,74

Cont/Appendice 5

1	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67
181						1,40	1,20					-0,1	
182													
183					1,57	1,19		-4,7	-5,4	-4,6	-5,1		
184	26,2		1,13	1,24	1,28	1,29		-2,0	-5,4	-3,4	-2,7	1,0	
185													
186			1,21	1,24		1,33		-1,6		-5,0	-1,3		
187			1,37	1,38	1,65	1,26	1,07	-4,9	-4,9	-3,3	-2,7	3,2	
188			1,39	1,68	1,26	1,56		-4,3	-10,4	-8,4	-7,9		
189			1,18	1,56	1,59	1,43	1,10	-2,7	-6,7	-3,9	-4,8		
190	24,6		1,07	1,24	1,43	1,41	1,21	-2,0	-4,8	-4,5	-4,4	-0,9	
191		1,03		1,36	1,17	1,21	1,05	-3,1	-7,7	-6,9			
192			1,24	1,40	1,40	1,44		-3,6	-7,9	-2,4	-5,2		
193						1,30							
194			2,05	2,07	1,47	1,54		-6,3	-5,7	-7,4	-8,9		
195			1,14		1,26	1,04		-3,5	-9,0	-8,4	-6,0		
196				1,23	1,25	1,15		-6,3	-9,4	-5,9	-4,9		
197	25,9	1,03	1,14	1,28	1,21	1,31	1,21	-1,9	-2,8	-1,8	-2,5	0,3	
198	24,9		1,14	1,89	1,35	1,32	1,18	-2,0	-7,9	-1,1	-1,5	0,1	
199			1,15	1,25	1,12	1,19		-4,8	-7,9	-6,8	-5,9		
200			1,16			1,36		-3,3	-4,5		-8,9		
201	21,3			1,36	1,50	1,42	0,92	-4,9	-9,9	-3,1	-5,3	-4,0	
1	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80
202	29,5			1,46	1,29		1,06		-11,7	-8,0		3,7	
203		1,02		1,45	1,75	1,31	1,15		-5,6	-4,8			
204	24,3		1,10	1,18	1,44	1,27	1,03	-1,6	-7,5	-7,2	-3,7	-1,3	
205	25,0												
206			1,06	1,10	1,07	1,29	1,00	1,0	-4,1	-3,4	-3,0		0,44
207	25,7		1,14	1,63		1,35	1,04	-3,5	-5,6	-6,5	-2,4	-0,1	
208	22,8				1,56	1,48	1,16	-6,2	-7,5	-9,6	-9,6	-1,8	
209			1,41		1,48	1,35		-3,7	-12,7	-7,8	-2,5		
210			1,42	1,62	1,24	1,28		-9,5	-9,8	-4,4	-5,5		
211	23,2			1,46	1,41	1,77	1,52	-5,7	-11,0	-10,8	-8,8	-2,1	
212						1,20	1,30						
213			1,38	1,28	1,18	1,13	1,01	-10,4	-10,6	-6,2	-3,7		
214					1,17	1,25		-2,2	-8,4	7,6	-4,5		
215													
216													
217													
218	25,0	1,00	1,23	1,56	1,36	1,37	1,28	-0,7	-3,9	-5,9	-5,8	0,7	1,12
219			1,33	1,29	1,11	1,18	1,00	-7,5	-11,9	-6,8	-4,4		0,91
220	25,4		1,08	1,34	1,24	1,08	1,07	-0,8	-8,8	-6,1	-1,9	0,0	
221	30,1			1,47	1,47	1,38	1,03	-3,6	-9,6	-7,3	-5,2	3,7	0,92
222	22,9			1,14	1,06	1,19	1,11	-4,9	-4,2	-5,4	-3,1	-2,5	3,84
223			1,27	1,60	1,32	1,70	1,01	-4,7	-8,0	-6,3	-3,3		
224	34,3		1,24			1,48	1,17	-8,2	-5,5	-4,8	-6,6	7,5	
225	26,8					1,17	1,12	-5,3			-	10,2	
226						1,10							
227	25,9		1,29	1,93	1,53		1,09	-7,6	-4,6	7,4	-4,4	0,1	
228													

Cont/Apêndice 5

1	81	82	83	84	85	86	87
1	6,67		11/01/08	12/01/08		31/01/08	31/01/08
2		19,06	10/09/08	11/09/08		01/05/15	22/09/10
3				12/01/11		29/04/11	29/04/11
4	5,26	6,43	15/05/09	16/05/09		16/04/12	08/06/09
5	10,71		29/05/12	12/04/13	25/07/13	21/08/13	25/07/13
6			27/09/11	29/09/11	26/08/13	06/10/13	06/10/13
				16/02/11		06/05/15	06/05/15
7			14/05/09	29/06/09	01/11/10	06/05/15	06/05/15
8		4,55	17/11/11	28/04/12		30/03/15	30/03/15
			21/05/04	01/02/06	18/05/09	17/02/10	17/02/10
10		14,77	31/08/12	31/08/12		06/12/12	20/08/12
11			24/11/11	25/11/11		23/01/12	23/01/12
12	17,12	21,44	25/07/13	28/07/13		01/05/15	07/08/13
13		20,65	26/07/13	27/07/13	27/11/13	17/02/14	17/02/14
14			16/10/01	07/06/04	01/09/06	25/07/07	25/07/07
15		16,9	25/02/13	08/04/13		01/06/15	06/08/13
16	5,57	4,92	27/11/08	13/01/09		02/05/15	26/11/13
17			19/04/11	01/05/11	19/06/12	10/05/15	08/08/14
18			22/07/11	23/07/11		06/03/15	06/03/15
19		6,44	15/04/12	16/04/12		21/11/14	21/11/14
20			25/08/06	26/08/06		03/06/15	03/06/13
21			04/03/04	16/04/04		13/05/15	13/02/13
22			07/12/07	08/12/07	01/01/09	08/12/09	08/12/09
23	13,09		28/03/07	07/01/08	28/10/08	01/10/13	01/10/13
24				10/10/11	20/01/12	09/06/13	31/01/12
25			03/11/05	01/12/05	01/11/08	26/12/09	26/12/09
26			11/01/12	24/02/12		09/12/14	09/12/14
27	2,19		31/05/10	01/06/10		01/02/13	11/06/10
28	2,15	7,9	25/11/11	08/02/12		03/03/15	03/03/15
29			01/02/04	03/02/04		25/04/08	25/04/08
			02/11/06	14/10/08	20/07/12	07/04/15	07/04/15
30			02/11/06	03/11/06	03/09/08	07/04/15	07/04/15
31				25/05/11	20/12/12	25/04/14	25/04/14
32	13,72		08/01/08	09/01/08	01/05/08	18/07/08	18/07/08
1	81	82	83	84	85	86	87
33		16,89	17/09/07	04/01/08	01/09/10	26/02/11	26/02/11
34			01/12/05	22/08/08		20/05/15	20/05/15
35			03/09/04	14/06/06	01/07/08	06/02/15	11/05/14
36			03/11/03	24/11/03		08/12/03	08/12/03
37	7,33	4,34	06/11/08	01/12/08	12/11/10	16/06/11	16/06/11
38		7,03	19/02/09	16/05/09	01/10/10	28/05/15	08/05/12
39	4,5	12,73	16/01/09	17/01/09		28/05/15	21/02/09
40			20/02/14	21/02/14		12/04/14	12/04/14
41	3,62	1,61	08/06/12	28/05/12	23/05/13	01/04/15	21/10/13
42	10,5	14,17	19/02/10	14/04/10	28/03/11	27/06/11	27/06/11
43	7,35	6,57	07/07/09	24/07/09		13/11/09	13/11/09
44			18/07/07	10/08/07	17/01/08	03/02/08	03/02/08
45		2,17	08/06/13	19/11/13		15/05/15	25/11/13
46			03/05/07	21/06/07	01/07/11	20/02/15	20/02/15
47			04/11/13	06/12/13	01/05/14	21/11/14	21/11/14
48	6,95	9,1	07/02/08	29/03/08		06/11/14	06/11/14
49		27,28	08/09/10	27/12/10	09/12/11	01/05/15	27/11/13

Cont/Apêndice 5

1	81	82	83	84	85	86	87
50	5,87		02/10/09	03/10/09	30/11/09	18/09/10	18/09/10
51			01/11/12	28/12/12		21/01/15	21/01/15
52		9,31	25/05/13	26/05/13		24/03/14	24/03/14
53		4,77	07/10/09	27/05/10	23/12/10	08/02/11	08/02/11
54			16/05/07	28/07/06	01/06/08	13/08/10	13/08/10
55			28/03/14	29/03/14	14/11/14	14/11/14	14/11/14
56		22,99	11/04/14	12/04/14		14/07/14	14/07/14
57			04/01/05	05/01/05			
58		25,72	12/04/13	13/04/13		24/10/14	24/10/14
59	4,87	8,51	24/05/14	25/05/14		05/01/15	05/01/15
60			27/03/12	16/04/12		19/09/12	19/09/12
61		19,03	11/01/14	12/01/14		10/05/14	10/02/14
62			24/02/11	02/04/11		06/02/13	20/05/11
63		10,57	27/11/13	28/11/13	28/03/14	28/03/14	28/03/14
64	7,1	3,4	12/08/08	08/04/09	19/07/12	09/02/15	09/02/15
65	6,97	10,09	26/04/10	27/04/10		20/05/15	25/06/12
66		0,62	06/11/12	02/12/12	12/02/15	29/04/15	29/04/15
67			09/01/14	27/01/14		27/05/14	27/02/14
68			10/11/12	10/11/12	04/02/13	11/11/13	11/11/13
69			15/09/06	16/09/06		13/05/15	17/10/11
	6,81	13,81	01/06/06	12/03/10		08/10/14	08/10/14
70			01/06/06	30/06/06	22/01/10	08/10/14	08/10/14
71			11/02/14	28/02/14		08/04/14	08/04/14
72			07/08/94	10/07/02		11/02/14	11/02/14
73	5,81	3,95	27/08/09	29/08/09	28/04/10	20/12/13	28/04/10
74	6,12	9,56	05/03/10	06/03/10		06/11/13	06/11/13
75	5,84	4,72	13/05/07	06/01/10	23/10/10	22/02/14	22/02/14
76			16/09/11	17/09/11		09/06/13	21/12/12
77	8,1	12,92	18/07/08	19/07/08		21/03/11	21/03/11
78			19/03/10	13/03/12	01/11/13	14/04/14	14/04/14
79	7,74	16,97	06/11/12	22/11/12	04/03/13	22/03/13	22/03/13
80			30/10/03	07/11/03		18/12/03	18/12/03
81		21,15	22/10/12	11/04/13	23/09/13	01/12/13	31/10/13
82	7,18		19/02/09	20/02/09		28/03/12	28/03/12
83			18/04/06	03/07/06	01/04/07	21/01/08	21/01/08
	4,61	3,52		31/08/11	13/03/12	04/05/15	04/05/15
84	4,61	3,52	08/01/08	01/07/09	31/08/11	04/05/15	04/05/15
85			14/02/07	09/03/07	01/09/08	07/08/09	07/08/09
86			16/12/08	23/05/09	01/07/11	07/05/15	07/05/15
87		19,93	01/08/12	04/08/12		13/08/14	13/08/14
88			03/12/05	11/01/06		29/05/07	29/05/07
89		25,66	23/10/08	13/02/09		17/03/09	17/03/09
90			03/03/11	13/04/11		23/04/15	23/04/15
91				06/04/11		06/08/13	06/08/13
92			16/03/07	17/03/07		11/02/15	11/02/15
	4,14	6,42	20/11/07	17/02/10	17/06/10	13/11/10	13/11/10
93	3,23		01/11/07	28/11/07	07/07/09	13/11/10	13/11/10
94			24/04/05	04/05/05		18/08/09	18/08/09
95	16,02	16,93	24/01/14	25/01/14		14/07/14	14/07/14
96			18/03/13	15/07/14		23/03/15	23/03/15
97			17/02/98	11/11/02	01/09/03	13/06/05	13/06/05
98				15/01/11	06/02/12	27/10/14	27/10/14

Cont/Apêndice 5

1	81	82	83	84	85	86	87
99	3,8		14/02/06	28/08/07	01/12/08	15/06/09	15/06/09
100			11/03/03	09/06/03		21/05/15	21/05/15
101			13/09/06	01/10/06	01/10/06	15/01/12	17/11/09
102		5,59	22/10/10	23/10/10		17/05/15	29/06/11
103		8,98	04/04/14	05/04/14		01/12/14	01/12/14
1	81	82	83	84	85	86	87
104				16/09/11	24/11/14	15/12/14	15/12/14
105		21,5	30/10/12	23/11/12		22/04/15	22/04/15
106			13/04/04	14/04/04		01/05/15	
108			16/02/12	27/02/12		29/01/14	29/01/14
107			20/06/11	28/06/11		25/04/14	25/04/14
			21/01/10	14/12/11	03/02/12	15/08/12	15/08/12
109	11,32	11,34	20/01/10	21/01/10	01/12/11	15/08/12	15/08/12
110			20/06/02	12/08/02	25/05/06	01/08/07	01/08/07
111			29/01/06	12/05/06	10/07/08	19/06/09	19/06/09
112		22,18	05/09/13	04/10/13	10/02/14	10/03/15	10/03/15
113	9,28	12,71	23/05/14	24/05/14		08/09/14	08/09/14
114			06/08/10	28/08/10		25/05/14	25/05/14
115			01/08/08	02/08/08	01/01/14	04/05/15	04/05/15
116		4,38	13/04/12	16/05/12		14/05/15	05/07/13
117			24/10/06	04/11/06		11/06/15	19/09/07
118			01/03/01	21/03/01	14/05/08	29/05/08	29/05/08
119			22/10/05	20/05/06	01/01/08	28/05/14	28/05/14
120			27/07/01	22/08/01	01/07/02	22/06/08	22/06/08
121	7,71	4,21	23/04/10	09/04/12	17/05/13	30/05/14	30/05/14
			28/11/06	13/08/10		20/04/15	20/04/15
122			28/11/06	02/01/07	01/07/10	20/04/15	20/04/15
123	13,38	11,04	12/05/09	13/05/09	01/01/10	25/02/11	25/02/11
124		30,19	11/10/12	20/03/14		25/07/14	25/07/14
125			11/10/07	09/11/07	15/12/10	13/10/12	13/10/11
126		16,32	11/06/10	12/06/10	02/01/11	19/10/14	05/05/11
127			12/08/03	24/09/03	30/06/09	17/05/15	15/03/10
128			11/05/06	05/12/06		16/04/15	16/04/15
129			16/12/10	19/05/11	01/01/12	19/03/13	19/03/13
130			15/08/13	15/01/14		19/03/15	19/03/15
131				18/03/11		11/02/15	11/02/15
132			09/04/14	16/05/14	01/09/14	04/03/15	04/03/15
133		8,11	15/06/13	16/06/13		12/11/14	12/11/14
134		12,8	10/01/12	03/02/12	25/07/12	09/04/15	09/04/15
			13/12/09	10/06/13	06/08/14	28/05/15	06/08/14
135	10,77	11,61	13/12/09	14/12/09	08/05/13	28/05/15	06/08/14
136	11,41	9,74	01/04/08	28/04/08		07/05/15	07/05/15
137		5,9	13/11/08	10/12/08		05/05/15	05/05/15
138			30/11/10	13/12/10		10/05/15	21/12/10
139			25/04/04	31/03/07		20/03/15	20/03/15
			25/04/04	16/10/04	01/03/07	20/03/15	20/03/15
140			11/11/04	17/11/04		13/10/14	13/10/14
141		22,01	23/05/14	23/05/14		11/05/15	11/06/14
142			13/05/13	28/01/14	30/03/15	20/04/15	20/04/15
143			13/09/05	01/10/05		17/02/11	17/02/11
144	3,22		02/05/07	04/12/07		07/11/13	07/11/13
145			25/05/12	02/02/13	22/07/13	24/07/13	24/07/13

Cont/Apêndice 5

1	81	82	83	84	85	86	87
146		9,84	08/01/10	09/01/10	01/11/10	03/02/14	03/05/11
147			30/05/14	31/05/14		19/12/14	19/12/14
148		15,54	02/12/13	03/12/13	01/02/15	24/03/15	24/03/15
149		4,68	24/06/10	18/08/10		16/10/14	16/10/14
150	7,31	13,9	10/10/08	23/03/09	01/07/09	02/10/09	02/10/09
151			09/09/11	25/04/12	21/03/13	02/04/14	02/04/14
152		4,51	27/02/13	04/03/13	01/06/13	25/05/15	01/12/13
153			07/11/11	03/10/11		24/06/14	24/06/14
154	3,76	8,17	15/09/09	24/10/09	01/07/10	29/11/12	29/11/12
155				16/11/11		09/10/12	09/10/12
156		11,3	13/07/05	20/06/08	25/08/08	09/08/09	09/08/09
157			06/07/06	04/04/07	02/04/08	16/06/08	16/06/08
158		15,53	07/11/11	09/02/12		25/11/14	25/11/14
159		2,82	08/04/10	19/04/10	28/11/11	16/10/14	16/10/14
160		23,05	13/10/09	02/12/09		20/05/15	03/02/12
161			13/01/04	08/11/04	01/09/07	01/05/09	01/05/09
162		24,51	01/08/13	14/09/13		14/05/15	14/05/15
163	9,28	10,42	19/04/05	26/03/09		09/10/13	09/10/13
			19/04/05	14/05/05	19/01/09	09/10/13	09/10/13
164	12,45	31,45	24/07/13	11/01/14		15/12/14	15/12/14
165		11,95	22/03/13	23/03/13	12/08/13	19/05/15	12/08/13
166		12,83	08/04/14	15/07/14	22/10/14	26/11/14	26/11/14
			07/05/01	07/07/06	01/07/09	30/12/09	30/12/09
167			07/05/01	04/07/01	01/05/06	30/12/09	30/12/09
168		6,97	25/06/10	26/06/10	04/05/11	11/06/15	06/01/14
169	9,03	11,72	02/07/07	07/04/08	01/12/12	10/02/15	10/02/15
170			27/10/05	16/12/05		19/12/14	19/12/14
171			07/10/05	09/06/06	01/05/07	13/01/08	13/01/08
172	3,38	3,09	01/12/09	26/04/10	06/10/11	07/05/15	07/05/15
1	81	82	83	84	85	86	87
173				20/05/11		17/05/15	23/11/11
174		8	03/04/07	04/10/07	01/04/08	15/12/08	15/12/08
175	6,48	5,7	16/07/10	17/07/10	01/10/14	04/05/15	04/05/15
176			28/07/02	29/07/02		24/03/07	24/03/07
177		10,42	30/01/09	27/01/10	26/11/10	22/04/15	22/04/15
178	9,47	14,79	23/10/08	10/12/08		23/04/15	23/04/15
179	7,17	10,15	20/07/08	21/07/08		19/05/15	19/11/08
180	2,81	4,55	06/05/10	14/05/10		18/03/15	18/03/15
181		21,6	01/03/12	26/03/12		23/02/15	23/02/15
			01/11/01	18/09/02	23/09/04	15/11/11	15/11/11
182			01/11/01	07/12/01	01/08/02	15/11/11	15/11/11
183			11/10/05	26/10/05		25/05/15	25/04/07
184		25,92	19/11/13	17/01/14		06/04/15	06/04/15
185				27/09/11		03/03/15	03/03/15
186		5,58	23/05/12	22/06/12	11/06/13	30/04/15	30/04/15
187			22/12/09	29/01/10		22/07/12	22/07/12
188			20/01/05	05/08/06	01/02/07	14/06/11	14/06/11
189			11/10/13	12/10/13		19/03/14	19/03/14
190		17,59	05/08/13	12/11/13		11/02/15	11/02/15
191			24/07/05	25/07/05		13/05/15	13/09/13
192			24/09/12	12/04/13		23/04/13	13/03/13
193			12/01/12	09/03/12	27/06/12	27/08/12	27/06/12

Cont/Apêndice 5

1	81	82	83	84	85	86	87
194		7,32	13/02/13	14/05/13		01/04/15	01/04/15
195			12/06/07	25/05/07		12/05/15	12/04/12
196		6,89	17/10/08	18/10/08	01/12/09	11/06/15	16/06/10
197	11,59	19,52	13/11/13	10/05/14		18/03/15	18/03/15
198		9,88	16/05/12	19/05/12	01/04/14	05/07/14	05/07/14
199		10,15	27/05/13	14/08/13		13/01/14	13/01/14
200			14/08/08	05/09/08		30/03/12	30/03/12
201			28/10/05	29/10/05		29/01/06	29/01/06
202			14/08/05	15/08/05	01/04/06	15/11/06	15/11/06
203			16/07/05	18/07/05		05/05/15	05/07/13
204			09/12/10	17/01/11		02/06/11	02/06/11
205			12/07/12	17/08/12		18/05/15	18/06/13
206	7,14	7,22	23/11/13	24/11/13	08/09/14	08/09/14	08/09/14
207		12,23	22/11/13	23/11/13	01/10/14	17/11/14	17/11/14
208	9,79	8,95	15/07/08	30/07/08	01/08/08	03/12/08	03/12/08
209			13/07/09	20/03/10	04/10/12	01/09/14	01/09/14
210			09/08/05	13/08/05		22/09/05	22/09/05
211		10,7	05/11/07	18/01/08	01/05/08	22/06/08	22/06/08
212		12	27/06/11	29/02/12	01/04/14	02/03/15	02/03/15
213		5,52	18/11/08	28/01/09	18/05/12	06/12/13	06/12/13
214			16/10/03	18/01/06	01/11/06	05/03/10	05/03/10
215			18/11/11	19/11/11		20/05/15	20/07/12
216			22/04/03	01/05/03	27/08/03	11/07/04	11/07/04
217			13/09/04	06/05/06	25/05/07	04/10/08	04/10/08
218	9,98		07/07/14	25/07/14		18/08/14	18/08/14
219	4,97	8,1	09/09/08	10/09/08	09/03/10	11/06/15	25/03/10
220			15/05/13	16/05/13		10/09/14	10/09/14
221		5,15	14/10/08	17/11/08		03/12/08	03/12/08
222	18,67	21,33	21/08/12	07/02/14		10/04/15	10/04/15
223			10/09/03	20/10/05	21/08/06	02/09/07	02/09/07
224			10/07/13	14/01/14	01/07/14	07/05/15	07/05/15
225	5,83	22,82	30/01/08	25/03/08	24/05/10	13/08/12	07/03/12
226	6,5	13,3	17/01/11	23/05/12	20/09/13	25/03/15	25/03/15
227			27/09/06	20/10/06			
228			15/08/01	24/08/01	05/04/02	01/08/09	01/08/09

Cont/Apêndice 5

1	88
1	has, hipotireoidismo
2	não
3	has, dm, irc
4	prolapso mitral leve
5	pos qt, hipotireoidismo, dislipidemia
6	não
	anemia leve
7	anemia
8	tep previo
	pos qt
10	has, obesidade
11	pos-qt
12	pos qt, hipotireoidismo, anemia e ex tabagismo
13	pós qt, anemia
1	88
14	pos qt
15	pos op gastroplastia
16	não
17	pos-qt, hipotireoidismo
18	has, pos-qt
19	sdr panico
20	não
21	has, dm
22	pos qt
23	pos qt
24	has, dm, obesa
25	pos qt
26	sem
27	has, pos qt
28	sdr intestino curto/ anemia
29	has
	não
30	não
31	não
32	tu extenso, anemia
33	pos qt
34	has
35	pos qt, obesa
36	has, fumo
37	não
38	has
39	não
40	pos qt
41	pos qt + anemia
42	obeso
43	tvtp, tep previo, tb pleural, toc
44	pos qt
45	pós-QT, anemia
46	obesa

Cont/Apêndice 5

47	Ex tabagista, pós QT
48	não
49	pos qt
50	pos qt rxt, ex tabagista
51	Obesidade, HAS, disf diastólica I
52	hipotireoidismo
53	TVP prévio recanalizado, pós Qt
54	pos qt
55	idade, pos qt
56	pós QT; antecedente de TEP
57	has
58	sem
59	pos qt
60	HAS
61	has, anemia
62	qt, has, depressão, tvp prévia
63	Pós Qt
64	arritmia, hipotireoidismo, pos qt
65	não
66	oença avançada, transtorno de ansiedade, HAS
67	sem
68	osteoporose
69	has
	pos qt
70	não
71	asma
72	pos qt, has
73	pos qt
74	não
75	pos qt, has, dpoc
76	ivas em remissão, has
77	obeso
78	HAS + DM 2 compensada
79	has + dm + avc previo
80	Hás
81	pos qt, anemia cronica
82	Não
83	pos qt
	asma
84	asma controlada
1	88
85	has, dm
86	pos qt
87	Sem
88	Não
89	valvulopatia, fe 59%
90	obesa, has
91	adenoma hipofisário
92	Não
	pos qt

Cont/Apêndice 5

93	pos qt
94	Não
95	Sem
96	Tabagista/ Dislipidemia, Hipotireoidismo.
97	pos qt
98	has, dm, obesa
99	pos qt
100	Não
101	pos qt
102	Hás
103	DRGE/ Pós - Rdt
104	Não
105	Sem
106	Não
108	Sem
107	sind gilbert, gastrite, hernia discal
	dpoc leve + CT com hipec previa + Ex-tabagista + IRC (Cr 1,35)
109	dpoc
110	idade
111	pos qt, hipotireoidismo
112	rim único, has
113	pos qt, ITU
114	cancer
115	pos qt
116	prolapso mitral
117	pos qt
118	idade
119	has, obesa
120	Has
121	has, valvopatia
	pos qt
122	pos qt
123	pos qt
124	hipotireoidismo, glicemia jejum alterada, anemia
125	pos qt
126	Não
127	Não
128	pos qt, dm
129	dm, has, anemia
130	sem
131	dm, psoríase
132	pos qt
133	pos qt
134	pos qt
	pos qt, hipotireoidismo
135	pos qt
136	Não
137	pos qt
138	idade

Cont/Apêndice 5

139	pos qt
140	Não
141	obesidade, ex-tabagista, pneumectomia prévia e QT prévia.
142	has, depressao, anemia, ex tabagista, neuropatia periferica
143	pos qt
144	rim unico, pos qt, anemia, litíase renal
145	idade, has, sobrepeso, pos qt
146	carcinomatose
147	TEP previo
148	pos qt
149	obesa
150	dm, fumo
151	idade, pos qt, prolapso de v mitral
152	pos qt
153	dm, dislipidemia
154	pos qt
1	88
155	has, ascite
156	pos qt
157	Não
158	Sem
159	pos qt
160	pos qt
161	Hás
162	has, avci previo, obesidade, anemia leve, reação transfusional previa.
163	Has
	has, pos qt
164	idade, hipotireoidismo, pós qt, anemia
165	has, pos qt, anticoagulação por TEP;
166	has/ pos qt/ ascite, anemia
	Não
167	Não
168	pos qt
169	pos qt, dm, obesa, anemia
170	Não
171	pos qt
172	pos qt
173	pós-qt
174	pos qt, anemia
175	pos qt, hipotireoidismo
176	anemia, hipoalbuminemia
177	has, tep
178	Não
179	obesa, tabagismo
180	depressão, hipotireoidismo
181	pos-qt
	Não
182	pos qt
183	Não
184	Obesidade, HAS longa data,

Cont/Apêndice 5

185	Dislipidemia
186	Talassemia Minor
187	Não
188	pos qt
189	Hipotireoidismo, Idade
190	Dislipidemia
191	Não
192	HAS + DM 2 compensada + ex tabagista + pos qt
193	HAS, pancitopenia leve, depressão, DRGE, sínd cólon irritável, pos QT
194	Sem
195	Has
196	Não
197	2- pos qt, obesidade, hipotiroidismo
198	pos qt + anemia
199	has, obesidade
200	has, anemia, pos qt
201	pos qt, obesa
202	pos qt
203	Não
204	DM
205	HAS compensada + Hernia Hiatal
206	Qtx prévia, agenesia de um dos lados da tireoide (sem respercussão clínica
207	Rim único, Imi e IAo discretas, Pós QT
208	Não
209	pos qt
210	pos qt
211	pos qt
212	pos qt + plaquetopenia + anemia
213	pos qt
214	pos qt
215	pos-qt
216	Hás
217	pos qt, hipotireoidismo
218	arritmia, pós-QT
219	pos qt
220	Dislipidemia
221	Não
222	obesidade, pos Qt/ RT
223	pos qt
224	has, pos qt
225	has, obesa
226	Distúrbio Ventilatório Inespecífico + TVP/TEP Prévio (<1ano) + DRGE + Pós Qt
1	88
227	iam previo, idade e depressão
228	Não

Cont/Apêndice 5

1	89
1	hipertensão, anemia
2	Pneumonia
3	irc, sirs, atb empírico
4	Não
5	Instabilidade hemodinâmica e leucopenia necessidade de prolongar estadia na UTI e uso de vasopressor
6	ileo, anemia
	Não
7	Não
8	ins renal
	Hematológica
10	2 LE por abdome perfurativo + choque septico foco abdominal, pancitopenia, hda
11	não
12	ileo, coleção abdominal, eventração, taquicardia
13	febre a/e
14	vômitos
15	neutropenia
16	não
17	itu, anemia
18	anemia
19	febre a/e
20	infecção de catéter
21	hipertensão e hiperglicemia
22	anemia
23	não
24	bcp, drenagem torax, ileo, anemia,uroseps, sirs
25	não
26	fístula de anastomose ileo-transverso + coleção de parede
27	hipertensão
28	diarreia
29	atelectasia
	anemia vômitos
30	não
31	não
32	ileo, npp
33	pneumonia, toxicidade pulmonar
34	não
35	anemia
36	infecção respiratória pancitopenia
37	anemia
38	anemia, vomitos
39	anemia, ileo
40	febre a/e, lesao delgado/ coleção cavitaria/ paralisia diafragmatica
41	não
42	infeccao cateter
43	dp, marcapasso, arritmia, iam
44	infecção alter de transaminases
45	não
46	não
47	choque anafilático
48	não
49	não
50	hipopotassemia
51	neutropenia febril
52	não
53	não, fistula biliar

Cont/Apêndice 5

54	anemia e plaquetopenia severas SIRS
55	não
56	infecção de corrente sanguínea
57	anemia icterícia
58	febre a/e
59	não
60	não
61	febre/ sirs
62	hemotórax, drenagem D, gastroparesia, celulite mse
63	não
64	taqui supra, anemia, delirium
65	não
66	não
1	89
67	pneumonia
68	infec urina
69	não
	fístula pancreática, abscesso subfrenico
70	anemia
71	febre a/e, derrame pleural, ileo
72	não
73	febre sinusite
74	ivas, anemia,
75	não
76	perfuração gástrica, sepse, anemia
77	não
78	infec urina + ileo + atelectasia
79	flebite
80	coagulopatia grave
81	sepse grave (abdomina/ corrente sanguínea), ileo, neutropenia, plaquetopenia
82	não
83	não
	bcp, dreno de tórax
84	não
85	não
86	nauseas vomitos
87	ileo + diarreia + flebite + infecção de corrente sanguínea
88	não
89	anemia, instab hemod, sepse, sirs, plaquetopenia
90	fístula biliar e enterica, sepse, ira, tvp
91	não
92	dor
	não
93	anemia
94	endocardite bacteriana
95	diarreia
96	infecção de fo/ coleção cavitária
97	vômitos
98	não
99	não
100	não
101	não
102	não
103	ileo
104	bcp, atb
105	febre a/e

Cont/Apêndice 5

106	não
108	não
107	neutropenia, diarreia, íleo
	diarreia + plaquetopenia
109	febre - inflamatório? s/ foco
110	anemia
111	SIRS TVP infecção respiratória anemia
112	pneumonia, íleo/ gastroparesia, perfuração de colon
113	febre a/e
114	não
115	não
116	leucopenia
117	anemia náusea
118	congestão pulmonar
119	ins renal
120	não
121	não
	ITU
122	náuseas vômitos
123	físt. pancreática, reintern por febre atb 11 dias
124	infecção fo
125	hematológica, granulokine, hipocalcemia, ileostomi
126	não
127	não
128	anemia
129	IRA, infecção sem foco definido, anemia
130	íleo
131	não
132	íleo
133	fístula quilosa
134	Sepsis infec corrente sanguínea / pneumonia/ coleção cavitária/ Pancito + Diarreia (clostridium +) IRA + FA / IRp : LPA? Congestão?
	Íleo
1	89
135	náuseas,vômitos, anemia, npp
136	suboclusão
137	anemia
138	não
139	inf fo
	anemia
140	anemia
141	diarreia/ íleo
142	não
143	infecção de catéter
144	não
145	infec urina
146	hipopotassemia
147	leucopenia/ itu
148	leucopneia
149	não
150	não
151	não
152	febre a/e, Taquicardia secundária a Sepsis de foco urinário. infec urinária, linfocite drenada.
153	taquiarritmia, UTI
154	não
155	não

Cont/Apêndice 5

156	não
157	pneumonia
158	não
159	não
160	inf cateter, candidemia, anemia
161	não
162	neutropenia febril, fistula pancreatica baixo debito
163	instabilidade hemodinamica
	instabilidade hemodinâmica
164	não
165	infecção fo
166	não
	nauseas vomitos
167	anemia
168	itu, tep
169	instabilidade hemodinamica
170	TVP
171	anemia anasarca
172	não
173	deiscência implante uretero-vesical, sepse
174	não
175	abscesso cavitario, cir
176	neutropenia febril
177	não
178	anemia plaquetose
179	não
180	não
181	perfuração gastrica + ileo + coleção retroperitoneal drenada
	anemia
182	anemia leucopenia congestão pulmonar
183	arritmia anemia
184	não
185	ileo, anemia, itu
186	não
187	diarréia
188	anemia
189	febre a/e, derrame pleural/ pneumotorax
190	febre a/e
191	náuseas
192	IRpA sec Sepse pulmonar?Congestão?TRALLI? + pancitopenia/ neutropenia grave
193	ins renal dialitica + gastroparesia/ ileo + infec urinaria
194	não
195	não
196	não
197	itu
198	não
199	não
200	itu, ira, anemia, neutropenia
201	Arritmia cardíaca sépsis por fungo
202	anemia
203	náuseas
204	infecção foco indefinido
1	89
205	traqueobronquite + diarreia + tetraparesia do pcte critico. LE para lavagem de cavidade(coleção) e eventração. Choque septico BCP + IRA + pancitopenia.
206	não
207	não

Cont/Apêndice 5

208	neutropenia, granulokine, infecção de fo, sinusite
209	não
210	hepatite ins renal anemia TVP
211	ileo, anemia, npp e tx
212	infecção de corrente sanguínea
213	anemia
214	nauseas ileo
215	itu
216	diarreia, bcp
217	não
218	não
219	não
220	infecção fo
221	não
222	não
223	diarréia
224	derrame pleural, febre a/e
225	infecção de cateter e fo, anemia, hipertensão
226	bcp
227	ins renal, coagulopatia, sirs, óbito
228	anemia congestão pulmonar

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

**Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP**

São Paulo, 26 de fevereiro de 2014.

Ao
Dr. Fábio de Oliveira Ferreira.

Aluna: Renata Mayumi Takahashi (Mestrado).

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1850/13

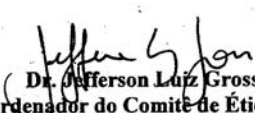
“Alterações laboratoriais em marcadores metabólicos e de inflamação relacionadas à cirurgia citorrredutora associada quimioterapia intraperitoneal hipertérmica”.

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 25/02/2014, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 10/12/2013, aprovaram a realização do projeto (datado de 12 de novembro de 2013) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia Pélvica – Núcleo de Tumores Colorretais;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia Pélvica – Núcleo de Tumores Colorretais;
- Orçamento Financeiro Detalhado;

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross

1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Anexo 2 - Cálculo do Índice de Câncer Peritoneal (ICP): tamanho das lesões

Tamanho das Lesões (TL)	Conceito
TL ₀ - valor 0	Nenhum depósito de tumor visualizado
TL ₁ - valor 1	Nódulos < 0,5cm
TL ₂ - valor 2	Nódulos entre 0,5cm e 5,0cm
TL ₃ - valor 3	Nódulos > 5cm

OBS: Se houver confluência de nódulos tumorais, a lesão é classificada como TL₃; o número de nódulos não é levado em conta, apenas o tamanho.

Tamanho da lesão (TL)	Regiões	TL
TL ₀ sem tumor	0 Central	_____
TL ₁ Nódulos até 0,5cm	1 Hipocôndrio D	_____
TL ₂ Nódulos até 5cm	2 Epigástrico	_____
TL ₃ Nódulos > 5cm ou confluentes	3 Hipocôndrio E	_____
	4 Flanco E	_____
	5 Fossa ilíaca E	_____
	6 Pelve	_____
	7 Fossa ilíaca D	_____
	8 Flanco D	_____
	9 Jejuno proximal	_____
	10 Jejuno distal	_____
	11 Íleo proximal	_____
	12 Íleo distal	_____
	ICP	

Índice de Câncer Peritoneal (ICP). Tamanho da lesão (TL0 a TL3) combinado com a localização das lesões em 13 regiões para quantificar a extensão de doença por um escore numérico (variação de 0 a 39I).

Anexo 3 - Classificação do Índice de Citorredução (ICC).

ICC	Conceito
CC₀	Ausência de doença macroscópica após a citorredução
CC₁	Doença residual < 2,5mm
CC₂	Nódulos residuais entre 2,5mm e 25mm
CC₃	Nódulos residuais > 25mm ou confluentes, em qualquer localização

Anexo 4 - Classificação da Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA)

ASA I	Pacientes saudáveis
ASA II	Doença sistêmica leve ou moderada
ASA III	Doença sistêmica grave limitando as atividades
ASA IV	Doença sistêmica incapacitante
ASA V	Paciente moribundo
ASA VI	Morte cerebral documentada

Anexo 5 - Escala POSSUM – “Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and Morbidity”

Variáveis	Pontuação			
	1	2	4	8
Escala Fisiológica				
Idade em anos	≤ 60	61-70	≥71	NA
Sinais cardíacos	Normal	Uso de drogas ou esteroides	Edema; warfarina	Aumento da pressão venosa jugular
Mudanças Cardíacas ao Raio-X	Normal	NA	Cardiomegalia limitrofe	Cardiomegalia
Sinais Respiratórios	Normal	Dispneia aos grandes esforços	Dispneia aos médios esforços	Dispneia em repouso
Mudanças Respiratórias ao Raio-X	Normal	DPOC leve	DPOC moderada	Qq outra mudança
Pressão arterial sistólica (mmHg)	110-130	131-170 100-109	≥171 90-99	≤89
Pulso (batimentos/min)	50-80	81-100 40-49	101-120	≥121 ≥39
Pontuação Glasgow	15	12-14	9-11	≤8
Ureia (mmol/l)	<7,5	7,6-10	10,1-15	≥15
Sódio (mEq/l)	≥136	131-135	126-130	≤125
Potássio (mEq/l)	3,5-5	3,2-3,4 5,1-5,3	2,9-3,1 5,4-5,9	≤2,8 ≥6,0
Hemoglobina (g/dl)	13-16	11,5-12,9 16,1-17	10-11,4 17,1-18	≤9,9 ≥18,1
Leucócitos x 10 ¹² /l	4-10	10,1-20 3,1-3,9	≥ 20,1 ≤3	NA
ECG	Normal	NA	Fibrilação atrial (60-90)	Qq outra mudança
Escala Cirúrgica				
Porte cirúrgico	Menor	Intermediária	Grande	Complexa
Número de procedimentos cirúrgicos nos últimos 30 dias	1	NA	2	>2
Perda sanguínea na cirurgia (ml)	<100	101-500	501-999	>1000
Contaminação peritoneal	Nenhuma	Serosa	Pus	Conteúdo fecal livre, pus ou sangue
Câncer	Não	Tumor primário	Invasão linfonodal	Metástases
Tipo de procedimento	Eletivo		Emergência em <24h	Emergência em <2h

Fonte: COPELAND et al. (1991).

Physiological Parameters	
Age	< 61 yrs old
Cardiac	No cardiac failure
Respiratory	No dyspnoea
ECG	ECG normal
Systolic BP	110 - 130 mmHg
Pulse Rate	50 - 80 bpm
Haemoglobin	13 - 16 g/dl
WBC	4 - 10
Urea	< 7.6
Sodium	> 135 mmol/l
Potassium	3.5 - 5 mmol/l
GCS	15

Operative Parameters	
Operation Type	Minor Operation
Number of procedures	one
Operative Blood Loss	< 100 mls
Peritoneal Contamination	No soiling
Malignancy Status	not malignant
CEPOD	elective

Aspecto da página acessada para o cálculo de predição do risco de complicações em cirurgia medido pela Escala POSSUM.

Anexo 6 – Classificação da complicação de acordo com o grau de severidade medida pela escala do NCI – “Common Toxicity Criteria” (CTC – versão 4.0)

Complicações (NCI – CTC)			
Se presente, assinalar grupo e especificar toxicidade e grau			
	Grupo	Toxicidade	Grau
	Alergia/imunologia		
	Audição		
	Sangue/Medula óssea		
	Cardiovascular – arritmia		
	Cardiovascular – geral		
	Coagulação		
	Sintomas constitucionais		
	Dermatológico		
	Endócrino		
	Gastrointestinal		
	Hemorragia/Sangramento		
	Hepatobiliar/Pâncreas		
	Infecção		
	Linfático		
	Metabólico/Laboratorial		
	Musculoesquelético		
	Neurologia		
	Ocular		
	Dor		
	Pulmonar		
	Renal / geniturinário		
	Cirurgia / lesão intraoperatória		
	Vascular		

Fonte: Modificado de Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria. DCTD, NCI, DHHS. March (1998).

Padronização para definição do Grau de Severidade nas Categorias da Escala de Toxicidade do NCI – “Common Toxicity Criteria”

Grau de severidade	
Grau I	Autolimitada
Grau II	Requer tratamento medicamentoso
Grau III	Requer intervenção invasiva
Grau IV	Requer reoperações ou necessidade de UTI
Grau V	Óbito