

Augusto Cesar Ribeiro Nunes - 13/0103004

Isabela Paranhos Pinto - 11/0013450

Análise do estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*

Distrito Federal, Brasil

Dezembro de 2016

Augusto Cesar Ribeiro Nunes - 13/0103004
Isabela Paranhos Pinto - 11/0013450

Análise do estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*

Trabalho final da disciplina Análise de Sobre-
vivência, ministrada pela Profa. Dra. Juliana
Betini Fachini Gomes ao curso de bachare-
lado em Estatística da Universidade de Bra-
sília, no segundo semestre de 2016

Universidade de Brasília
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Estatística
Graduação

Distrito Federal, Brasil
Dezembro de 2016

Resumo

Esta análise do estudo número 320 do *AIDS Clinical Trials Group*...

Palavras-chave: Análise de Sobrevivência. abntex. editoração de texto.

Sumário

	Introdução	5
I	ANÁLISE EXPLORATÓRIA	7
1	ACHADOS EXPLORATÓRIOS	9
1.1	Medidas Descritivas para a variável tempo até a morte	9
1.2	Descrição Resumida das Covariáveis	11
1.3	Avaliação de diferenças das curvas de sobrevivência entre os grupos das covariáveis	11
II	MODELAGEM	17
2	ESCOLHA DO MODELO SEMI-PARAMÉTRICO	19
2.1	Verificação da suposição de Riscos Proporcionais	19
III	RESULTADOS	23
3	CONCLUSÃO	25
	REFERÊNCIAS	27
	APÊNDICES	29
	APÊNDICE A – QUISQUE LIBERO JUSTO	31
	APÊNDICE B – NULLAM ELEMENTUM URNA VEL IMPERDIET SODALES ELIT IPSUM PHARETRA LIGULA AC PRETIUM ANTE JUSTO A NULLA CURABI- TUR TRISTIQUE ARCU EU METUS	33
	ANEXOS	35
	ANEXO A – MORBI ULTRICES RUTRUM LOREM.	37

ANEXO B – CRAS NON URNA SED FEUGIAT CUM SOCIIS NA- TOQUE PENATIBUS ET MAGNIS DIS PARTURI- ENT MONTES NASCETUR RIDICULUS MUS . . .	39
ANEXO C – FUSCE FACILISIS LACINIA DUI	41

Introdução

Este documento relata a análise do conjunto de dados produzido pelo estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group* (ACTG). O ACTG é um grupo de trabalho multidisciplinar estabelecido em 1989 pela pesquisadora Maureen Myers do *National Institutes of Health*. A Missão Institucional do grupo é "curar a infecção por HIV e reduzir o fardo das doenças devidas à infecção por HIV e suas complicações, incluindo tuberculose e hepatite viral".

Na década de 80 os EUA foram o epicentro de uma epidemia de HIV que atingiu de maneira particularmente a população de homens que fazem sexo com homens (MSM) de três grandes centros urbanos do país: São Francisco, Nova Iorque e Los Angeles. As dificuldades de acesso a serviços de saúde e diagnóstico contribuíram para que a epidemia, que começou com cerca de 20 mil casos de infecção no período entre os anos de 1980-81, atingisse cerca de 130 mil novos casos diagnosticados no biênio 1984-5, conforme mostrado por (EL-SADR; MAYER; HODDER, 2010) e (HALL et al., 2008).

(FAUCI et al., 2003) mostra que atualmente existem 20 drogas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* nos EUA para o tratamento do HIV. O espectro de ação das drogas passa pelo tratamento da infecção primária e também a redução do risco de infecções secundárias, como Sarcoma de Kaposi e Tuberculose. Em razão da diversidade farmacológica destas drogas, em geral os pacientes diagnosticados recebem combinações destas 20 drogas, de acordo com seu perfil epidemiológico. Não é incomum que estas combinações mudem conforme o tratamento avança.

O número considerável de combinações e interações entre os medicamentos motiva estudos que analisam a resposta dos pacientes às diferentes formas de tratamento. Em (HAMMER et al., 1997), foi realizado um estudo duplo-cego de Fase III¹ que tinha como objetivo comparar a eficácia do tratamento combinado de Sulfato de Indinavir (IDV) em conjunto com Ziduvodina (ZDV/AZT) ou Estavudina (d4T) em conjunto com Lamivudina (3TC) em relação ao tratamento prévio com apenas Ziduvodina (ZDV) em 1156 pacientes com infecção por HIV cuja contagem de células CD4 era inferior a 200 células por mm^3 e tratamento prévio por ZDV superior a três meses. A ZDV foi o primeiro fármaco liberado para terapia antirretroviral nos EUA, em 1987; já o IDV foi liberado individualmente em março de 1996, cerca de um ano antes da publicação deste estudo.

Os resultados mostraram que a nova terapia com os três medicamentos reduziu a proporção de pacientes soropositivos que evoluíram à AIDS ou morte quando comparada à terapia tradicional. Neste trabalho em particular o contexto é um pouco diferente: ao invés de considerarmos múltiplos eventos - AIDS ou morte - somente o falecimento do

¹ A Fase III de um estudo clínico é o último estágio de aprovação antes que um tratamento seja liberado.

paciente é tratado como resposta. Esta adaptação altera sutilmente os achados do estudo, mas ainda sustenta como significativa a diferença entre os tratamentos.

Os resultados de Análise Exploratória são descritos no Capítulo 1. O Modelo de Regressão é proposto em ?? e avaliado em ?. O conjunto de dados é descrito no Anexo ??.

Tradicionalmente, em cenários onde não estamos interessados necessariamente numa modelagem preditiva para o evento de interesse, utilizamos modelos semi-paramétricos - também conhecidos modelos de riscos proporcionais ou de Cox - para analisar os dados. Uma descrição do fenômeno completa do ponto de vista estatístico tem aqui interesse secundário e pode ser o caso que não seja sequer possível tal prescrição nos modelos paramétricos tradicionais, levando assim à proposição de novos modelos. Portanto, levando em consideração que este é um estudo de um tratamento em estágio final para disponibilização ao público, foi ajustado um modelo semi-paramétrico: nele temos interesse em caracterizar como a distribuição do evento de interesse muda de acordo com o comportamento das covariáveis, sua mudança sistemática.

Parte I

Análise Exploratória

1 Achados Exploratórios

1.1 Medidas Descritivas para a variável tempo até a morte

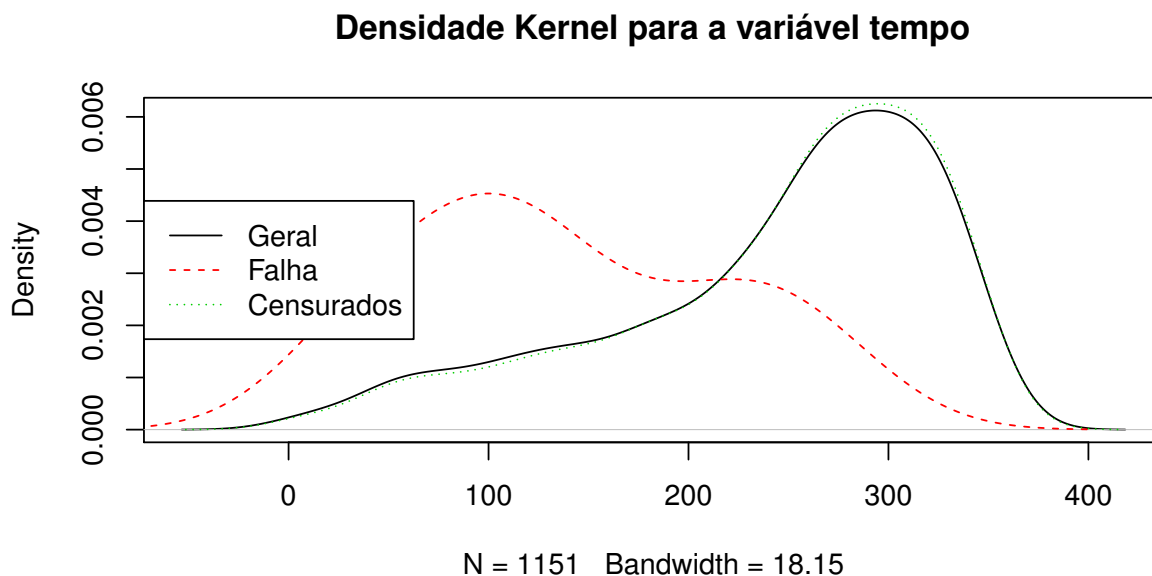
A Tabela 1 ilustra medidas descritivas para a variável tempo até a morte do paciente para os três grupos possíveis de censura: geral (censura ou falha), censurados e falha. A Figura 1 apresenta a densidade *Kernel* para a variável em questão nos três grupos possíveis de censura. O comportamento muito similar da densidade do tempo em censura e do tempo geral sugere a ocorrência de poucas falhas - poucas mortes - no conjunto de dados. Tal comportamento pode ser justificado em termos do baixo tempo máximo observado, cerca de 1 ano (364 dias), ou também pelo fato do estudo ter sido interrompido por critério de parada baseado na eficácia demonstrada do novo tratamento durante as análises intermediárias.

Tabela 1 – Medidas descritivas para a variável tempo até a morte do paciente

Medida Descritiva	Tempos (em dias)		
	Geral	Censurados	Falha
Mínimo	1	1	15
1º Quartil	194,5	201	81,25
Mediana	265	121,5	266
Média	242,2867	244,672	139,0769
3º Quartil	306	203	307
Máximo	364	287	364

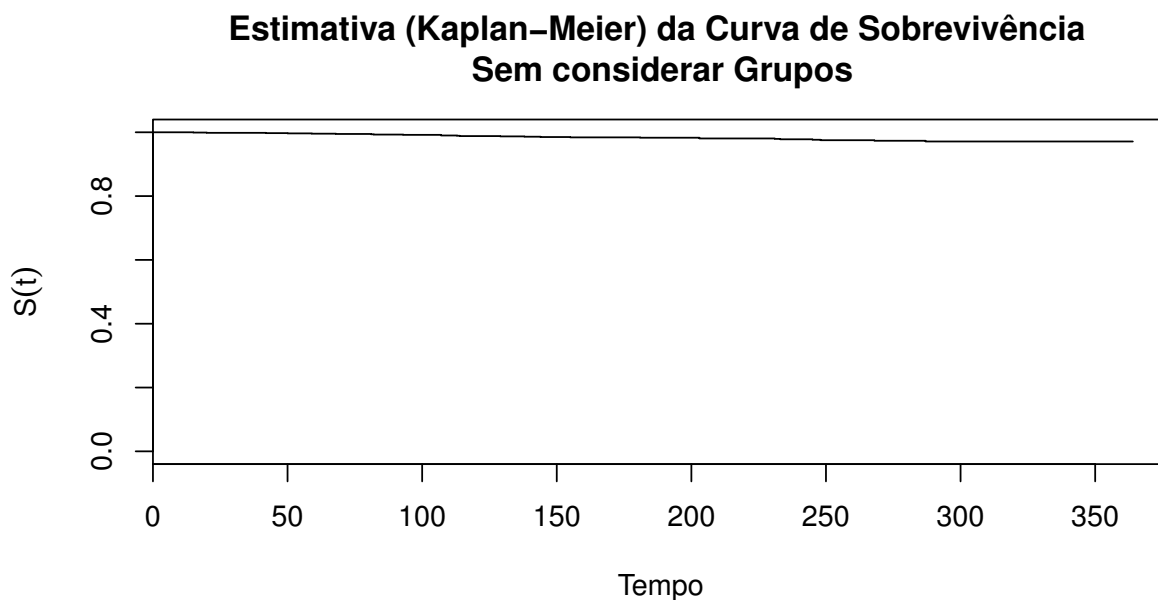
Fonte: Estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*

A curva de sobrevivência estimada pelo Método de Kaplan-Meier sem considerar qualquer covariável está ilustrada na Figura 2. Note como esta curva sugere a presença de uma função de sobrevivência imprópria, ou seja, temos $\hat{S}(t) \rightarrow k$, com $k \neq 0$. A utilização dos ditos Modelos de Fração de Cura, onde uma proporção de pacientes é considerada *immune* à ocorrência do evento, modela bem este efeito. Há no entanto uma observação importante quanto à terminologia e sua aplicação no contexto de pacientes soropositivos para HIV: mesmo após 30 anos de pesquisas e avanços ainda não podemos falar plenamente em pacientes infectados e posteriormente *curados* ou *imunes*. Houve sim considerável avanço a ponto de garantir que os pacientes atinjam um nível satisfatório de qualidade de vida e, nesse sentido, possam nunca chegar a experimentar a falha (morte) decorrente da infecção primária por HIV, mas ainda assim precisamos ser reticentes quanto à terminologia. Vale reiterar que o estudo foi interrompido ao atingir um critério de eficácia durante uma avaliação preliminar, o que também pode reforçar as evidências no sentido da presença de fração de cura mesmo que epistemologicamente não seja o caso. Felizmente,

Figura 1 – Densidade *Kernel* para a variável tempo

dos 1156 pacientes observados no experimento, somente 26 - 2,25% do total - observaram o evento.

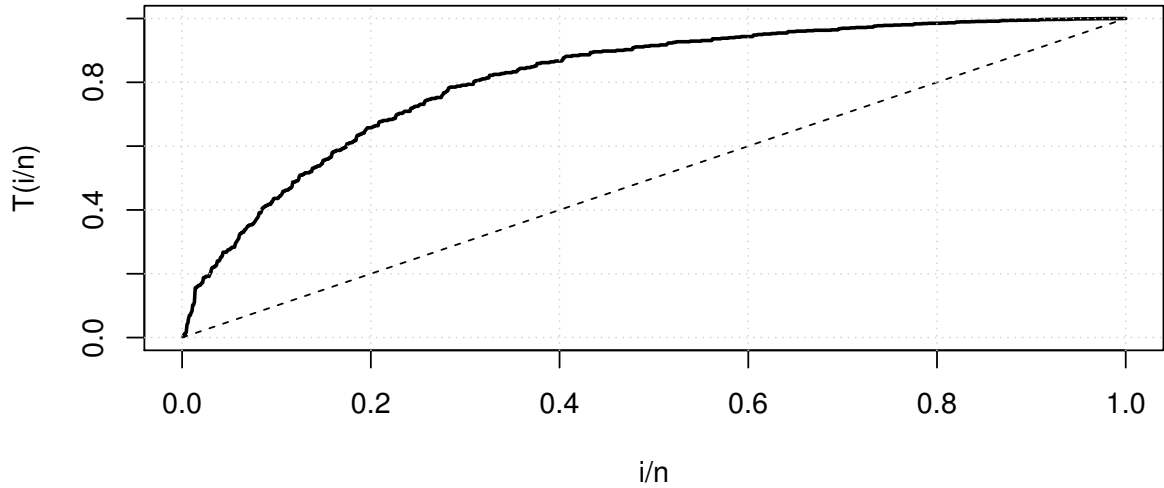
Figura 2 – Estimativa segundo o Método de Kaplan-Meier para a curva de sobrevivência.



Fonte: Estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*
Nota: As marcações de falha foram omitidas.

Ao analisar a Curva do Tempo Total em Teste (Curva TTT) na Figura 3, temos fortes evidências quanto à utilização de um Modelo Paramétrico cuja função taxa de falha seja monotonicamente crescente.

Figura 3 – Curva do Tempo Total sob Teste para a variável tempo



1.2 Descrição Resumida das Covariáveis

A Tabela 2 e os gráficos da Figura 4 descrevem as covariáveis do estudo.

1.3 Avaliação de diferenças das curvas de sobrevivência entre os grupos das covariáveis

As Figuras 7 e 6 contêm tais gráficos utilizando as curvas de sobrevivência estimadas via Método de Kaplan-Meier para as 8 covariáveis qualitativas do estudo e seus respectivos grupos. A inspeção visual é gravemente prejudicada pela natureza do fenômeno em questão: muitas covariáveis tem pouquíssimas observações em certos níveis - e.g. somente 5 indígenas americanos¹ participaram do estudo - enquanto para outras covariáveis - e.g. Estrato de contagem de células CD4 - as curvas são tão próximas que a visualização da possível diferença entre elas é gravemente prejudicado.

A realização de um Teste de Hipóteses para verificar a diferença entre as curvas de sobrevivência faz-se necessária tanto pelo motivo da difícil inspeção visual dos Gráficos das Figuras 7 e 6 quanto pelo fato de tal inspeção ser apenas verificatória, preliminar. A Tabela 3 ilustra quais covariáveis apresentam diferenças estatisticamente significativas a um nível $\alpha = 0,05$ entre as curvas de sobrevivência correspondentes a seus nível utilizando o Teste de Gehan-Wilcoxon implementado na função `survdif` do pacote `survival` do

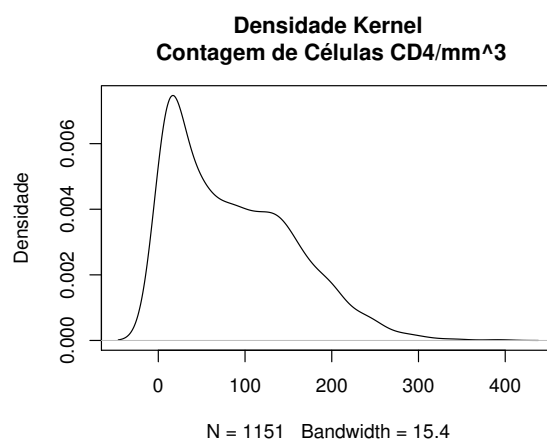
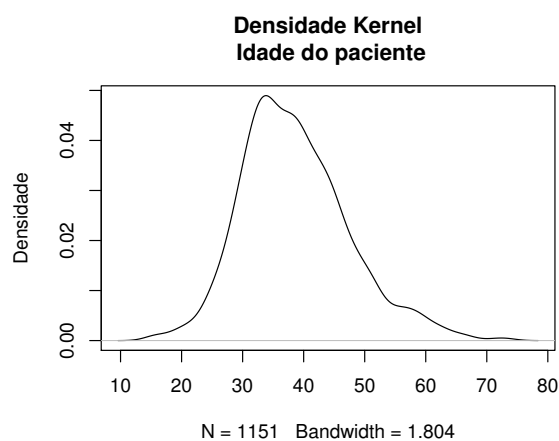
¹ Usualmente denominados *native americans* em inglês

Tabela 2 – Descrição das Covariáveis qualitativas, seus níveis e respectivos números de observações

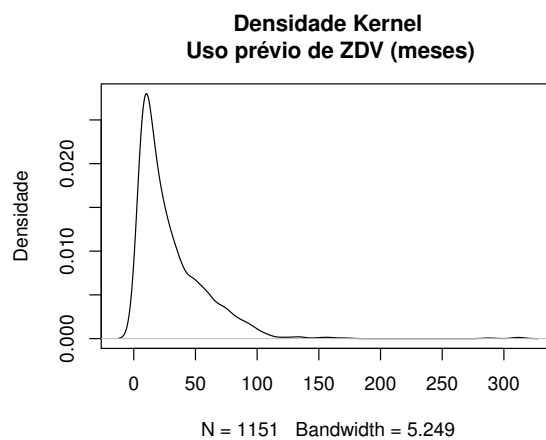
Covariável	Níveis (#)	Número de Observações
Tratamento	Controle (0)	577
	Tratamento (1)	574
Grupo de Tratamento	ZDV + 3TC (1)	576
	ZDV + 3TC + IDV (2)	572
	d4T + 3TC (3)	1
	d4T + 3TC (4)	2
Sexo	Masculino (1)	951
	Feminino (2)	200
Estrato CD4	$\leq 50/mm^3$ (0)	439
	$\geq 50/mm^3$ (1)	712
Raça/Etnia	Branco Não-Hispânico (1)	596
	Negro Não-Hispânico (2)	327
	Hispanico (3)	203
	Asiático, Ilhas do Pacífico (4)	14
	Indo-Americano, Nativo do Alasca (5)	11
Utilização de drogas EV	Nunca (1)	968
	Atualmente (2)	4
	Previamente (3)	179
Hemofilia	Não (0)	1116
	Sim (1)	35
Escore de Karnof	Cuida de si (70)	32
	Normal c/ esforço (80)	182
	Normal possível (90)	541
	Normal (100)	396

Fonte: Estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*

R.

Figura 4 – Gráficos de densidade *Kernel* para as covariáveis quantitativas.(a) Covariável contagem de células CD4/mm³

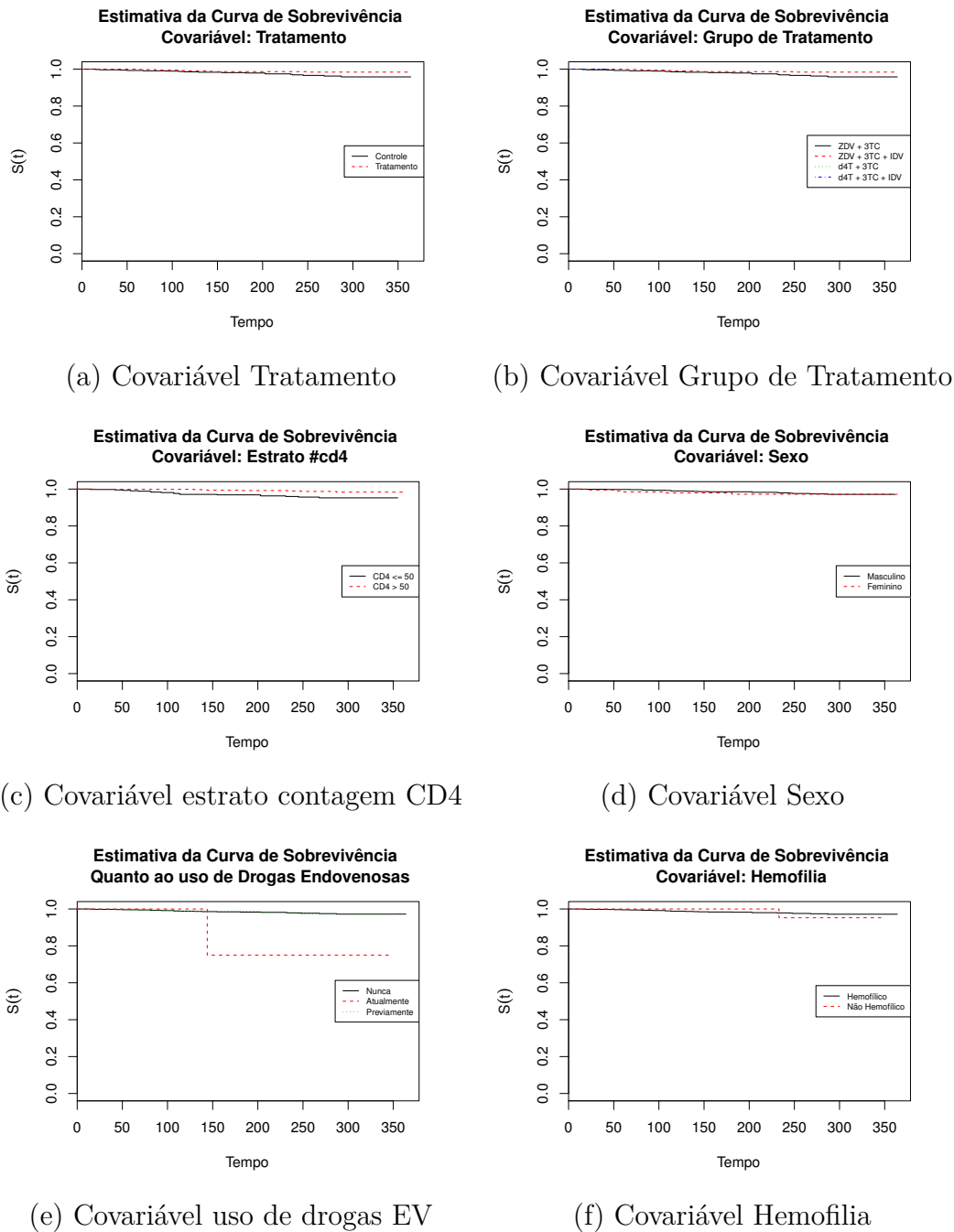
(b) Covariável idade (anos) do paciente ao início do estudo



(c) Covariável uso prévio (meses) de ZDV

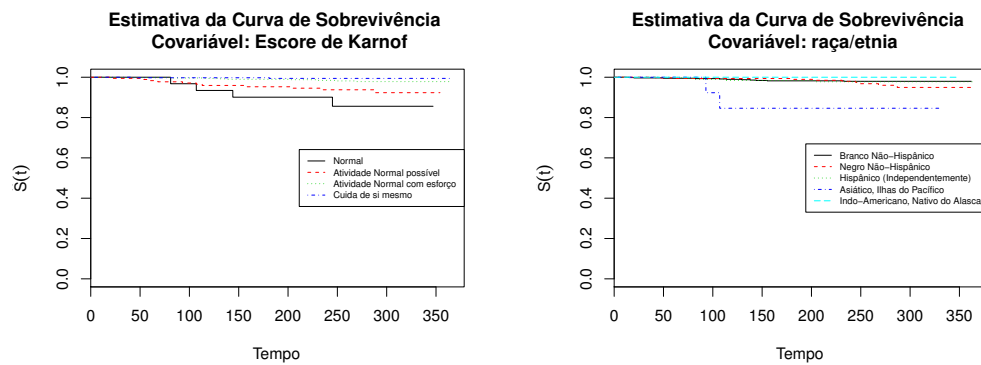
Fonte: Estudo 320 do *AIDS Clinical Trials Group*

Figura 5 – Estimativas para as curvas de sobrevivência das covariáveis qualitativas.



Nota: As marcações de falha foram omitidas.

Figura 6 – Estimativas para as curvas de sobrevivência das covariáveis qualitativas (continuação).



(a) Covariável Escore de Karnoff

(b) Covariável raça/etnia

Nota: As marcações de falha foram omitidas.

Tabela 3 – Covariáveis que apresentaram diferença significativa entre seus grupos segundo o Teste de Gehan-Wilcoxon

Covariável	Níveis	Nível de Significância
Tratamento	Controle (0)	0,0443
	Tratamento (1)	
Estrato CD4	$\leq 50/mm^3$	0,00164
	$\geq 50/mm^3$	
Raça/Etnia	Branco Não-Hispânico (1)	0,0227
	Negro Não-Hispânico (2)	
	Hispânico (3)	
	Asiático, Ilhas do Pacífico (4)	
	Indo-Americano, Nativo do Alasca (5)	
Utilização de drogas EV	Nunca (1)	0,0106
	Atualmente (2)	
	Previamente (3)	
Escore de Karnoff	Cuida de si (70)	$\approx 10^{-7}$
	Normal c/ esforço (80)	
	Normal possível (90)	
	Normal (100)	

Notas: baixa contagem nas categorias 4 (14) e 5 (11), teste pouco confiável
baixa contagem na categoria 2 (4 casos), teste pouco confiável

Parte II

Modelagem

2 Escolha do Modelo Semi-paramétrico

Segundo a Curva do Tempo Total sob Teste em 3, a função de risco tem comportamento monótono crescente, o que sustenta a utilização de um modelo paramétrico Weibull com $\gamma > 1$. Como neste foi considerado um modelo semi-paramétrico para o fenômeno, cabe aqui um breve comentário sobre sua definição. Sob suposição de proporcionalidade dos riscos, i.e. $\frac{h_1(t)}{h_0(t)} = K$ para as respectivas funções de risco dos grupos 0 e 1 (extensível para uma quantidade maior), temos que a função taxa de falha do Modelo de Cox é dada por:

$$h(t|x) = \begin{cases} h_1(t) = h_0(t)g(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta}), & \text{se grupo 1} \\ h_0(t), & \text{se grupo 0} \end{cases} \quad (2.1)$$

onde g é uma função não-negativa a ser especificada, \mathbf{x} é o vetor p -dimensional de p covariáveis e $\boldsymbol{\beta}$ é o vetor p -dimensional de coeficientes a ser estimado. (KALBFLEISCH; PRENTICE, 2011) mostraram que a Distribuição Weibull é um caso particular em 2.1 com $h_0(t) = \frac{\gamma}{\alpha^\gamma} t^{\gamma-1}$, então pode ser o caso em que o Modelo Weibull pode ser utilizado ainda que nosso contexto seja semi-paramétrico, como evidenciado, novamente, pela Curva do Tempo Total sob Teste em 3.

A próxima etapa consiste, então, em verificar a suposição de riscos proporcionais para as covariáveis do estudo. Aquelas covariáveis para a qual esta suposição vale podem ser incluídas no Modelo 2.1.

2.1 Verificação da suposição de Riscos Proporcionais

Tradicionalmente, esta suposição é avaliada de maneira preliminar inspecionando os gráficos das curvas de sobrevivência estimadas de acordo com os respectivos níveis das covariáveis: espera-se que não haja cruzamento entre elas. Como os Gráficos em 7 e 6 são pouco informativos, faz-se necessário o uso de um teste de hipóteses adequado para avaliar a suposição, seus resultados globais estão na Tabela 4. Estes Testes são baseados na Correlação Linear de Pearson: se a suposição de riscos proporcionais não é violada, a correlação entre os níveis da covariável é aproximadamente nula. Verificamos que a suposição não é violada para as covariáveis **Tratamento**, **Raça/Etnia**, **Utilização de Drogas Endovenosas** e **Escore de Karnofski**.

- O Teste rejeita a hipótese nula de proporcionalidade para a covariável **Estrato de Contagem de Células CD4**. Esse resultado é particularmente problemático

porque na literatura médica esta covariável tem importante influência no resultado do tratamento contra HIV e infecções oportunistas. No entanto, a covariável tem papel importante especialmente quando é reavaliada periodicamente ao longo do tratamento, não sendo o caso aqui em análise. Pragmaticamente, a contagem CD4 no início do tratamento sugere a propedêutica a ser adotada: grosso modo contagens menores sugerem tratamentos mais *agressivos*. Como aqui a contagem não serviu como ferramenta de estratificação dos pacientes, essa interpretação não vale. Por isso, vamos rejeitar a suposição de riscos proporcionais para esta covariável e não a utilizaremos em nosso modelo.

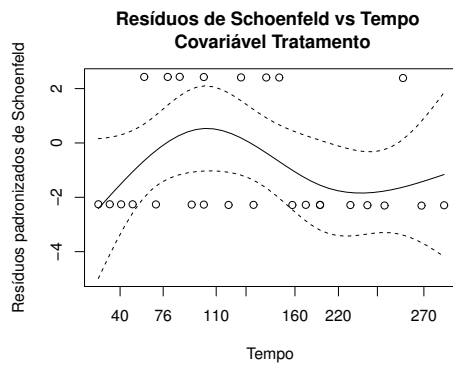
- Para o nível 2 - Negros Não-Hispânicos - da covariável **Raça/Etnia** o teste individual para a proporcionalidade rejeitou a hipótese nula. Aqui novamente há uma consideração a ser feita em consonância com a literatura médica: mais de três décadas de análise de tratamentos contra o HIV e infecções secundárias não encontraram diferenças significativas entre as taxas de sobrevivência de pacientes submetidos a diferentes tratamentos quando avaliados em relação a suas raças/etnias, portanto esta covariável também não será considerada no nosso modelo de regressão.
- A covariável **Uso de Drogas Endovenosas** possui originalmente baixa contagem no nível 3 - Previamente. Como tal informação é sensível e eventualmente pacientes possam se sentir constrangidos e não informar o pesquisador sobre seu real estado, vamos considerar que pacientes que estavam no nível 2 - Atualmente - formam um novo nível da covariável em conjunto com o nível 3. É nessa formulação que a hipótese de proporcionalidade das curvas de risco não é rejeita, então a covariável transformada desta forma será incluída no Modelo.

O Gráfico dos Resíduos de Schoenfeld *versus* tempo em ?? também é sugerido nesta avaliação como ferramenta preliminar: quando a suposição de riscos proporcionais não é violada a curva de interpolação *lowess* presente no gráfico é aproximadamente constante. Mas a inspeção desses gráficos geralmente é pouco descritiva quando a violação da suposição de proporcionalidade não é gravemente ferida.

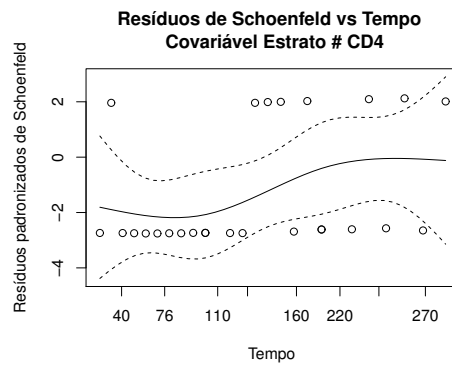
Tabela 4 – Testes baseados na correlação linear de Pearson para avaliar a suposição de riscos proporcionais.

Covariável	Níveis	Nível de Significância
Tratamento	Controle (0)	0,527
	Tratamento (1)	
Estrato CD4	$\leq 50/mm^3$	0,068
	$\geq 50/mm^3$	
Raça/Etnia	Branco Não-Hispânico (1)	0,1114
	Negro Não-Hispânico (2)	
	Hispânico (3)	
	Asiático, Ilhas do Pacífico (4)	
	Indo-Americano, Nativo do Alasca (5)	
Utilização de drogas EV	Nunca (1)	0,675
	Atualmente + Previamente (2)	
Escore de Karnoff	Cuida de si (70)	0.713
	Normal c/ esforço (80)	
	Normal possível (90)	
	Normal (100)	

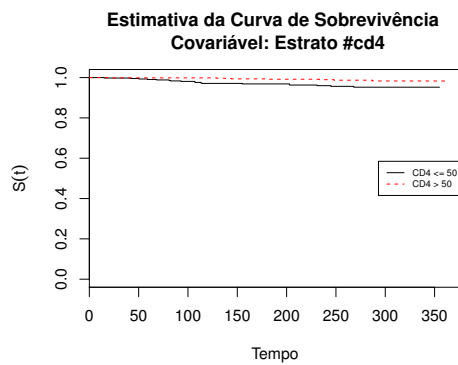
Figura 7 – Gráficos de Resíduos de Schoenfeld *versus* tempo para as covariáveis qualitativas.



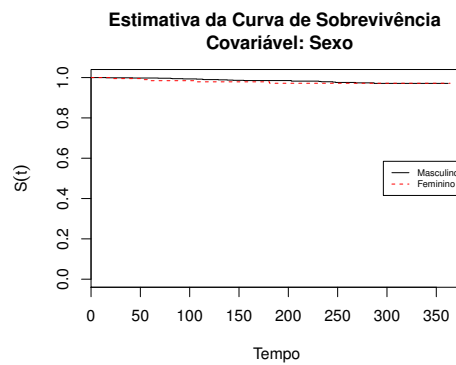
(a) Covariável Tratamento



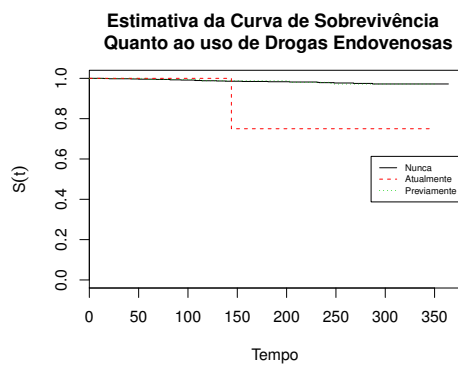
(b) Covariável Grupo de Tratamento



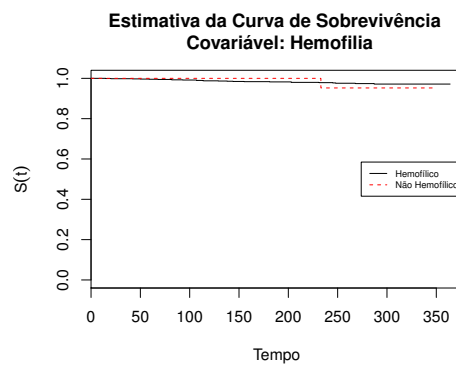
(c) Covariável estrato contagem CD4



(d) Covariável Sexo



(e) Covariável uso de drogas EV



(f) Covariável Hemofilia

Nota: As marcações de falha foram omitidas.

Parte III

Resultados

3 Conclusão

Sed consequat tellus et tortor. Ut tempor laoreet quam. Nullam id wisi a libero tristique semper. Nullam nisl massa, rutrum ut, egestas semper, mollis id, leo. Nulla ac massa eu risus blandit mattis. Mauris ut nunc. In hac habitasse platea dictumst. Aliquam eget tortor. Quisque dapibus pede in erat. Nunc enim. In dui nulla, commodo at, consec-tetuer nec, malesuada nec, elit. Aliquam ornare tellus eu urna. Sed nec metus. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas.

Phasellus id magna. Duis malesuada interdum arcu. Integer metus. Morbi pulvinar pellentesque mi. Suspendisse sed est eu magna molestie egestas. Quisque mi lorem, pulvi-nar eget, egestas quis, luctus at, ante. Proin auctor vehicula purus. Fusce ac nisl aliquam ante hendrerit pellentesque. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Morbi wisi. Etiam arcu mauris, facilisis sed, eleifend non, nonummy ut, pede. Cras ut lacus tempor metus mollis placerat. Vivamus eu tortor vel metus interdum malesuada.

Sed eleifend, eros sit amet faucibus elementum, urna sapien consectetur mauris, quis egestas leo justo non risus. Morbi non felis ac libero vulputate fringilla. Mauris libero eros, lacinia non, sodales quis, dapibus porttitor, pede. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Morbi dapibus mauris condi-mentum nulla. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Etiam sit amet erat. Nulla varius. Etiam tincidunt dui vitae turpis. Donec leo. Morbi vulputate convallis est. Integer aliquet. Pellentesque aliquet sodales urna.

Referências

EL-SADR, W. M.; MAYER, K. H.; HODDER, S. L. Aids in america forgotten but not gone. *The New England journal of medicine*, NIH Public Access, v. 362, n. 11, p. 967, 2010. Citado na página 5.

FAUCI, A. S. et al. Hiv and aids: 20 years of science. *Nature medicine*, v. 9, n. 7, p. 839–843, 2003. Citado na página 5.

HALL, H. I. et al. Estimation of hiv incidence in the united states. *Jama*, American Medical Association, v. 300, n. 5, p. 520–529, 2008. Citado na página 5.

HAMMER, S. M. et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and cd4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *New England Journal of Medicine*, Mass Medical Soc, v. 337, n. 11, p. 725–733, 1997. Citado na página 5.

KALBFLEISCH, J. D.; PRENTICE, R. L. *The statistical analysis of failure time data*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. v. 360. Citado na página 19.

Apêndices

APÊNDICE A – Quisque libero justo

Quisque facilisis auctor sapien. Pellentesque gravida hendrerit lectus. Mauris rutrum sodales sapien. Fusce hendrerit sem vel lorem. Integer pellentesque massa vel augue. Integer elit tortor, feugiat quis, sagittis et, ornare non, lacus. Vestibulum posuere pellentesque eros. Quisque venenatis ipsum dictum nulla. Aliquam quis quam non metus eleifend interdum. Nam eget sapien ac mauris malesuada adipiscing. Etiam eleifend neque sed quam. Nulla facilisi. Proin a ligula. Sed id dui eu nibh egestas tincidunt. Suspendisse arcu.

APÊNDICE B – Nullam elementum urna vel imperdiet sodales elit ipsum pharetra ligula ac pretium ante justo a nulla curabitur tristique arcu eu metus

Nunc velit. Nullam elit sapien, eleifend eu, commodo nec, semper sit amet, elit. Nulla lectus risus, condimentum ut, laoreet eget, viverra nec, odio. Proin lobortis. Curabitur dictum arcu vel wisi. Cras id nulla venenatis tortor congue ultrices. Pellentesque eget pede. Sed eleifend sagittis elit. Nam sed tellus sit amet lectus ullamcorper tristique. Mauris enim sem, tristique eu, accumsan at, scelerisque vulputate, neque. Quisque lacus. Donec et ipsum sit amet elit nonummy aliquet. Sed viverra nisl at sem. Nam diam. Mauris ut dolor. Curabitur ornare tortor cursus velit.

Morbi tincidunt posuere arcu. Cras venenatis est vitae dolor. Vivamus scelerisque semper mi. Donec ipsum arcu, consequat scelerisque, viverra id, dictum at, metus. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Ut pede sem, tempus ut, porttitor bibendum, molestie eu, elit. Suspendisse potenti. Sed id lectus sit amet purus faucibus vehicula. Praesent sed sem non dui pharetra interdum. Nam viverra ultrices magna.

Aenean laoreet aliquam orci. Nunc interdum elementum urna. Quisque erat. Nullam tempor neque. Maecenas velit nibh, scelerisque a, consequat ut, viverra in, enim. Duis magna. Donec odio neque, tristique et, tincidunt eu, rhoncus ac, nunc. Mauris malesuada malesuada elit. Etiam lacus mauris, pretium vel, blandit in, ultricies id, libero. Phasellus bibendum erat ut diam. In congue imperdiet lectus.

Anexos

ANEXO A – Morbi ultrices rutrum lorem.

Sed mattis, erat sit amet gravida malesuada, elit augue egestas diam, tempus scelerisque nunc nisl vitae libero. Sed consequat feugiat massa. Nunc porta, eros in eleifend varius, erat leo rutrum dui, non convallis lectus orci ut nibh. Sed lorem massa, nonummy quis, egestas id, condimentum at, nisl. Maecenas at nibh. Aliquam et augue at nunc pellentesque ullamcorper. Duis nisl nibh, laoreet suscipit, convallis ut, rutrum id, enim. Phasellus odio. Nulla nulla elit, molestie non, scelerisque at, vestibulum eu, nulla. Ut odio nisl, facilisis id, mollis et, scelerisque nec, enim. Aenean sem leo, pellentesque sit amet, scelerisque sit amet, vehicula pellentesque, sapien.

ANEXO B – Cras non urna sed feugiat cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes nascetur ridiculus mus

Sed consequat tellus et tortor. Ut tempor laoreet quam. Nullam id wisi a libero tristique semper. Nullam nisl massa, rutrum ut, egestas semper, mollis id, leo. Nulla ac massa eu risus blandit mattis. Mauris ut nunc. In hac habitasse platea dictumst. Aliquam eget tortor. Quisque dapibus pede in erat. Nunc enim. In dui nulla, commodo at, consectetuer nec, malesuada nec, elit. Aliquam ornare tellus eu urna. Sed nec metus. Cum sociis natoque penatibus et magnis dis parturient montes, nascetur ridiculus mus. Pellentesque habitant morbi tristique senectus et netus et malesuada fames ac turpis egestas.

ANEXO C – Fusce facilisis lacinia dui

Phasellus id magna. Duis malesuada interdum arcu. Integer metus. Morbi pulvinar pellentesque mi. Suspendisse sed est eu magna molestie egestas. Quisque mi lorem, pulvinar eget, egestas quis, luctus at, ante. Proin auctor vehicula purus. Fusce ac nisl aliquam ante hendrerit pellentesque. Class aptent taciti sociosqu ad litora torquent per conubia nostra, per inceptos hymenaeos. Morbi wisi. Etiam arcu mauris, facilisis sed, eleifend non, nonummy ut, pede. Cras ut lacus tempor metus mollis placerat. Vivamus eu tortor vel metus interdum malesuada.