

**AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO
BACTERIANA, SOBREVIDA CÂNCER ESPECÍFICA E
EVOLUÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES COM CÂNCER
COLORRETAL E CÂNCER DE MAMA**

REGINA ATTÍE

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

Área de Concentração: Oncologia

**Orientadora: Dra. Ludmilla Thomé Domingos
Chinen**

**Co-Orientador: Dr. Vladmir Cláudio Cordeiro de
Lima**

São Paulo

2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Attiê, Regina

Avaliação da relação entre infecção bacteriana, sobrevida câncer-específica e evolução clínica em pacientes com câncer colorretal e câncer de mama / Regina Attiê – São Paulo, 2012.

71p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:
Oncologia.

Orientadora: Ludmilla Thomé Domingos Chinen

Descritores: 1. NEOPLASIAS DA MAMA. 2. NEOPLASIAS
COLORRETAIS. 3. INFECÇÕES BACTERIANAS. 4. SOBREVIDA.

Motivo

*Eu canto porque o instante existe
e a minha vida está completa.
Não sou alegre nem sou triste:
sou poeta.*

*Irmão das coisas fugidias,
não sinto gozo nem tormento.
Atravesso noites e dias
no vento.*

*Se desmorono ou se edifico,
se permaneço ou me desfaço,
— não sei, não sei. Não sei se fico
ou passo.*

*Sei que canto. E a canção é tudo.
Tem sangue eterno a asa ritmada.
E um dia sei que estarei mudo:
— mais nada.*

Cecília Meireles

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Salem Attiê (em memória) e Maria Alice Baroni Attiê, por terem me dado a oportunidade de fazer parte da história deles. Meu pai sempre muito crítico, foi um homem muito inteligente e sábio para sua época e minha mãe, minha Mitinha, por compartilhar sua vida comigo, sendo minha parceira, minha amiga confidente e a mãe que todo filho gostaria de ter.

Para minha irmã, Leticia Attiê, que me alfabetizou quando eu tinha uns 3 anos de idade, na brincadeira de ser a minha professora e por ter me dado dois sobrinhos lindos, que eu amo tanto, Maurício e Otávio.

AGRADECIMENTOS

A Deus, a quem inquietantemente eu busco para compreender melhor minha existência e que sabiamente e pacientemente me conduz pelo meu caminho.

À Fundação Antônio Prudente, que me recebeu em 1997 como funcionária, ainda estudante de farmácia e que hoje me proporciona meu aperfeiçoamento profissional.

À Dra. Ludmilla T. Domingos Chinen, minha orientadora, pela oportunidade de ter sido sua aluna e ter me despertado o interesse pela pesquisa. Um exemplo de disciplina e humildade. Foi um grande privilégio para mim ser sua aluna. Aprendi e ainda aprendo muito com você em cada conversa que temos.

Ao Dr. Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima, meu co-orientador, com quem tive o prazer de trabalhar na Quimioterapia, ainda na sua época de residência médica. Desde essa época já tinha grande admiração pelo profissional que é. Sempre muito inteligente e esclarecedor nas suas colocações. Agradeço pela contribuição ímpar que deu ao trabalho.

Ao Dr. Marcello Ferretti Fanelli pelo apoio do Departamento de Oncologia na execução desse trabalho.

Ao Dr. Ivan Leonardo Avelino França e Silva por ter me concedido o banco de dados do Departamento de SCIH na execução desse trabalho e à enfermeira Adriana Costa E Silva, pela presteza e paciência em me ensinar como buscar os dados necessários.

À equipe do CEP, na pessoa da Rubia Simplicio, agradeço pelas orientações e ajuda com a preparação dos documentos necessários para o ingresso ao mestrado.

À equipe da biblioteca, na pessoa da Suely Francisco, sempre muito sábia, dinâmica e disposta para me atender. Sempre com um sorriso nos lábios e palavras de incentivo, deixando o trabalho mais bonito, formatado.

À Ana Maria Kuninari coordenadora da pós-graduação desta Instituição e a sua equipe, Luciana Costa Pitombeira e Vanuza B. Rodrigues De Oliveira pela disponibilidade e atenção ao aluno.

À equipe do SAME, pela presteza em disponibilizar os prontuários e microfilmes necessários.

Ao Dr. Celso Abdon Lopes de Mello e Dr. José Barreto Campello Carvalheira pela grande contribuição em idéias, críticas e opiniões neste trabalho.

À Aline Damascena pelo auxílio na análise estatística, desde o início da coleta. Agradeço pela contribuição com idéias e críticas construtivas.

Ao Sr. Paulo Cesar Gonçalves gerente de Suprimentos e Dra. Edna Akemi Kato Tanaka supervisora de Farmácia por terem me autorizado e me apoiado na realização desse trabalho, me permitindo maior flexibilidade de horários para a realização dos créditos obrigatórios.

Ao Departamento de Farmácia como um todo, em especial aos funcionários que estiveram comigo do início desse trabalho até sua conclusão, pelo comprometimento com o departamento.

À Eliane Muta Yoshioka pela grande contribuição na coleta dos dados desse trabalho, pelo incentivo e entusiasmo e parceria virando algumas noites comigo no SAME e na UTI para conclusão da coleta. Um ser humano notável, por quem tenho grande admiração.

À Fabiane Cardoso Martins, por ter me concedido sua sala emprestada nos momentos mais difíceis das coletas, fora o apoio e a amizade que mantemos até hoje.

Às amigas Claudia Donattic Nogueira e Michele Cristine Da Silva pela contribuição importantíssima dos casos controle. A ajuda de vocês foi essencial para a finalização da coleta.

À Dra. Pauliane Vieira Santana pelas críticas construtivas, essenciais para o aprimoramento do trabalho e da apresentação do mesmo.

Ao Dr. Pedro Caruso pela contribuição com artigos científicos, pela amizade e pelas discussões que me despertavam a curiosidade científica.

Ao Dr. Vasco Moscovici Da Cruz e Dra. Valdelis Novis Okamoto pelas discussões e divagações em relação ao trabalho. Por me instigarem o senso crítico e me auxiliarem com as telas de consultas do sistema MV para a finalização das coletas.

À amiga Lucimara Camaliente pelo apoio e incentivo e por me servir de modelo de profissional dedicado e exemplar.

À amiga e colega de trabalho Helen Cristina De Castro, pelo apoio e incentivo constantes na busca do aperfeiçoamento profissional.

Às amigas companheiras Camila Cristoforo Yamashita, Michelle Artioli, Débora Silveira, Adriana Zancheta, que dividiram comigo o meu dia a dia inquietante, com alegrias e palavras de incentivo.

À Rosangela De Carvalho Francisco, uma amiga de muitos anos, minha "SAMU de Osasco", agradeço pelo constante incentivo e apoio emocional.

Ao amigo e professor Todd Price, pelo companheirismo e auxílio no inglês, do início até a conclusão desse trabalho.

À amiga Valéria Cristina Rodrigues Emele, por quem já tinha um carinho muito grande como colega de trabalho e ao ingressar no mestrado descobri uma pessoa incrível, uma amiga de verdade, sempre com um sorriso e uma palavra especial para me ensinar. Uma companheira do “skype” nas madrugadas estudando biologia molecular.

E finalmente agradeço à Monica Macedo Dos Santos Lameza, que fez com que eu enxergasse em mim a possibilidade da realização do mestrado e de forma muito generosa e sábia compartilhou o “caminho das pedras” e me guiou até aqui. Agradeço por ter entrado na minha história e hoje fazer parte dela, como uma amiga-irmã, mesmo que “gêmea heterozigota”. Após cada conversa científica ou filosófica, a “gangorra se equilibra” e a vida fica mais leve.

RESUMO

Attiê R. **Avaliação da relação entre infecção bacteriana, sobrevida câncer-específica e evolução clínica em pacientes com câncer colorretal e câncer de mama.** São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

A inflamação tem sido associada ao câncer desde o século XIX e vem sendo estudada para uma melhor compreensão dos seus mecanismos, formas de prevenção e tratamento. Alguns agentes infecciosos já são reconhecidos como os principais componentes das infecções crônicas que estão associadas ao câncer, como por exemplo, o papilomavírus com o câncer cervical e *Helicobacter pylori* com o câncer gástrico. Embora existam vários trabalhos sobre essa relação entre a inflamação e o câncer, existem outros trabalhos referindo que a infecção pode ter um efeito protetor para o câncer, alguns destes sendo usados inclusive na terapêutica, como o BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) no câncer de bexiga. Como encontramos na literatura muitas controvérsias, este trabalho teve como finalidade verificar o papel das infecções bacterianas na evolução clínica de pacientes em tratamento ou tratados com tumores sólidos: câncer colorretal e câncer de mama. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo e analisados dados de quatro anos (1/01/2006 A 30/04/2010) para entender melhor a evolução clínica de pacientes que estiveram internados e apresentaram infecções bacterianas com agente etiológico isolado em câncer colorretal e câncer de mama. Além de prontuários do SAME, também foram utilizados os dados do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (SCIH). De um total de 2.595 registros do SCIH foram analisados 214 pacientes e divididos em dois grupos: Infectados e Controle (não infectado). Entre indivíduos portadores de câncer colorretal, o desenvolvimento de infecção durante e/ou após o término do tratamento esteve associado com pior sobrevida câncer específica. Em mama, apesar de estatisticamente demonstrar uma tendência de correlação, no presente estudo

não apresentou significância estatística. Para pacientes com câncer colorretal quanto maior o número de infecções pior a sobrevida. A neutrofilia esteve associada à pior sobrevida câncer- específica em pacientes com câncer colorretal. Nestes pacientes a infecção se manteve como variável independente preditora de pior sobrevida câncer-específica, junto com o estadiamento clínico ($p = 0.01$). Para mama o fator prognóstico independente encontrado foi o tratamento, onde os pacientes que fizeram somente tratamento cirúrgico, apresentaram pior sobrevida câncer-específica, em relação aos pacientes que fizeram outros tratamentos associados. Desta forma, pela análise dos nossos dados podemos concluir que a infecção não é um fator protetor contra câncer e sim o contrário, sua presença piora a sobrevida câncer-específica.

SUMMARY

Attiê R. **[Evaluation of the relationship between bacterial infection, specific cancer survival and clinical course in patients with colorectal cancer and breast cancer]**. São Paulo; 2012. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Inflammation has been linked to cancer since the XIX century and has been studied for a better understanding of its mechanisms, methods of prevention and treatment. Some infectious agents are already recognized as major components of chronic infections that are associated with cancer, such as cervical cancer with the papillomavirus and *Helicobacter pylori* with gastric cancer. Although there are several studies about this relationship between inflammation and cancer, there are other studies suggesting that infection may have a protective effect for cancer, some of these being used in therapy, such as BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) in bladder cancer. As many controversies are found in the literature, this study had as objective to verify the role of bacterial infections in the clinical evolution of patients undergoing treatment or treated with solid tumors: colorectal cancer and breast cancer. This author conducted a retrospective cohort study and analyzed data from four years (January 2006 to April 2010) to better understand the clinical evolution of patients who were hospitalized and reported bacterial infections with etiologic agent isolated in colorectal cancer and breast cancer. In addition to records of the SAME, the data of the Hospital Infection Control Service (SCIH) were also used. From a total of 2.595 SCIH records, 214 patients were analyzed and divided into two groups: Infected and control (non-infected). Among individuals with colorectal cancer, the development of infection during and/or after the end of treatment was associated with worse cancer-specific survival. Regarding breast cancer, although statistically demonstrating a trend of correlation, statistical significance was not found in the present study. For patients with colorectal cancer, the higher the number of infections, the worse survival was.

Neutrophil count was associated with worse cancer-specific survival in patients with colorectal cancer. In these patients, infection remained as an independent predictor of worse specific cancer survival, along with clinical staging ($p = 0.01$). In breast cancer, an independent predictor was found in patients who underwent surgical-only treatment, who had worse cancer-specific survival compared to patients who have other associated treatments. Thus, through the analysis of data, this author concluded that infection is not a protective factor against cancer, but quite the opposite, in that its presence decreases cancer-specific survival.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação esquemática das vias de inflamação relacionados com células cancerosas.....	6
Figura 2	Cascata de respostas imunológicas na mucosa da bexiga induzida pela instilação de BCG intravesical.....	10
Figura 3	Esquema simplificado da ação antitumoral e protumoral dos neutrófilos.....	12
Figura 4	As seis marcas características do câncer.....	15
Figura 5	Sobrevida Câncer-Específica.....	32
Figura 6	Sobrevida Câncer Específica em relação a história de infecção para portadores de Câncer de Mama.....	34
Figura 7	Sobrevida Câncer Específica em relação a história de infecção para portadores de Câncer colorretal.....	34
Figura 8	Sobrevida Câncer-Específica entre portadores de câncer colorretal, de acordo com número de infecções.....	36
Figura 9	Sobrevida Câncer-Específica – Câncer Colorretal, de acordo com presença/ausência de neutrofilia.....	38
Figura 10	Sobrevida Câncer-Específica para portadores de câncer de Mama, de acordo com história de infecção no sítio cirúrgico.....	40
Figura 11	Sobrevida Câncer-Específica para portadores de câncer Mama, de acordo com Estádio.....	42

Figura 12	Sobrevida Câncer-Específica de portadores de câncer Colorretal, de acordo com Estádio.....	43
Figura 13	Sobrevida Câncer-Específica de portadores de câncer Colorretal, de acordo com estágio T.....	44
Figura 14	Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com acometimento linfonodal.....	45
Figura 15	Sobrevida Câncer-Específica - Mama, de acordo com presença/ausência de metástases.....	47
Figura 16	Sobrevida Câncer-Específica - Colorretal, de acordo com presença/ausência de metástases.....	47
Figura 17	Sobrevida Câncer-Específica - Mama, de acordo com o tratamento realizado.....	49
Figura 18	Sobrevida Câncer Específica De Acordo Com A Idade Do Paciente.....	51
Figura 19	Sobrevida Câncer Específica – Colorretal, de acordo com a idade do paciente.....	52
Figura 20	Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com a idade do paciente.....	53
Figura 21	Sobrevida Câncer Específica para Pacientes Menores de 65 anos, de acordo com a presença/ausência de infecção.....	54
Figura 22	Sobrevida Câncer Específica - Colorretal, de acordo com a presença/ausência de infecção.....	55

Figura 23	Sobrevida Câncer Específica - Mama, de acordo com a presença/ausência de infecção.....	56
Figura 24	Sobrevida Câncer Específica - Colorretal, de acordo com a presença/ausência de infecção.....	57
Figura 25	Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com a presença/ausência de infecção.....	58

LISTA DE QUADRO E TABELAS

Quadro 1	Associações entre risco de Inflamação e Câncer.....	1
Quadro 2	Resumo da seleção dos pacientes realizada no período compreendido entre 01/01/2006 a 30/04/2010.....	27
Tabela 1	Pacientes Excluídos Do Grupo Infectado.....	28
Tabela 2	Tabela Demográfica Dos Pacientes Do Grupo Infectado E Grupo Controle.....	29
Tabela 3	Tabela Demográfica Para Grupo Infectado.....	29
Tabela 4	Distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico no grupo infectado e no grupo controle.....	30
Tabela 5	Amostra estatística considerada e prevalência de idade.....	30
Tabela 6	Amostra coletada: predominância por sexo.....	31
Tabela 7	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de acordo com o diagnóstico.....	32
Tabela 8	Estimativa do risco de óbito de acordo com o diagnóstico.....	32
Tabela 9	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o diagnóstico e a presença/ausência de infecção.....	34
Tabela 10	Risco de óbito de acordo com o diagnóstico e a presença/ausência de infecção.....	34

Tabela 11	Taxas de sobrevida por diagnóstico, conforme número de infecções.....	35
Tabela 12	Risco de óbito por diagnóstico de acordo com número de infecções.....	36
Tabela 13	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o diagnóstico e presença/ausência de neutrofilia.....	37
Tabela 14	Risco de morte por diagnóstico e presença/ausência de neutrofilia.....	38
Tabela 15	Presença/ausência de neutrofilia, conforme número de infecções.....	38
Tabela 16	Presença de infecção e sua respectiva localidade (%).....	39
Tabela 17	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção no sítio cirúrgico.....	40
Tabela 18	Risco de óbito em pacientes com infecção no sítio cirúrgico.....	40
Tabela 19	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção urinária.....	40
Tabela 20	Risco de óbito em pacientes com infecção urinária.....	41
Tabela 21	Taxa de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção abdominal.....	41
Tabela 22	Risco de óbito em pacientes com infecção abdominal.....	41

Tabela 23	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com estágio I+II/III+IV.....	43
Tabela 24	Risco de óbito, de acordo com estágio I+II/III+IV.....	43
Tabela 25	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o T1+2/T3+4.....	44
Tabela 26	Risco de óbito, de acordo com o T1+2/T3+4.....	45
Tabela 27	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, conforme N (presença de linfonodos).....	46
Tabela 28	Risco de óbito de acordo com o N (presença de linfonodos).....	46
Tabela 29	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de acordo com a presença/ausência de metástase.....	48
Tabela 30	Risco de óbito de acordo com a presença/ausência de metástase.....	48
Tabela 31	Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o tratamento realizado.....	49
Tabela 32	Risco de óbito de acordo com o tipo de tratamento realizado.....	50
Tabela 33	Resultado da análise múltipla quando todas as variáveis são incluídas.....	50
Tabela 34	Análise multivariada para sobrevida câncer-específica em câncer colorretal	59

Tabela 35	Resultado final da análise multivariada para mama	60
------------------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AVC	Acidente vascular cerebral
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
CE	Câncer específica
CR	Colorretal
DCs	Células Dendríticas
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
KPS	<i>Performance Status de Karnofsky</i>
LM	<i>Listeria monocytogenes</i>
MALT	Tecido linfóide associado às mucosas
MHC	complexo principal de histocompatibilidade (do inglês <i>major histocompatibility complex</i>)
MMPs	Metaloproteinases
NK	<i>Natural killer</i>
PCR	Proteína C Reativa
PGE2	Prostaglandina 2
SG	Sobrevida Global
STAT 3	<i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
TAM	<i>Tumor associated macrophages</i>
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	19
2.1	Objetivo Primário	19
2.2	Objetivo Secundário	19
3	MATERIAIS E MÉTODOS	20
3.1	CrITÉrios de Inclusão	20
3.2	CrITÉrios de Exclusão	21
3.3	Instrumentos	22
3.4	Procedimentos	22
3.5	Amostra	23
3.6	Análise Estatística	24
4	RESULTADOS.....	26
4.1	Análise descritiva da população estudada	26
4.2	Análise de Sobrevida global câncer especifica	31
4.2.1	Sobrevida global em relação à infecção	32
4.2.2	Sobrevida global em reação ao número de infecções	34
4.2.3	Sobrevida global em relação à neutrofilia	36
4.2.4	Sobrevida global em relação ao sítio de infecção	38
4.2.5	Sobrevida global em relação ao estadiamento clínico	41
4.2.6	Sobrevida global em relação ao tipo de tratamento	48
4.2.7	Sobrevida global em relação à idade do paciente	50
4.3	Análise multivariada	58
4.3.1	Análise multivariada – colorretal	58
4.3.2	Análise multivariada – mama	59
5	DISCUSSÃO	61

6	CONCLUSÕES	65
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

ANEXOS

Anexo 1 Ficha de Coleta de Dados

Anexo 2 Declaração de ciência e comprometimento do Serviço de
Controle de Infecção Hospitalar

Anexo 3 Carta de Aprovação do Comitê de Ética do Hospital A.C.
Camargo

Anexo 4 Agentes etiológicos das infecções – total de 109 pacientes do
Grupo Infectado.

1 INTRODUÇÃO

Em 1863, Rudolf Virchow observou leucócitos nos tecidos tumorais e fez uma ligação entre inflamação e câncer. Ao longo dos últimos anos, a melhor compreensão sobre os mecanismos inflamatórios dos tecidos malignos deu suporte à hipótese de Virchow e as ligações entre câncer e inflamação vêm trazendo implicações para prevenção e tratamento (BALKWILL e MANTOVANI 2001). Cerca de 15% dos tumores são atribuíveis a agentes infecciosos e a inflamação é um dos principais componentes destas infecções crônicas (BALKWILL e MANTOVANI 2001).

Quadro 1 - Associações entre risco de Inflamação e Câncer

Painel 1: Algumas associações entre risco de Inflamação e Câncer	
Malignidade	Estímulo Inflamatório / condição
Bexiga	Esquistossomose
Colo do Útero	Papilomavírus
Ovário	Doença inflamatória pélvica/remodelação do tecido
Gástrico	Gastrite induzida por <i>H. pylori</i>
Linfoma MALT	<i>H. pylori</i>
Esofágico	Metaplasia de Barret
Colorretal	Doença intestinal inflamatória
Hepatocelular	Hepatite por vírus (B e C)
Brônquica	Sílica, amianto, cigarro
Mesotelioma	Amianto
Sarcoma de Kaposi	Herpesvírus humano tipo 8

Fonte: BALKWILL e MANTOVANI (2001).

Infecção consiste na implantação, crescimento e multiplicação do microorganismo no tecido do hospedeiro causando lesão tecidual, por ação direta do microorganismo ou indireta por meio da resposta do hospedeiro à presença do agente infeccioso ou de seus produtos. Uma vez implantado, o microorganismo inicia o seu crescimento, momento em que se define a adaptação do microorganismo no tecido do hospedeiro (SANTOS 2009). As bactérias intracelulares facultativas, frequentemente, se apresentam como infecções crônicas, principalmente pelo domínio e resistência às enzimas intracelulares. São infecções de difícil controle pelo hospedeiro, requerendo mecanismos que permitam agir sobre a célula infectada (SANTOS 2009).

A infecção pode ser avaliada pela contagem absoluta de neutrófilos (ou granulócitos) circulantes, sendo que a gravidade da infecção passa a aumentar quando esta contagem for abaixo de $1.000 \text{ neutrófilos/mm}^3$, definida como neutropenia, passando a ser crítica quando atingir níveis abaixo de $500 \text{ neutrófilos/mm}^3$, e apresenta um aumento ainda mais dramático quando a contagem se aproxima de zero. A Organização Mundial da Saúde-OMS classifica a neutropenia da seguinte maneira: o nível exato de neutropenia é um índice de risco de infecção muito útil, mas a contagem de neutrófilos, isoladamente, não retrata a dinâmica associada com a função destas células. Isto é, a infecção é muito mais provável de ocorrer com uma queda rápida da contagem de neutrófilos, como acontece nos pacientes submetidos à quimioterapia antineoplásica. A intensidade e a duração da neutropenia está diretamente relacionada com a ocorrência de infecção (YAMAGUTI e MENDONÇA 2009).

A neutrofilia é definida como um aumento na contagem absoluta de neutrófilos sanguíneos para um nível superior a dois desvios-padrão acima do valor médio para os indivíduos normais. Para crianças com um mês ou mais e adultos de todas as idades, este nível é de aproximadamente $7,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ($7,5 \times 10^9/\text{litro}$) de bastões e neutrófilos maduros. Na maioria dos casos, o achado de neutrofilia, neutrófilos bastonetes e granulações tóxicas nas células maduras pode estar associado a uma condição inflamatória em curso. Quando a causa da neutrofilia não é prontamente aparente, especialmente se a neutrofilia está associada a febre ou a outros sinais de inflamação, infecções mais sutis, como tuberculose ou osteomielite devem ser consideradas. Geralmente os valores são elevados na inflamação de qualquer causa e em indivíduos recebendo corticoterapia (DALE 2006).

Voltando às infecções crônicas por parasitas e bactérias, estas também podem promover o desenvolvimento de alguns tumores, devido, muitas vezes, aos produtos secretados pelas próprias células inflamatórias, à lesão nas células hospedeiras e à indução de mutações nestas células. Um exemplo de bactéria indutora de câncer é o *H. pylori*, que pode causar tumor de estômago (ALBERTS et al. 2006). Esta bactéria pode ainda, estar relacionada a outros tumores. O refluxo gastro-esofágico, por exemplo, expõe a faringe ao *H. pylori*, que acaba tornando-se um fator de risco potencial para desenvolvimento de carcinoma laringo-hipofaríngeo (REZAI et al. 2008) (Quadro 1).

Processos inflamatórios geram sinais que ativam receptores moleculares e mediadores, como citocinas, para recrutar macrófagos e leucócitos para o local atingido. Granulócitos e macrófagos, por sua vez, geram espécies reativas do oxigênio, efetivas na erradicação dos patógenos. Contudo, tecidos vizinhos podem também ficar expostos a esses agentes oxidantes (BRAIT et al. 2008).

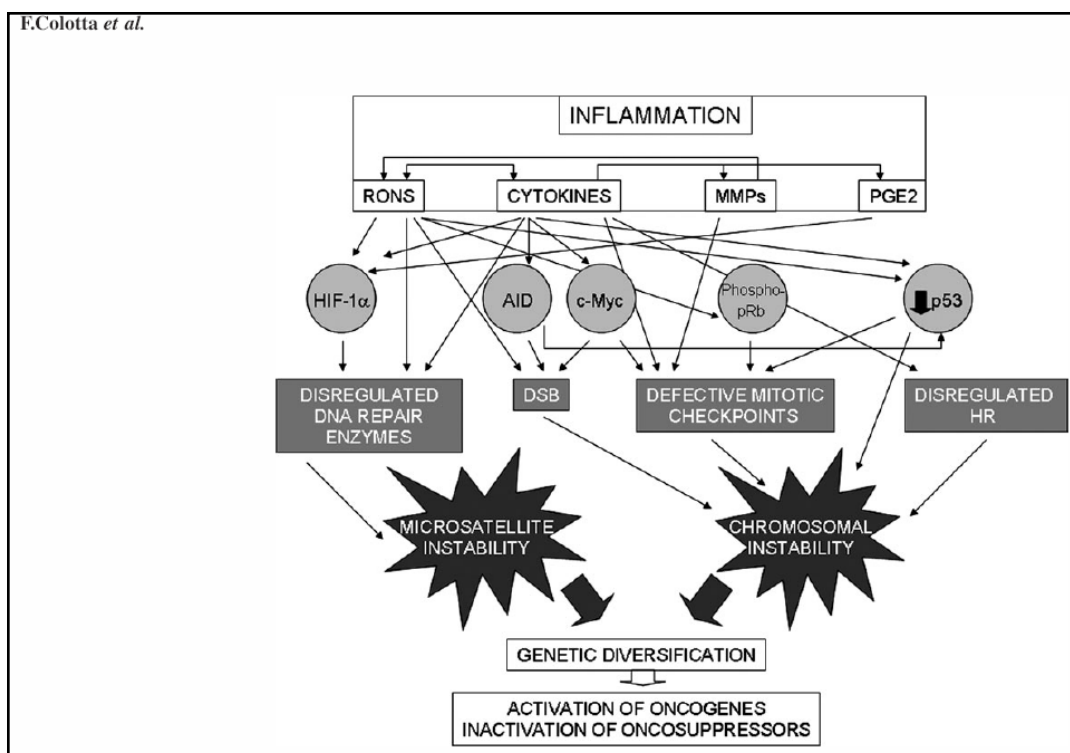
Macrófagos associados aos tumores (do inglês *Tumor Associated Macrophages*-TAM) representam o principal componente inflamatório do estroma de muitos tumores e podem afetar aspectos diferentes do tecido neoplásico. Muitas observações indicam que os TAMs expressam várias funções pro-tumorais incluindo a promoção da angiogênese, remodelação da matriz e supressão do sistema imune adaptativo (SICA et al. 2006).

Os mediadores da inflamação são componentes importantes do ambiente local dos tumores. Em alguns tipos de câncer, condições inflamatórias estão presentes antes do início da alteração maligna. Por outro lado, em outros tipos de câncer, mudanças oncogênicas induzem um microambiente inflamatório que promove o desenvolvimento de tumores. Independentemente da sua origem, a inflamação funcionaria como um combustível no microambiente tumoral com muitos efeitos de promoção do tumor. Ela ajuda na proliferação e sobrevivência das células malignas, promove a angiogênese e metástase, subverte a resposta imune adaptativa e altera respostas aos hormônios e agentes quimioterápicos. As vias moleculares desta inflamação relacionada com o câncer agora estão sendo desvendadas, resultando na identificação de novas moléculas-alvo que

podem levar a um melhor diagnóstico e tratamento (MANTOVANI et al. 2008).

Há fortes evidências de estudos genéticos em modelo animal que células do sistema imune adaptativo realizam vigilância e poderiam eliminar tumores nascentes. Respostas imunes inata, que se manifestam como inflamação, são cruciais para a iniciação da resposta imune adaptativa. Portanto, os efeitos aparentemente divergentes da inflamação são paradoxais (MANTOVANI et al. 2008).

Condições inflamatórias em órgãos selecionados aumentam o risco de câncer. Um componente inflamatório está presente também no microambiente tumoral e não está relacionado epidemiologicamente à inflamação. Estudos recentes têm começado a desvendar o caminho molecular que liga a inflamação ao câncer. No microambiente do tumor, a inflamação contribui para a proliferação e a sobrevivência de células malignas, angiogênese, metástase, subversão da imunidade adaptativa, resposta reduzida aos hormônios e agentes quimioterápicos. Dados recentes sugerem que um adicional mecanismo envolvido na inflamação relacionada ao câncer é a indução de instabilidade genética por mediadores inflamatórios, levando ao acúmulo de alterações genéticas aleatórias em células cancerosas. O mecanismo da inflamação parece ser a sétima característica do câncer (COLOTTA et al. 2009).



Fonte: COLOTTA et al. (2009).

Figura 1 - Representação esquemática das vias de inflamação relacionados com células cancerosas.

Na Figura 1 publicada no trabalho de COLOTTA et al. (2009) temos as vias moleculares ligando a inflamação relacionada ao câncer e a instabilidade genética. As células inflamatórias produzem espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e outros mediadores, incluindo citocinas, metaloproteinases (MMPs) e prostaglandina 2 (PGE2), que, por sua vez, ampliam e perpetuam a cascata inflamatória. Mediadores inflamatórios, por uma variedade de mecanismos, desregulam a reparação do DNA. As citocinas inflamatórias TNF (do inglês, *Tumor Necrosis Factor*) também ajudam a desregular e induzir as mutações pontuais e translocações diversificando a expansão de células cancerosas.

No entanto, apesar das evidências apontando para a influência da infecção/inflamação no desenvolvimento do câncer, há estudos

demonstrando o contrário, um papel protetor para as primeiras. Em 1891, essa estratégia foi explorada por Coley, que aplicou sistematicamente extratos de *Streptococcus pyogenes*, mais tarde chamados de toxina de Coley, em pacientes com câncer e alcançou uma taxa notável de regressões. Uma compilação retrospectiva dos casos tratados entre 1891 e 1936 determinou uma faixa de remissão de 64% (108/170) e mais de 44% dos pacientes com taxa de sobrevida até 5 anos. No entanto, apesar das evidências de resposta à toxina, o trabalho de Coley apresentou falhas como a falta de padronização: dos extratos, da duração do tratamento, da frequência da injeção, do sítio da injeção e da dosagem (HOBOM 2005).

Em 1891, os médicos e pesquisadores não tinham o conhecimento necessário para validar e entender seus protocolos de tratamento. Hoje, uma compreensão mais abrangente do sistema imunológico humano permite um entendimento melhor dos seus resultados (DECKER e SAFDAR 2009).

O Professor Busch, em 1868, introduziu extratos bacterianos do agente patológico da Erisipela - *Streptococcus pyogenes* - em pacientes com câncer, como uma estratégia inovadora para tratamento. Ele alcançou uma regressão dramática com seu primeiro paciente. A hipótese é de que uma infecção causada por esse agente provoca febre alta, produzindo exotoxinas que podem funcionar como superantígenos, dando origem à expansão policlonal de células T (HOBOM 2005). Superantígenos são substâncias capazes de estimular todas as células, não precisam ser processados e apresentados no contexto de MHC (do inglês, *Main Histocompatibility Complex*), grandes quantidades de citocinas são produzidas, podendo,

inclusive, causar choque séptico (ABBAS et al. 2007).

Como descrito, a infecção bacteriana parece ter um efeito terapêutico importante em neoplasias, conforme observado desde o século XIX, onde foram realizadas as primeiras tentativas de desenvolver tratamentos de câncer usando bactérias (ZHAO et al. 2007).

Seguindo o mesmo raciocínio, ROHDENBURG (1918) coletou 302 casos de regressão tumoral e observou que em 27 casos a presença de infecção aguda causou remissão completa da doença.

MAURER e KOELMEL (1998) observaram casos de remissão de melanoma e notaram que em 21/68 casos (31%), uma infecção febril precedeu a remissão.

Desta forma, apesar da infecção crônica por bactérias ser reconhecida como um fator de risco para o câncer, por promover o crescimento de células tumorais, muitas vezes pela promoção de neovascularização, o uso de bactérias em vacinas anti-tumorais está sendo averiguado, em particular, da *Listeria monocytogenes* (HUANG et al. 2007).

Um estudo realizado com vacinas de *Listeria monocytogenes* em modelo animal obteve taxas de resposta consideráveis em câncer de mama metastático. O uso de vacinas terapêuticas erradicou completamente 660 metástases e reduziu o tumor primário em 90%. Dados *in vitro* e *in vivo* sugerem que essa resposta ocorreu devido à infecção das células tumorais com bactérias *Listeria monocytogenes* (KIM et al. 2009).

Outros estudos realizados em modelos animais com essa bactéria, um patógeno intracelular, demonstraram a propriedade inibidora de

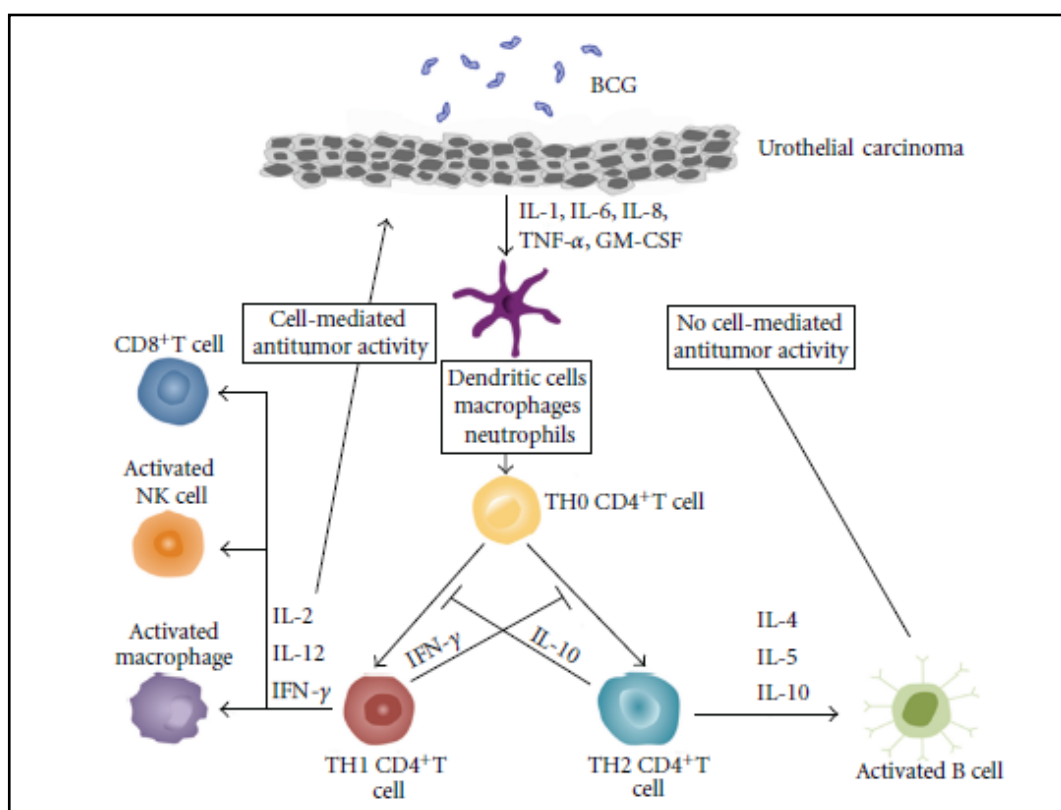
crescimento tumoral da mesma quando administrada com inóculos do tumor, porém um número significativo de animais sucumbiram à infecção (FULTON et al. 1979).

A capacidade dos agentes patogênicos para superar a tolerância imunológica induzida por tumores levou ao desenvolvimento de uma variedade de imunoterapias, que inclui vetores virais e bacterianos, como *Bacillus Calmette Guérin*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus* (BCG) (PATERSON et al. 2010).

A terapia com as toxinas de Coley caiu em declínio após o desenvolvimento de outros tratamentos como quimioterapia e radioterapia, mas o BCG ainda é usado na clínica, após a ressecção primária de tumores de superfície da bexiga. A administração intravesical do BCG, semanalmente, previne a reincidência do tumor em quase 60% dos pacientes (PATERSON et al. 2010).

A BCG é uma preparação liofilizada proveniente da cepa Connaught do Bacilo de Calmette-Guérin, derivada de uma cepa atenuada do bacilo da tuberculose bovina, *Mycobacterium bovis*. O ingrediente ativo (BCG) é o mesmo utilizado para a imunização contra tuberculose. A BCG promove uma reação granulomatosa aguda e subaguda com infiltração histiocítica e leucocítica no urotélio e na lâmina própria da bexiga urinária. Os efeitos inflamatórios locais são associados com a eliminação ou redução das lesões cancerosas superficiais da bexiga urinária. O exato mecanismo é desconhecido, mas seus efeitos anti-tumorais parecem ser linfócito-T-dependentes (Health Care Network 2012).

Segundo HERR (2012) a BCG induz uma resposta imunológica robusta, responsável pelo seu efeito antitumoral. O mecanismo de ação da BCG continua a ser definido, mas tem sido demonstrado que envolve resposta de imunomoduladores - um tipo de linfócito T helper 1 (Th1). Contudo, existe uma proporção de pacientes que não toleram o tratamento (ASKELAND et al. 2012).



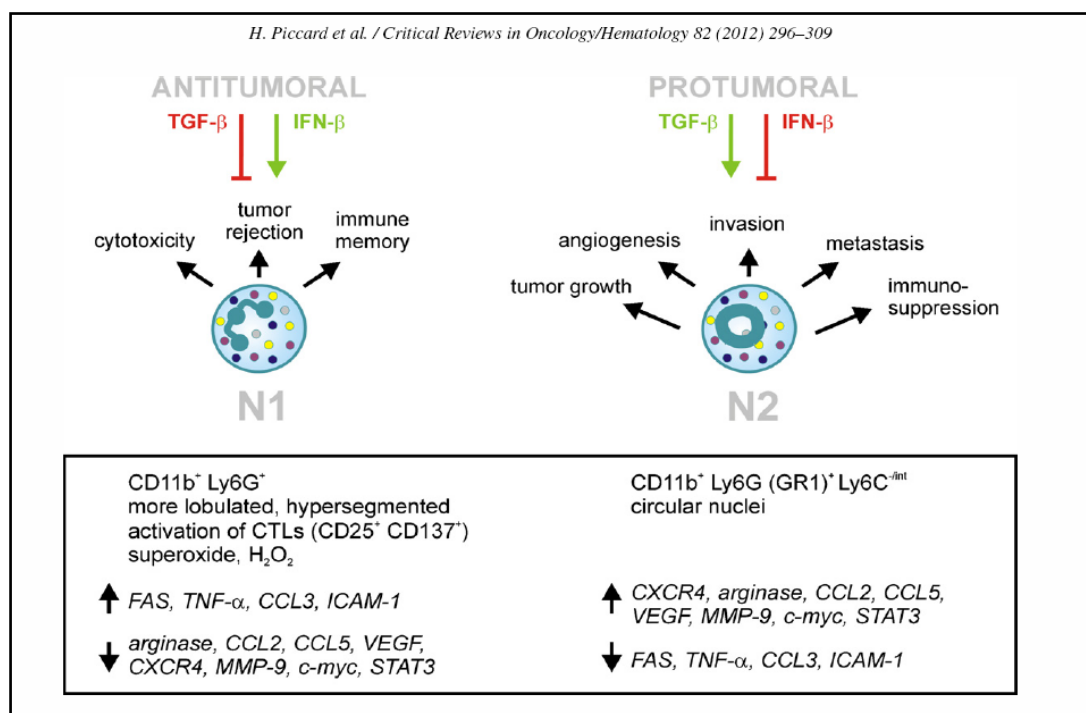
Fonte: ASKELAND et al. (2012).

Figura 2 - Cascata de respostas imunológicas na mucosa da bexiga induzida pela instilação de BCG intravesical.

Na Figura 2, publicada no trabalho de ASKELAND et al. (2012), temos a cascata de respostas imunológicas na mucosa da bexiga induzida pela instilação de BCG intravesical. O BCG como um antígeno não próprio

induzindo a resposta inflamatória, que irá recrutar para o local do tumor, células dendríticas, células T CD8, células NK (do inglês, *Natural Killer*) macrófagos, que vão produzir interleucinas e fatores de crescimento, que ativam ainda mais essas células, contribuindo para uma atividade antitumoral. Um exemplo de infecção bem sucedida contra o tumor.

Tem sido estabelecido que o câncer pode ser promovido ou agravado pela inflamação e infecções, através da imunidade inata. Inflamação e câncer estão sendo muito estudados para melhor compreensão desse mecanismo. Os componentes dessa ligação são as citocinas produzidas pelas células da resposta imune inata, que promoveriam o crescimento do tumor. Além disso, células inflamatórias seriam recrutadas para a estimulação da progressão tumoral. No entanto, essas células também produzem citocinas que podem limitar o crescimento do tumor (LIN e KARIN 2007).



Fonte: PICCARD et al. (2012).

Figura 3 - Esquema simplificado da ação antitumoral e protumoral dos neutrófilos.

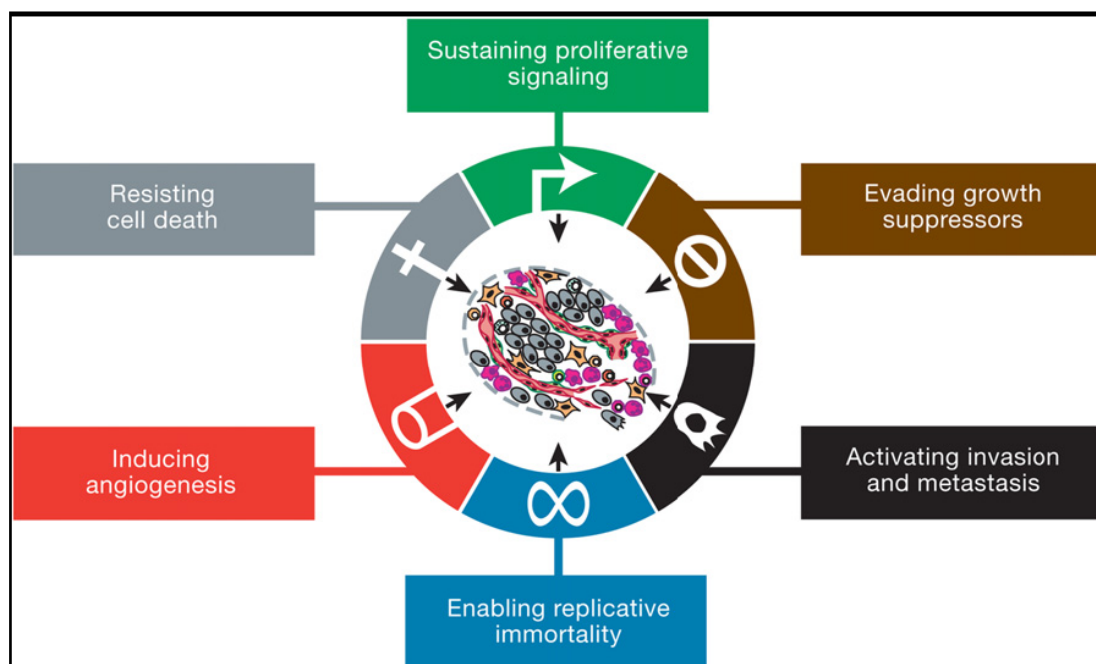
Na Figura 3 temos um esquema simplificado da ação antitumoral e pro-tumoral dos neutrófilos. De acordo com o processo inflamatório são produzidas citocinas que farão o direcionamento dos neutrófilos para dois fenótipos: N1 (antitumoral) ou N2 (pró-tumoral). Os neutrófilos N1 são neutrófilos com atividade antitumoral porque secretam FAS (do inglês, *Factor related Apoptosis*), TNF-alfa, quimiocinas: CCL3 e ICAM-1. ICAM-1 é uma quimiocina de adesão célula-célula, CCL3 é uma quimiocina que vai atrair mais células para o local (sítio inflamatório). O neutrófilo N1 tem uma baixa produção de fatores que são pró-angiogênicos como: a) arginase, enzima que quebra arginina, metabólito para crescimento do tumor; b) CCL2, CCL5; c) VEGF (do inglês, *Vascular Endothelial Growth Factor*); d) CXCR4, quimiocina que atrai a célula para o sítio inflamatório e que o tumor

usa muito para migrar de um sítio para o outro; e) MMP-9, metaloproteinase que quebra as colagenases de membrana contribuindo para a invasão tumoral; f) C-myc, gene regulador para o fator de transcrição; g) STAT3 (do inglês, *Signal transducer and activator of transcription 3*). Dessa forma temos que o N1 diminui tudo o que é importante para o crescimento e invasão do tumor. O neutrófilo de fenótipo N2 vai produzir tudo que é importante para invasão e crescimento tumoral e tem baixa produção dos fatores que irão inibir o crescimento tumoral, como o: FAS e o TNF-alfa (PICCARD et al. 2012).

Um desenvolvimento importante em imunologia tumoral foi a identificação de tumor infiltrado por leucócitos que podem desempenhar funções contundentemente antagônicas. Ou seja, "tumor" versus "pro-tumor". Tem sido propostas funções para linfócitos Th1 e Th17, subtipos de células T CD4⁺, tipo I ou tipo II NKT células, macrófagos M1 e M2 e neutrófilos N1 e N2, respectivamente. Enquanto estes resultados estão sendo validados em pacientes com câncer, é também evidente que o equilíbrio entre a infiltração de células T CD8⁺ (citotóxicas) e Foxp3⁺ (marcadores de células T reguladoras) tem valor prognóstico. Um princípio fundamental da vigilância imunológica do câncer é que tumores são infiltrados por leucócitos, principalmente linfócitos, capazes de reconhecer e direcionar as células transformadas, assim levando a sua eliminação, antes que o tumor se torne clinicamente aparente. Além disso, a eficácia da imunoterapia contra tumores estabelece presumivelmente que depende do recrutamento de linfócitos e de sua função efetora dentro da cada tumor. No

entanto, um grande obstáculo à terapia anti-câncer é a resposta imune comumente encontrada dentro do microambiente do tumor. Relatórios recentes têm clarificado este comportamento paradoxal de leucócitos, identificando um conjunto muito heterogêneo de subpopulações, de origem linfóide e mielóide (LANÇA e SILVA-SANTOS 2012).

Muitos dos principais estudos sobre infiltrado tumoral de leucócitos foi realizada em modelo animal. A identificação do infiltrado tumoral altamente diversificado de leucócitos e suas funções distintas, às vezes antagônicas, no nicho tumoral tem sido importante no desenvolvimento na imunologia dos tumores. Isto permitiu uma melhor dissecação e compreensão das interações entre os componentes imunes e as células tumorais, não só em modelos animais, mas também em pacientes. Essas direções futuras serão cruciais para promover clinicamente um microambiente anti-tumoral e, assim, aumentar o sucesso da imunoterapia (LANÇA e SILVA-SANTOS 2012).



Fonte: HANAHAHAN e WEINBERG (2011).

Figura 4 - As seis marcas características do câncer

Na Figura 4 temos as seis marcas características do câncer, que foram propostas em 2011 por HANAHAHAN e WEINBERG. As marcas características constituem um princípio organizador para racionalizar a complexidade da doença neoplásica. As principais características compreendem: sustentação dos sinais de proliferação, escapar da supressão do crescimento tumoral, replicação da imortalidade, resistência à morte celular, indução da angiogênese, ativação da invasão e metástase. No progresso conceitual na última década foram adicionadas duas características potenciais para esta lista: a reprogramação do metabolismo energético e a supressão da resposta imune. Traços presentes no microambiente tumoral e que precisam ser conhecidos para o direcionamento do tratamento (HANAHAHAN e WEINBERG 2011).

Há ampla evidência de que tumores infiltrados por linfócitos T estão associados a um prognóstico favorável em pacientes. Estas observações

sugerem que um passo limitante da resistência imunológica e imunoterapia poderia ser a capacidade das células T tumor-específicas para chegar ao nicho tumoral. Há evidências crescentes de que infiltração do tumor por linfócitos T está associada com um bom prognóstico, embora o resultado clínico possa depender da composição e arquitetura do infiltrado celular. Alguns estudos clínicos ressaltam o prognóstico e impacto preditivo do infiltrado imune para câncer colorretal, ovário, câncer de mama e o melanoma. Em humanos, a presença de células T $CD8^+$, expressando grânulos citoplasmáticos, no câncer colorretal, associou-se com uma melhor sobrevivência dos pacientes. Uma análise da profundidade da biologia do tumor (em especial o índice de proliferação) e a análise do repertório das células T e sua correlação com infiltrado de células T podem ajudar a esclarecer esta questão (RAHIR e MOSER 2012).

Muitos ensaios clínicos foram ou estão sendo realizados para avaliar o potencial terapêutico das células dendríticas (DCs), em diferentes estratégias para gerar vacinas anti-tumorais eficazes. Nos últimos anos, destacou-se a relevância do microambiente do tumor na progressão do câncer. Tem sido demonstrado que o microambiente tumoral é capaz de inativar vários componentes do sistema imune responsáveis pela remoção do tumor. Dessa forma, as DCs compreendem uma população de leucócitos com a capacidade de induzir resposta imune específica, pois captura os antígenos e seleciona as células T capazes de reconhecer e orquestrar um ataque contra os micróbios ou antígenos. Nos últimos anos tem se demonstrado que essas células podem modificar seu fenótipo em resposta

aos fatores do microambiente tumoral, promovendo respostas específicas anti-tumorais, mas também transformando-se em promotores da angiogênese. Em modelo animal tem sido demonstrado que as vacinas baseadas em DCs podem efetivamente induzir a resposta imune anti-tumoral. A fim de construir terapias combinadas nesse cenário promissor está sendo investigado o microambiente tumoral para gerar vacinas com uma robusta e duradoura resposta imune (BENENCIA et al. 2012).

Apesar dos avanços na medicina, as doenças infecciosas permanecem como as principais causas de morte e de invalidez em todo o mundo. Agentes infecciosos agudos ou crônicos mediam os danos do tecido hospedeiro e causam um espectro de doenças tão diversas como sepse e choque dentro de horas. A persistente inflamação do tecido durante anos pode causar a falha do órgão ou até mesmo câncer. A inflamação persistente associada com patógenos pode ser interpretada dentro de um quadro de comensalismo frustrado no qual não é possível concluir o diálogo necessário, entre o hospedeiro e o patógeno, diálogo que estabeleceria a homeostase. Em contraste, os comensais podem interagir cooperativamente com o sistema imune hospedeiro, resultando em uma tolerância imunológica. Conhecer melhor a natureza molecular desse diálogo pode ser importante para descobrir novas abordagens para o controle de danos da inflamação no tecido (NUSSBAUM e LOCKSLEY 2012).

Como visto, há evidências de que as infecções bacterianas contribuem para a resolução das neoplasias, mas essa relação ainda não tem o mecanismo definido e nada se sabe sobre sua influência na evolução

clínica do paciente. Estudos têm sido realizados para criação de vacinas, mas a grande maioria vem sendo desenvolvida em modelos animais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a sobrevida câncer-específica de pacientes portadores de câncer colorretal e câncer de mama que desenvolveram infecções bacterianas durante o tratamento anti-neoplásico (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia). Pacientes que já completaram ou que estão em seguimento, também foram avaliados.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Avaliar se houve diferença de sobrevida câncer específica entre os indivíduos que desenvolveram infecção na vigência de neutropenia (neutropenia febril) e os que desenvolveram infecção sem neutropenia.
- Avaliar se houve relação entre o número de infecções e sobrevida câncer-específica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo coorte retrospectivo, realizado por meio da análise de prontuários no período compreendido entre 1/01/2006 a 30/04/2010.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com câncer colorretal e câncer de mama, que foram submetidos à internação no Hospital A.C. Camargo para: tratamento anti-neoplásico (quimioterapia, radioterapia ou cirurgia) ou tratamento de complicações durante o tratamento ou até um ano após o término do mesmo (como se tratou de uma análise de coorte retrospectiva, vários pacientes já tinham concluído seu tratamento);
- Pacientes com infecção bacteriana confirmada, por critérios usuais como leucometria, PCR e presença de agente infeccioso ou determinada pelo médico ou equipe cuidadora, ao longo da internação para tratamento de qualquer tipo;
- Infecção de trato urinário, respiratório ou digestivo, corrente sanguínea, pele ou sítio cirúrgico, com agente isolado laboratorialmente;
- O diagnóstico de infecção foi definido pelo médico/equipe que tratou o paciente. Para o Grupo Controle foram incluídos pacientes que internaram por motivo distinto de infecção e não apresentavam

evidência de infecção em exames laboratoriais: leucometria e PCR com valores normais e culturas negativas;

- O grupo controle foi selecionado a partir do registro no SAME, com o CID C50, C18 e C20, sem história de infecção;
- Foram avaliados pacientes que receberam tratamento inicial com intenção curativa ou paliativa.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Indivíduos cronicamente imunossuprimidos;
- Transplantados, devido à imunossupressão crônica (uso de corticóide ou ciclosporina);
- Portadores de HIV;
- Em uso crônico de corticóides ou outra droga imunossupressora;
- Portadores de doença auto-imune ou imunodeficiência primária;
- Infecções virais ou parasitárias conhecidas;
- Os pacientes que apresentaram infecção e não necessitaram internação não foram contemplados no estudo, devido a dificuldade da coleta e rastreamento dos dados relacionados a quadros infecciosos;
- Pacientes internados por TEP, AVC, IAM, diabetes descompensado, hipercalcemia maligna, ou outra complicação grave não infecciosa ou não diretamente relacionada ao quadro infeccioso.

3.3 INSTRUMENTOS

- Ficha de coleta de dados com características sócio-demográficas (idade, gênero, tabagismo) (Anexo 1);
- Ficha de coleta para levantamento de dados clínicos sobre KPS (*Karnofsky Performance Status Scale Definitions Rating*), tumor primário, tipo de cirurgia, neoadjuvância, adjuvância, comorbidades (Diabetes, hipertensão), tipo de infecção, duração, tratamento, agente infeccioso, presença de neutropenia.

3.4 PROCEDIMENTOS

- Os dados foram coletados pelo Sistema MV, microfilmes e prontuários (SAME);
- Foi realizado levantamento sobre as informações clínicas e sócio-demográficas;
- Foi utilizado banco de dados do SCIH (Serviço de Controle de Infecção Hospitalar) do Hospital do Câncer – A.C Camargo;
- Foram avaliados todos os episódios de infecção de 2006 a abril/2010 e acompanhado o seguimento;
- Foi coletado o estadiamento clínico (TNM) e acompanhado se houve recidiva ou metástases no seguimento.

3.5 AMOSTRA

Foram analisados retrospectivamente prontuários de pacientes portadores de tumores sólidos (câncer colorretal e câncer de mama) atendidos no Hospital A.C. Camargo no período compreendido entre 01/01/2006 e 30/04/2010. Todos os casos de infecção desse período foram incluídos. Os controles foram buscados tanto pelo banco de dados do SCIH, quanto nos registros de Internação, no período compreendido do estudo (01/01/2006 a 30/04/2010), incluindo os pacientes que internaram por outras causas, que não infecção, como para cirurgia, quimioterapia, quadro de trombose venosa profunda, entre outros. A busca foi feita pelo CID C18 (Cólon), C20 (Reto) e C50 (Mama).

O sistema MV utilizado no Hospital A.C. Camargo permite que seja gerado um relatório com todas as internações no período de tempo determinado. Foi gerado um relatório das internações pelo CID já mencionado e confrontado com o banco de dados do SCIH para checar se o paciente tinha algum registro de infecção.

O tipo de tumor foi tratado como uma covariável ou as populações foram tratadas separadamente, dependendo dos achados do estudo. Não podemos esquecer que se trata de uma coleta retrospectiva, sobre um tema para o qual não existem dados prévios. A idéia era averiguar se, caso houvesse algum impacto do desenvolvimento de infecção na vigência da doença tumoral, se este impacto existiria independentemente do tipo de tumor. Tumores de mama e colorretais foram escolhidos pela prevalência no

serviço, pela baixa associação com infecções concomitantes ao diagnóstico (ao contrário de tumores de pulmão, por exemplo) e pelo risco baixo a moderado de infecção associada à imunodepressão pela quimioterapia.

A utilização do banco de dados foi autorizada pelo Médico Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar (Anexo II).

No Hospital A.C. Camargo, quando o paciente está com uma suspeita de infecção, ele é avaliado pelo médico infectologista e são realizados exames laboratoriais para se conhecer o perfil do agente etiológico, para o tratamento mais adequado.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Na análise univariada, o estimador de Kaplan-Meier e o teste de logrank foram utilizados para comparar o risco de óbito por câncer quando consideradas algumas variáveis de interesse.

Na análise múltipla foi empregado o modelo de riscos proporcionais de Cox. Todas as variáveis com níveis descritivos inferiores a 20% foram incluídas, sendo retiradas do modelo, em ordem decrescente de acordo com o nível descritivo, até que todas as variáveis no modelo fossem significativas ao nível de 5%.

A suposição de riscos proporcionais foi verificada por meio de gráficos $\ln - \ln [s(t)]$ e não temos nenhuma evidência de violação dessa hipótese.

O teste qui-quadrado foi utilizado para verificar a associação do número de infecções com a presença de neutrofilia.

Os softwares R (www.r-project.org) e Microsoft Excel 2007 foram utilizados nas análises (R Development Core Team 2011).

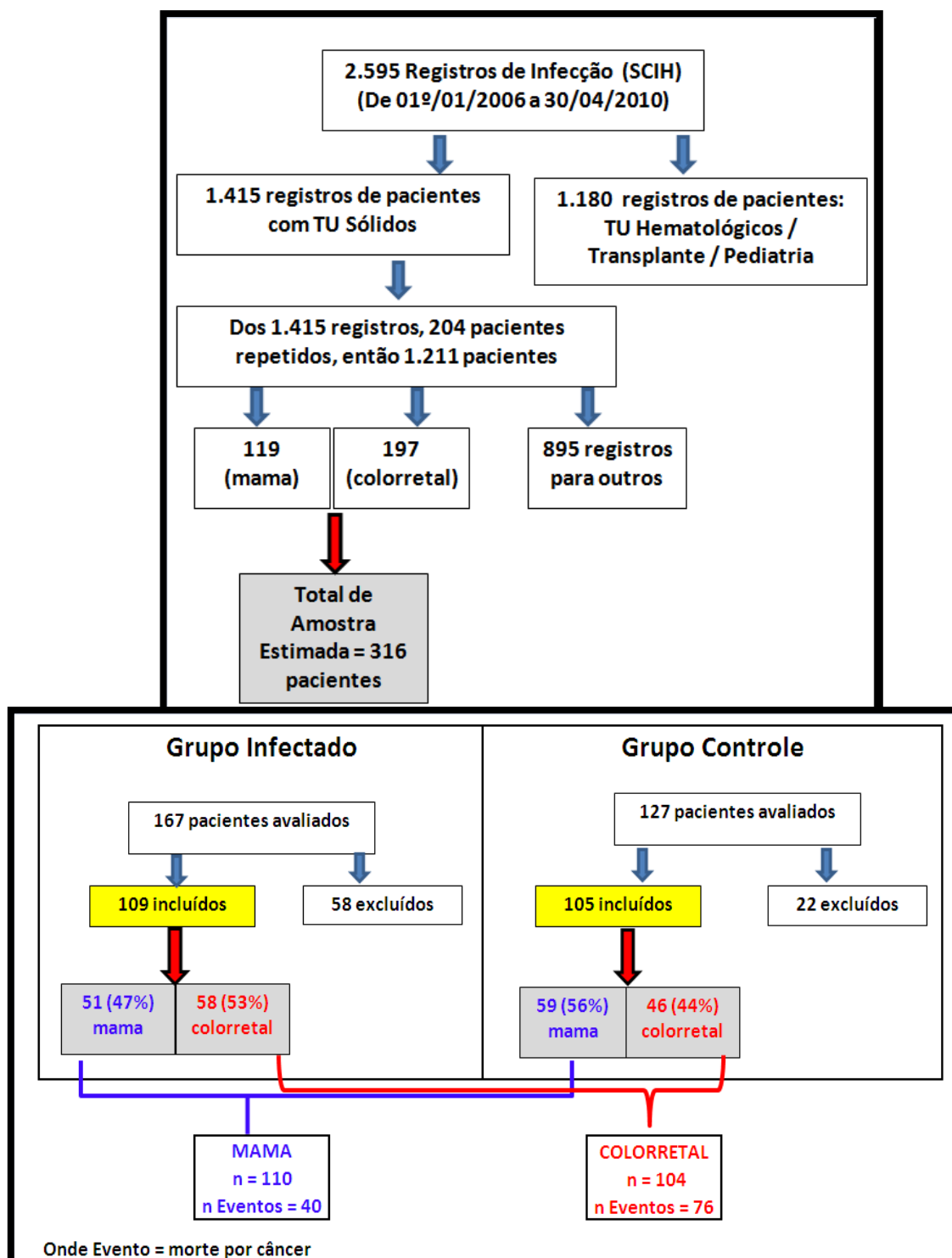
4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Foram avaliados prontuários do período compreendido entre 01/01/2006 a 30/04/2010. Foram verificados 2.595 Registros de Infecção no banco de dados do SCIH. Destes 2.595 registros, 1.415 registros eram de pacientes com tumores sólidos. Dos 1.415 registros de infecções para tumores sólidos, 204 pacientes tinham mais de um registro de infecção, portanto um total de 1.211 pacientes, dos quais 119 com câncer de mama e 197 com câncer colorretal. Desta forma, tínhamos um total de 316 pacientes elegíveis para o estudo.

Dos 316 pacientes, 167 foram avaliados e considerados como **Grupo Infectado**, onde foram incluídos 109 pacientes: 51 (47%) com câncer de mama e 58 (53%) com câncer colorretal. Para o Grupo Controle foram considerados pacientes dos registros do SCIH que não tinham culturas positivas para antimicrobianos mais o relatório MV, com base na internação pelo CID C18 (Cólon), C20 (Reto) e C50 (Mama). Para o **Grupo Controle** foram incluídos 105 pacientes: 59 (55%) com câncer de mama e 46 (44%) com câncer colorretal. Foram avaliados 294 pacientes e destes 80 foram excluídos, totalizando uma amostra de 214 pacientes (Quadro 2).

Quadro 2 - Resumo da seleção dos pacientes realizada no período compreendido entre 01/01/2006 a 30/04/2010



Somando-se o Grupo Infectado com Grupo Controle, tivemos um total de 110 pacientes com câncer de mama para um n de Eventos igual a 40 e um total de 104 pacientes para câncer colorretal para um n de Eventos igual a 76, considerando como Evento a morte por câncer (Quadro 2).

Na Tabela 1 temos os 58 pacientes excluídos do grupo Infectado de acordo com o motivo. A maior parte dos pacientes que foram excluídos tinham sido transferidos de outra instituição para a finalização do seu tratamento. Em relação ao Grupo Controle, ao ser emitido o relatório do MV por CID, foi verificado que 22 pacientes tinham outros diagnósticos.

Tabela 1 - Pacientes Excluídos do Grupo Infectado

Motivos da Exclusão	Total de Pacientes (%)
Transferido de outra Instituição para finalização de tratamento	32 (55)
Infecção viral associada	6 (10)
Não era câncer, tinha doença benigna	5 (9)
Infecção tratada no ambulatório	5 (9)
Paciente tinha outro câncer, não era mama/colorretal	5 (9)
Informações incompletas em prontuário	3 (5)
Em vigência de tratamento para outro câncer primário	1 (2)
Cronicamente imunossuprimido	1 (2)
Total de Pacientes Excluídos (Grupo Infectado)	58 (100)

Para os Grupos Infectado e Controle temos nas Tabelas 2 e 3 os dados demográficos coletados. A maioria dos pacientes eram do sexo feminino, estágio 3 e abaixo de 65 anos de idade.

Para Grupo Infectado foram considerados pacientes que estiveram internados e apresentaram infecções bacterianas com agente etiológico isolado em câncer colorretal e câncer de mama. (Anexo 4)

Tabela 2 - Tabela Demográfica Pacientes do Grupo Infectado e Grupo Controle

Característica	categoria	Diagnóstico		Total
		colorretal	mama	
Sexo	F	49 (46.2)	111(99.1)	160
	M	57 (53.8)	1 (0.90)	58
Estadio	1	9 (8.7)	26 (24.1)	35
	2	24 (23.1)	37 (34.3)	61
	3	45 (43.3)	31 (28.7)	76
	4	26 (25.)	14 (13.)	40
Idade	<65	72 (70.6)	92 (83.6)	164
	>=65	30 (29.4)	18 (16.4)	48

Tabela 3 - Tabela Demográfica para Grupo Infectado

	categoria	Diagnóstico		Total
		colorretal	mama	
Tabagismo	1	6 (10.9)	9 (19.6)	15
	2	32 (58.2)	28 (60.9)	60
	3	17 (30.9)	9 (19.6)	26
Etilismo	1	3 (5.4)	0	3
	2	50 (89.3)	43 (95.6)	93
	3	3 (5.4)	2 (4.4)	5

Destes 214 pacientes, temos 110 para mama e 104 para colorretal, conforme (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos pacientes quanto ao diagnóstico no grupo infectado e no grupo controle.

Patologia	Infectados	Controle (não infectado)	TOTAL COLETA
Mama	51	59	110
Colorretal	58	46	104
TOTAL	<u>109</u>	<u>105</u>	<u>214</u>

Na amostra tivemos pacientes de 18 (dezoito) à 91 (noventa e um) anos de idade, com uma mediana de 55, conforme. (Tabela 5).

Tabela 5 - Amostra estatística considerada e prevalência de idade.

Idade por diagnóstico	n	média	desvio padrão	mínimo	mediana	máximo	faltantes
geral	214	54	13	18	55	91	7
colorretal	104	57	14	23	57	91	4
mama	110	52	13	18	51	87	3

Para câncer colorretal tivemos uma idade mínima de 23 anos e uma idade máxima de 91 anos. Para câncer de mama a idade mínima foi de 18 anos e a idade máxima 87 anos, conforme (Tabela 5).

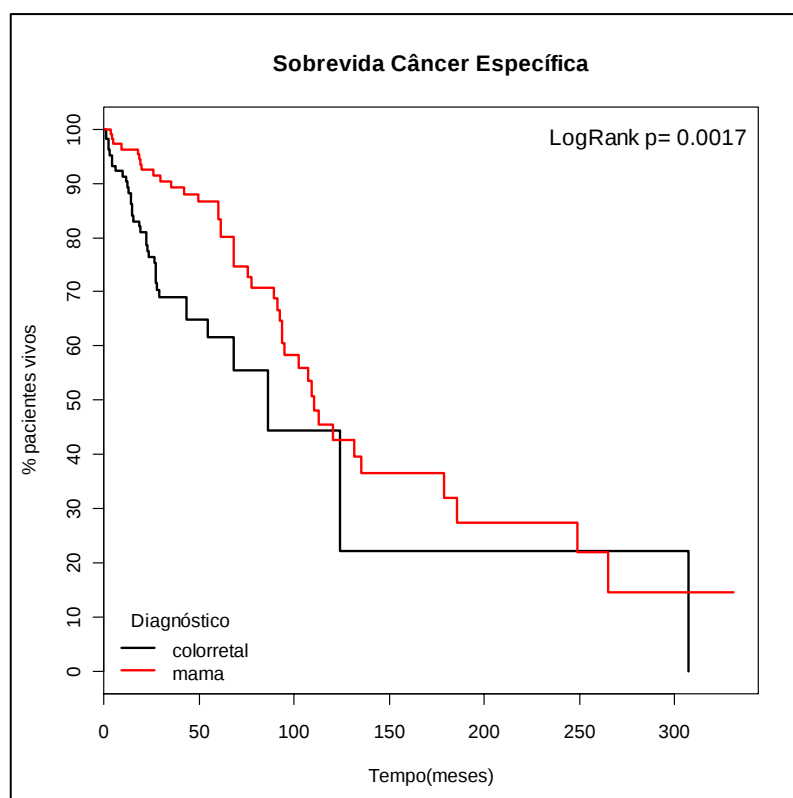
O sexo feminino foi predominante na amostra como um todo, conforme Tabela 6. Na amostra coletada tivemos 49 pacientes do sexo feminino para câncer colorretal e 109 pacientes para câncer de mama. Para o sexo masculino tivemos 55 para câncer colorretal e 1 para câncer de mama, totalizando 158 pacientes do sexo feminino e 56 pacientes do sexo masculino.

Tabela 6 - Amostra coletada: predominância por sexo

Gênero	Diagnóstico		Total
	colorretal	mama	
F	49	109	158
M	55	1	56
Total	104	110	214

4.2 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL CÂNCER ESPECÍFICA

Avaliando os pacientes com tumores de mama e colorretal (grupo infectado e grupo controle), temos a taxa de sobrevida câncer específica em 5 anos e 10 anos ($p = 0,0017$) (Tabelas 7 e 8 e Figura 5).

**Figura 5** - Sobrevida Câncer Específica

Analisando o tempo de sobrevida em relação ao diagnóstico notamos que existe uma diferença significativa, sendo que pacientes com câncer colorretal apresentaram maior risco de óbito quando comparados aos pacientes com câncer de mama. Por isso, todas as análises subsequentes foram realizadas pensando nas duas subpopulações: pacientes com diagnóstico de câncer de mama e pacientes com diagnóstico de câncer colorretal.

Tabela 7 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de acordo com o diagnóstico

Diagnóstico	n	SCE	SCE
		5 anos	10 anos
colorretal	104	0.62	0.44
mama	110	0.85	0.45

Tabela 8 - Estimativa do risco de óbito de acordo com o diagnóstico.

Diagnóstico	n	RR	IC(95%)		p
mama	110	1	-	-	0.0017
colorretal	104	2.15	1.32	3.50	

4.2.1 Sobrevida global em relação à infecção

Nos dois diagnósticos a presença de infecção aumenta o risco de óbito, porém apenas no câncer colorretal este risco foi significativo estatisticamente ($p= 0,02$). (Tabelas 9 e 10 e Figura 7)

Para mama observamos que não teve diferença em sobrevida câncer-específica entre ter ou não infecção ($p= 0,41$). (Tabelas 9 e 10 e Figura 6)

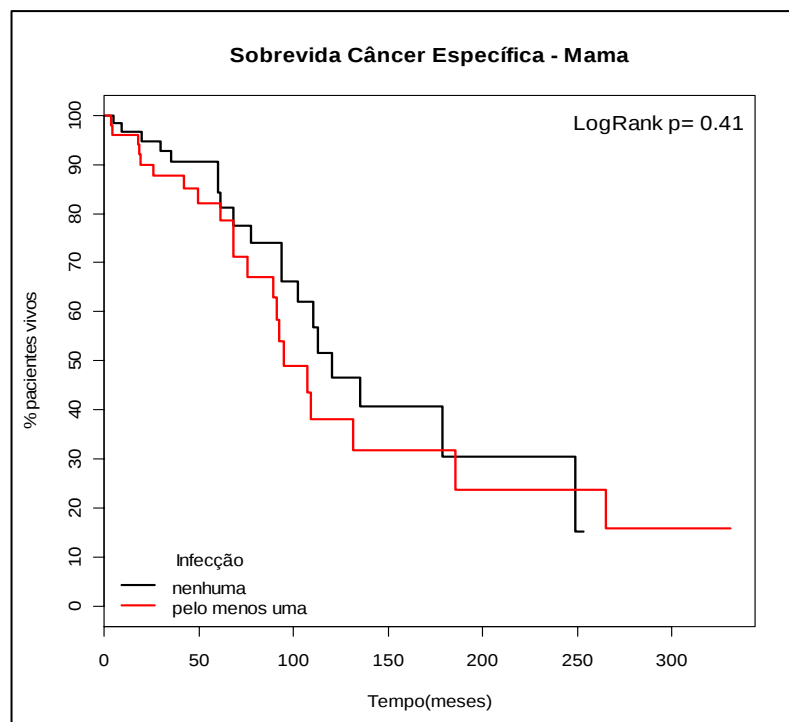


Figura 6 - Sobrevida Câncer Específica em relação a história de infecção para portadores de Câncer de Mama.

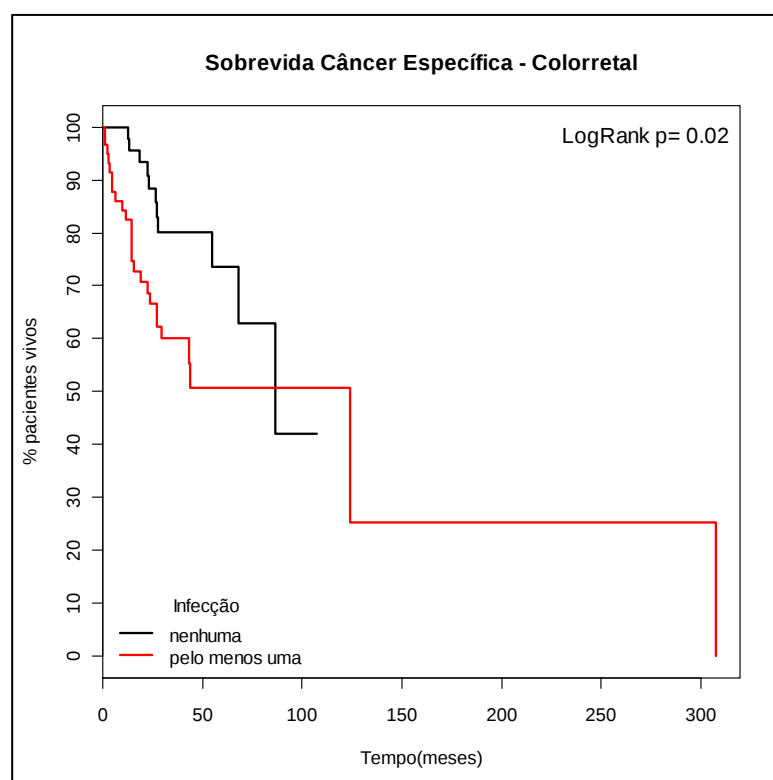


Figura 7 - Sobrevida Câncer Específica em relação a história de infecção para portadores de Câncer colorretal

Tabela 9 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o diagnóstico e a presença/ausência de infecção

Diagnóstico	Infecção	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	não	46	0.73	0.44
	sim	58	0.51	0.45
mama	não	59	0.87	0.44
	sim	51	0.82	0.45

Tabela 10 - Risco de óbito de acordo com o diagnóstico e a presença/ausência de infecção.

Diagnóstico	Infecção	n	RR	IC(95%)	p
colorretal	não	46	1	1	0.02
	sim	58	2.26	1.10 4.65	
mama	não	59	1	1	0.41
	sim	51	1.30	0.69 2.44	

4.2.2 Sobrevida global em relação ao número de infecções

Nos dois diagnósticos quanto maior o número de infecções, maior o risco de óbito, porém apenas no câncer colorretal o risco foi significativo do ponto de vista estatístico ($p = 0,02$) (Tabelas 11 e 12 e Figura 8).

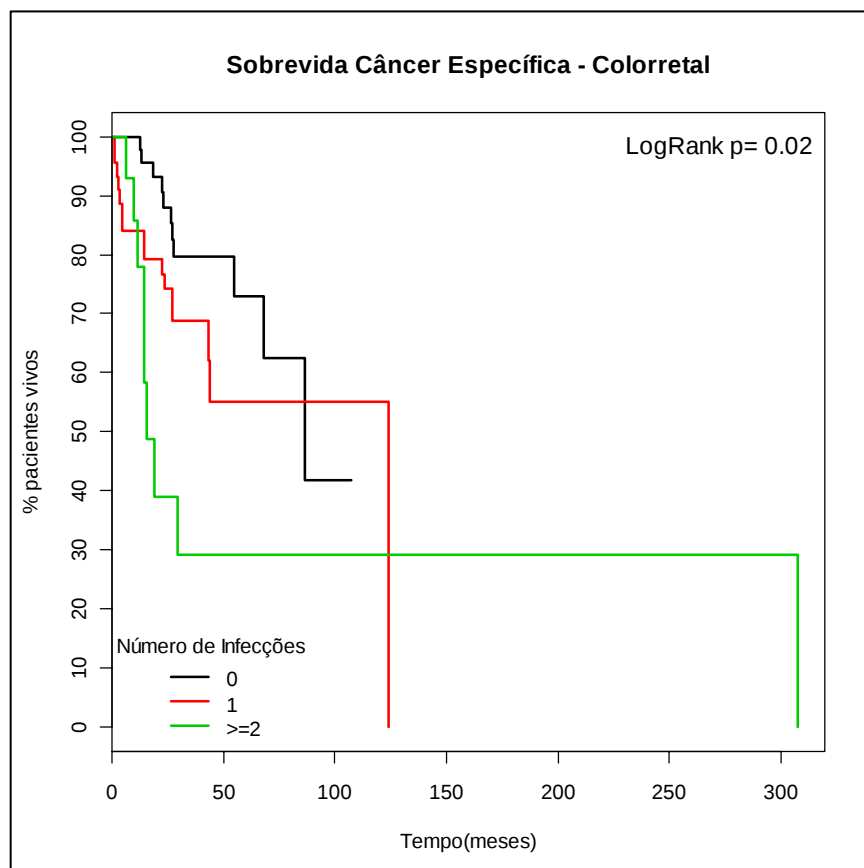


Figura 8 - Sobrevida Câncer-Específica entre portadores de câncer colorretal, de acordo com número de infecções

Tabela 11 - Taxas de sobrevida por diagnóstico, conforme número de infecções.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Número de Infecções</i>	<i>n</i>	<i>SCE 5 anos</i>	<i>SCE 10 anos</i>
colorretal	0	45	0.87	0.52
	1	44	0.84	0.45
	≥ 2	15	0.74	0.28
mama	0	59	0.87	0.52
	1	39	0.84	0.45
	≥ 2	12	0.74	0.28

Tabela 12 - Risco de óbito por diagnóstico de acordo com número de infecções

Diagnóstico	Número de Infecções	n	RR	IC(95%)		p
colorretal	0	45	1	-		0.02
	1	44	1.83	0.85	3.98	
	>=2	15	3.49	1.37	8.88	
mama	0	59	1	1	1	0.08
	1	39	0.92	0.42	1.99	
	>=2	12	2.18	1.01	4.72	

4.2.3 Sobrevida global em relação à neutrofilia

Inicialmente, achamos que encontraríamos neutropenia em nossos pacientes. Mas depois do levantamento dos dados, o que observamos foi uma neutrofilia. Observamos que a neutrofilia não afetou a sobrevida do pacientes diagnosticados com câncer de mama ($p=0.41$). Já nos pacientes diagnosticados com câncer colorretal, observamos que o risco de morte foi maior para pacientes que tiveram neutrofilia e os pacientes que não tiveram nenhuma infecção (controle) são os que apresentaram o menor risco ($p=0.02$) (Tabelas 13 e 14 e Figura 9).

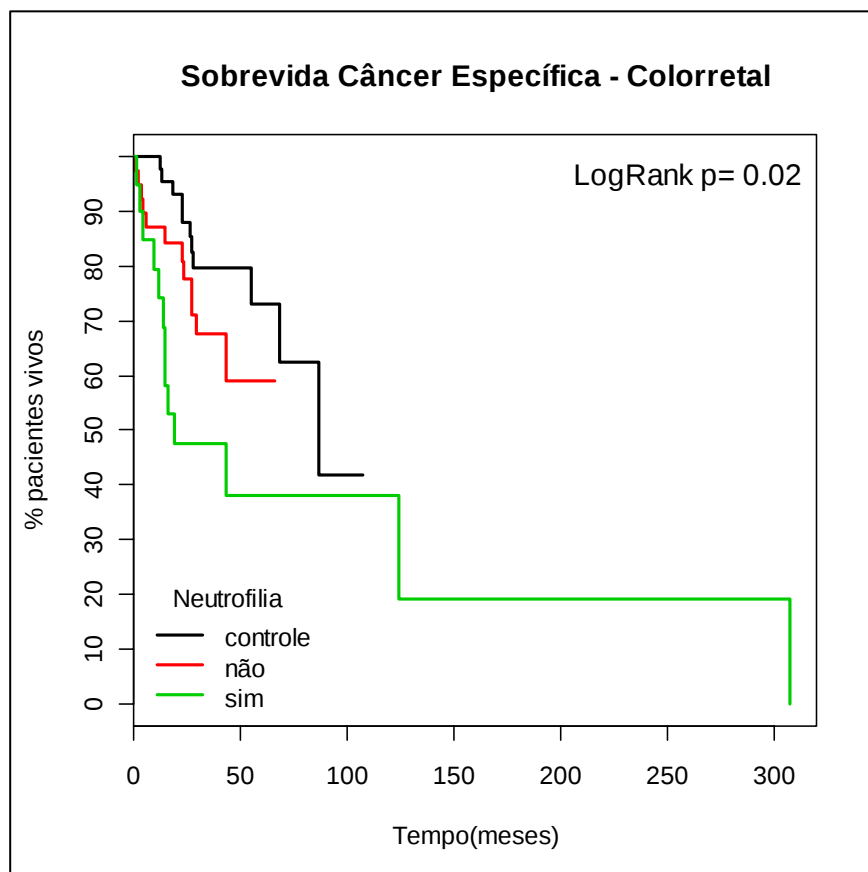


Figura 9 - Sobrevida Câncer-Específica – Câncer Colorretal, de acordo com presença/ausência de neutrofilia

Tabela 13 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o diagnóstico e presença/ausência de neutrofilia

<i>Diagnóstico</i>	<i>Neutrofilia</i>	<i>n</i>	<i>SCE 5 anos</i>	<i>SCE 10 anos</i>
colorretal	controle	45	0.73	0.42
	não	39	0.59	0.59
	sim	20	0.38	0.38
mama	controle	59	0.87	0.52
	não	34	0.81	0.39
	sim	17	0.82	0.38

Tabela 14 - Risco de morte por diagnóstico e presença/ausência de neutrofilia.

<i>Diagnóstico</i>	<i>Neutrofilia</i>	<i>n</i>	<i>RR</i>	<i>IC(95%)</i>		<i>p</i>
colorretal	controle	45	1	1	1	0.02
	não	39	1.68	0.73	3.84	
	sim	20	3.08	1.33	7.14	
mama	controle	59	1	1	1	0.67
	não	34	1.22	0.58	2.57	
	sim	17	1.41	0.64	3.10	

Dentre os que tiveram apenas uma infecção, apenas 27% apresentaram neutrofilia, enquanto que dos que tiveram duas ou mais infecções 56% ficaram neutrofílicos. Pode-se dizer que o número de infecções está associado à neutrofilia ($p=0.005$) (Tabela 15).

Tabela 15 - Presença/ausência de neutrofilia, conforme número de infecções.

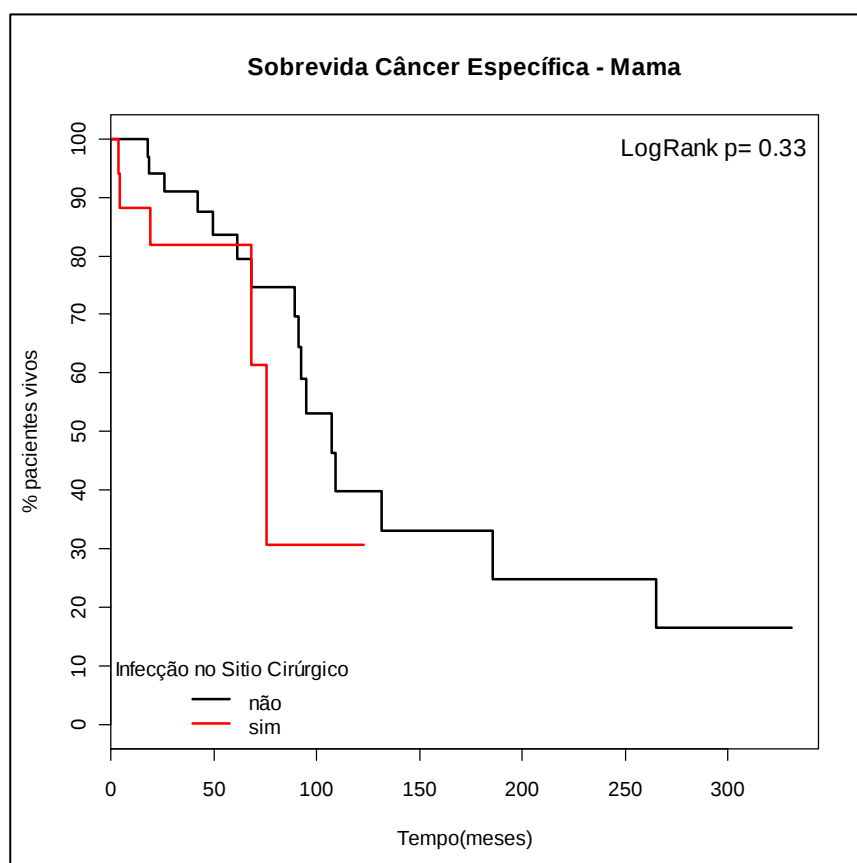
Número de infecções	<i>Neutrofilia</i>			<i>p</i>
	não	sim	Total	
1	61 (73)	22 (27)	83	0.005
>=2	12 (44)	15 (56)	27	
Total	73	37	110	

4.2.4 Sobrevida global em relação ao sítio de infecção

Como os pacientes, em geral, apresentaram infecção em mais do que um local, os locais foram analisados separadamente. Os mais frequentes foram: sítio cirúrgico, trato urinário e intra-abdominal (Tabela 16).

Tabela 16 - Presença de infecção e sua respectiva localidade (%)

local da infecção	não	sim
sítio cirúrgico	80	29 (27)
urinária	80	29 (27)
abdominal	89	20 (18)
catéter	93	16 (15)
sanguínea	97	12 (11)
pulmão	104	5 (5)
port	105	4 (4)
colangite	106	3 (3)
urinária e pulmão	106	3 (3)
urinária e sangue	107	2 (2)
celulite	108	1 (1)
secreção ponta de catéter	108	1 (1)

**Figura 10** - Sobrevida Câncer-Específica para portadores de câncer de Mama, de acordo com história de infecção no sítio cirúrgico.

Para o diagnóstico de câncer colorretal não foi possível estimar o risco de óbito, pois apenas um paciente que teve infecção no sítio cirúrgico morreu (Tabelas 17 e 18).

Para os sítios de infecção urinária e abdominal também não houve diferença na sobrevida global (Tabelas 19, 20, 21 e 22).

Tabela 17 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção no sítio cirúrgico

Diagnóstico	Sítio Cirúrgico	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	não	47	0.39	0.39
	sim	11	1.00	1.00
mama	não	33	0.84	0.40
	sim	18	0.82	0.31

Tabela 18 - Risco de óbito em pacientes com infecção no sítio cirúrgico

Diagnóstico	Sítio Cirúrgico	n	RR	IC(95%)	p
colorretal	não	47	1	-	0
	sim	11	0.00	0.00 Inf	
mama	não	33	1	-	0.33
	sim	18	1.69	0.58 4.95	

Tabela 19 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção urinária

Diagnóstico	Urinária	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	não	41	0.51	0.51
	sim	17	0.51	0.51
mama	não	39	0.84	0.37
	sim	12	0.74	0.37

Tabela 20 - Risco de óbito em pacientes com infecção urinária

Diagnóstico	Urinária	n	RR	IC(95%)		p
colorretal	não	41	1	-		0.54
	sim	17	1.30	0.55	3.06	
mama	não	39	1	-		0.65
	sim	12	1.24	0.49	3.11	

Tabela 21 - Taxa de sobrevida em 5 e 10 anos, pacientes com infecção abdominal

Diagnóstico	Abdominal	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	não	41	0.59	0.59
	sim	17	0.30	0.30
mama	não	48	0.83	0.38
	sim	3	0.67	0.33

Tabela 22 - Risco de óbito em pacientes com infecção abdominal

Diagnóstico	Abdominal	n	RR	IC(95%)		p
colorretal	não	41	1	-		0.21
	sim	17	1.70	0.74	3.92	
mama	não	48	1	-		0.77
	sim	3	1.25	0.28	5.55	

4.2.5 Sobrevida global em relação ao estágio

Foi analisado a sobrevida em relação ao estágio. Para isso foram agrupados os estádios I+II e III+IV. Como era esperado, os estádios mais avançados tiveram pior sobrevida (Figuras 12 e 13 e Tabelas 23 e 24).

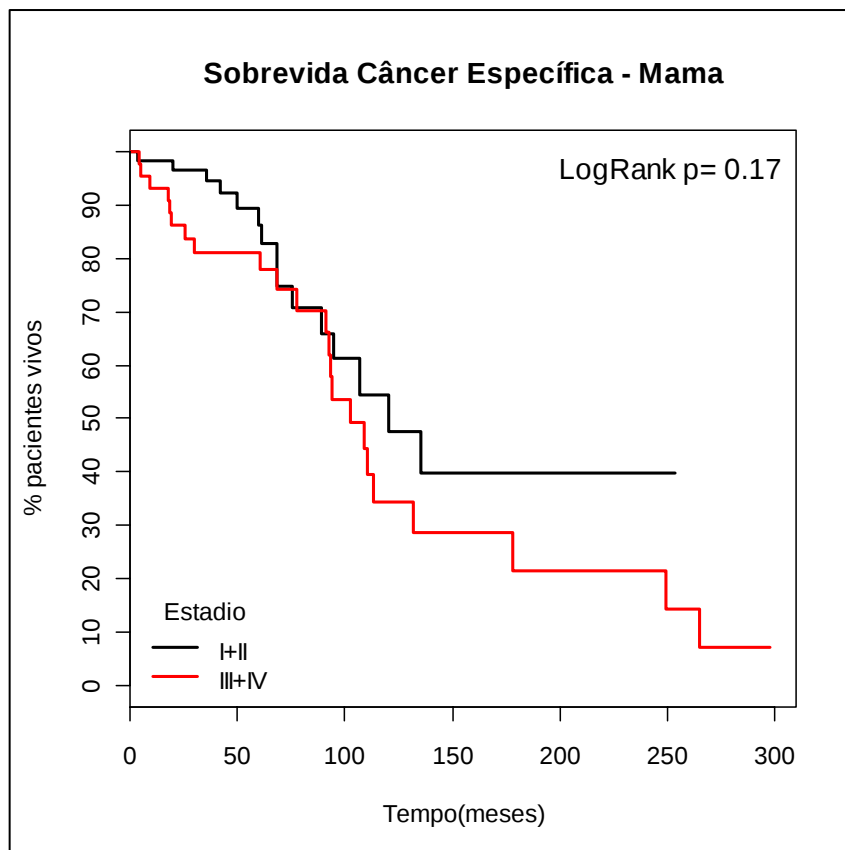


Figura 11 - Sobrevida Câncer-Específica para portadores de câncer Mama, de acordo com Estádio.

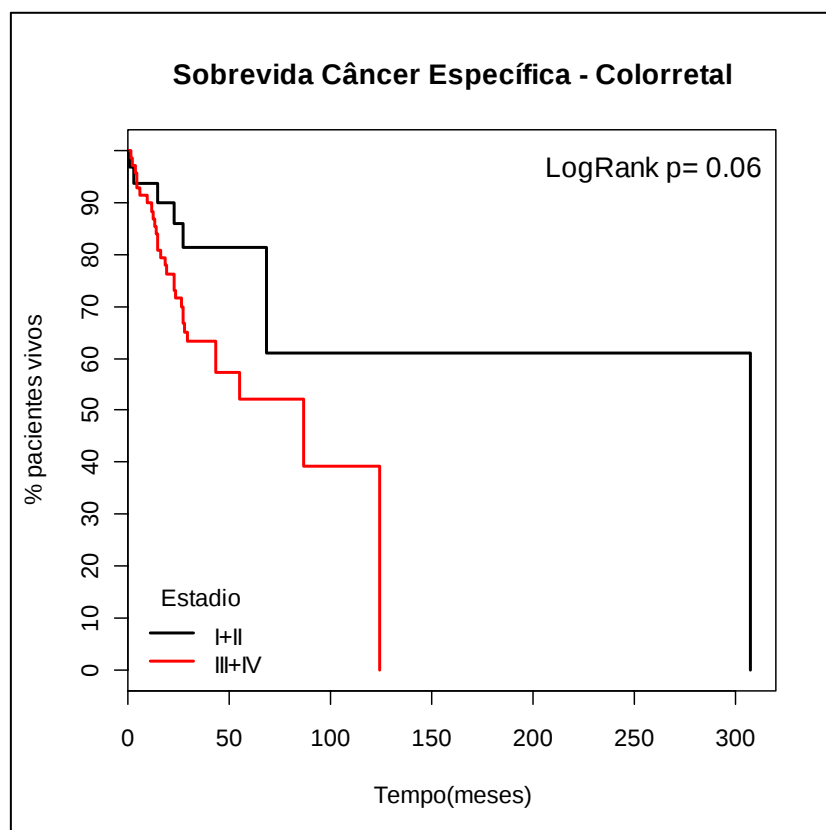


Figura 12 - Sobrevida Câncer-Específica de portadores de câncer Colorretal, de acordo com Estádio.

Tabela 23 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com estágio.

Diagnóstico	Estádio	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	I+II	32	0.81	0.61
	III+IV	70	0.52	0.39
mama	I+II	62	0.86	0.54
	III+IV	44	0.81	0.34

Tabela 24 - Risco de óbito, de acordo com estágio I+II/III+IV

Diagnóstico	Estádio	n	RR	IC(95%)	p
colorretal	I+II	32	1	-	0.06
	III+IV	70	2.31	0.96 5.57	
mama	I+II	62	1	-	0.17
	III+IV	44	1.59	0.82 3.09	

Em relação ao tamanho do tumor, agrupamos T1+2 e T3+4. Para câncer colorretal, quanto maior o tumor, menor a sobrevida câncer específica ($p = 0,05$). No presente estudo para câncer de mama o tamanho do tumor não influenciou a sobrevida câncer específica ($p > 0,99$). (Figura 13 e Tabelas 25 e 26)

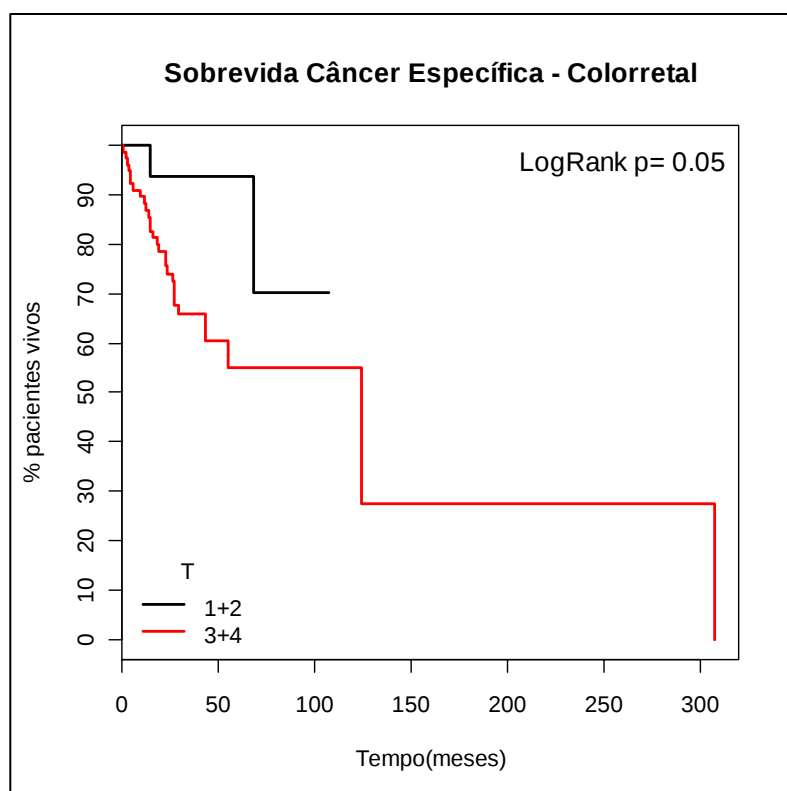


Figura 13 - Sobrevida Câncer-Específica de portadores de câncer Colorretal, de acordo com estágio T.

Tabela 25 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o T1+2/T3+4.

Diagnóstico	T	n	SCE 5 anos	SCE 10 anos
colorretal	1+2	17	0.94	0.70
	3+4	77	0.55	0.55
mama	1+2	56	0.86	0.46
	3+4	39	0.83	0.50

Tabela 26 - Risco de óbito, de acordo com o T1+2/T3+4

Diagnóstico	T	n	RR	IC(95%)		p
colorretal	1+2	17	1	-		0.05
	3+4	77	3.87	0.91	16.41	
mama	1+2	56	1	-		>0.99
	3+4	39	1.00	0.49	2.05	

Para o N (acometimento linfonodal) agrupamos 0+1 e 2+3. Para o câncer de mama quanto maior o comprometimento linfonodal pior foi a sobrevida câncer-específica ($p = 0,03$). Para câncer colorretal não foi significativo estatisticamente no presente estudo ($p = 0,07$) (Figura 14 e Tabelas 27 e 28).

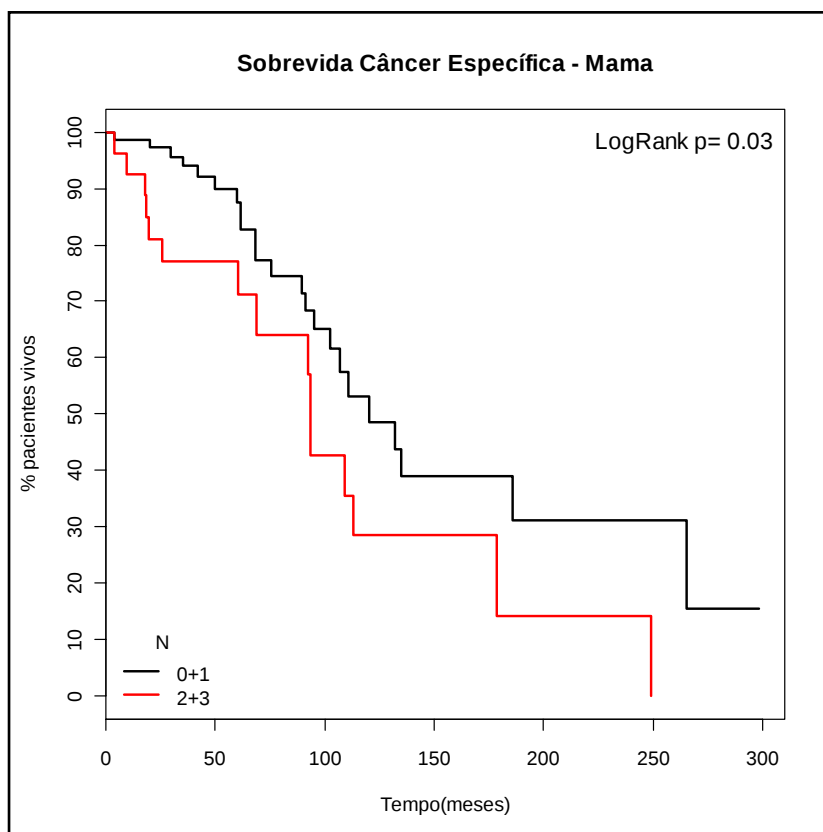
**Figura 14** - Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com acometimento linfonodal.

Tabela 27 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, conforme N (presença de linfonodos)

<i>Diagnóstico</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>SCE 5 anos</i>	<i>SCE 10 anos</i>
colorretal	0	19	0.49	0.49
	1+2	34	0.59	0.59
mama	0+1	37	0.81	0.42
	2+3	11	1.00	0.60

Tabela 28 - Risco de óbito de acordo com o N (presença de linfonodos)

<i>Diagnóstico</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>RR</i>	<i>IC(95%)</i>		<i>p</i>
colorretal	0	36	1	1	1	0.07
	1+2	59	2.14	0.92	5.03	
mama	0+1	76	1	1	1	0.03
	2+3	27	2.02	1.04	3.89	

Para M (presença de metástases), separamos os que tinham dos que não tinham, como esperado, pacientes com câncer metastático tiveram pior sobrevida, embora estatisticamente sem significância ($p = 0,31$). (Figuras 16 e 17 e Tabelas 29 e 30)

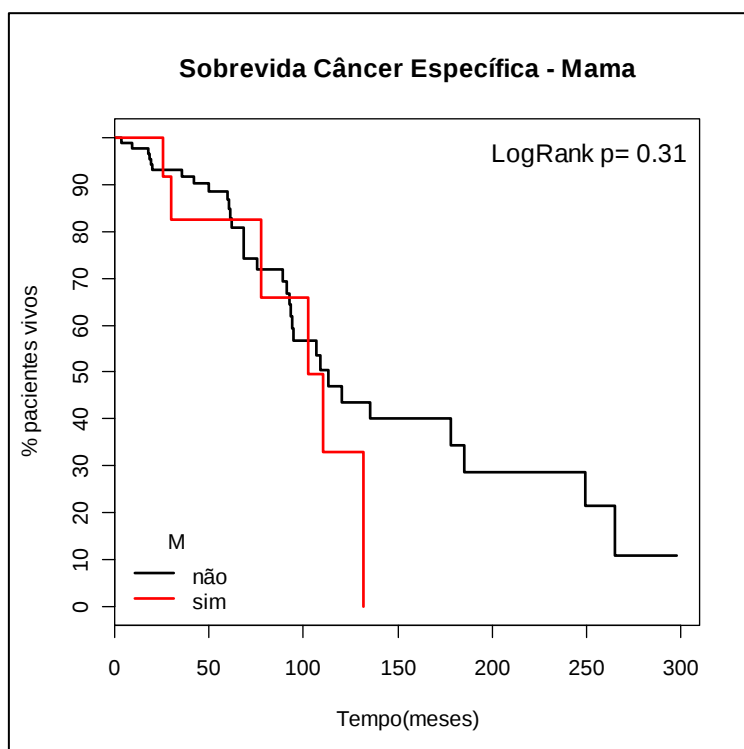


Figura 15 - Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com presença/ausência de metástases.

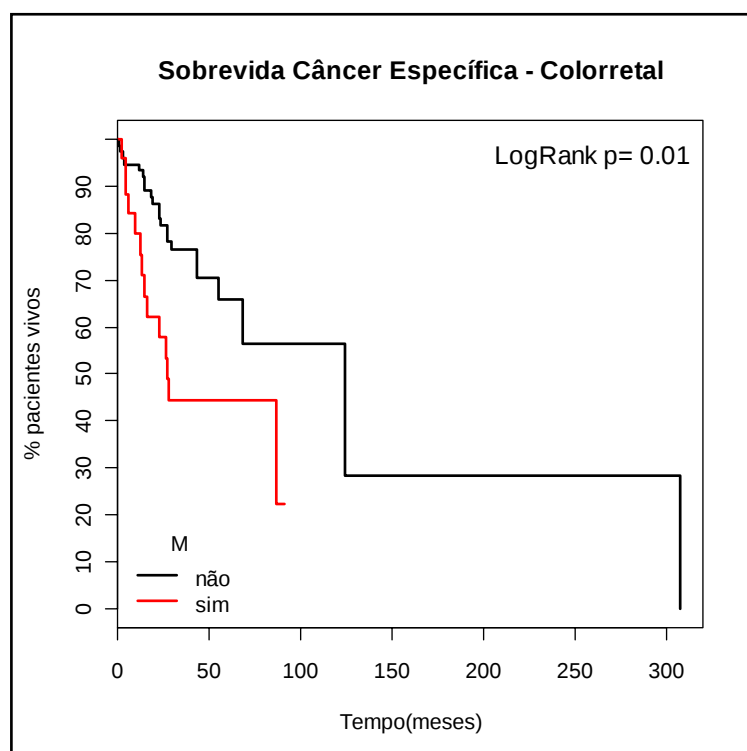


Figura 16 - Sobrevida Câncer Específica – Colorretal, de acordo com presença/ausência de metástases.

Tabela 29 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos de acordo com a presença/ausência de metástase

<i>Diagnóstico</i>	<i>M</i>	<i>n</i>	<i>SCE 5 anos</i>	<i>SCE 10 anos</i>
colorretal	0	75	0.66	0.56
	1	26	0.44	0.22
mama	0	92	0.87	0.47
	1	13	0.83	0.33

Tabela 30 - Risco de óbito de acordo com a presença/ausência de metástase

<i>Diagnóstico</i>	<i>M</i>	<i>n</i>	<i>RR</i>	<i>IC(95%)</i>	<i>p</i>
colorretal	0	75	1	-	0.01
	1	26	2.55	1.28 5.07	
mama	0	92	1	-	0.31
	1	13	1.58	0.65 3.84	

4.2.6 Sobrevida global em relação ao tipo de tratamento

Analizamos o tipo de tratamento, para observar se havia alguma diferença entre os grupos. Pacientes com tratamento neoadjuvante associado ao adjuvante apresentaram melhor sobrevida. Pacientes submetidos unicamente à cirurgia tiveram pior sobrevida ($p = 0,07$) (Figura 17 e Tabelas 31 e 32).

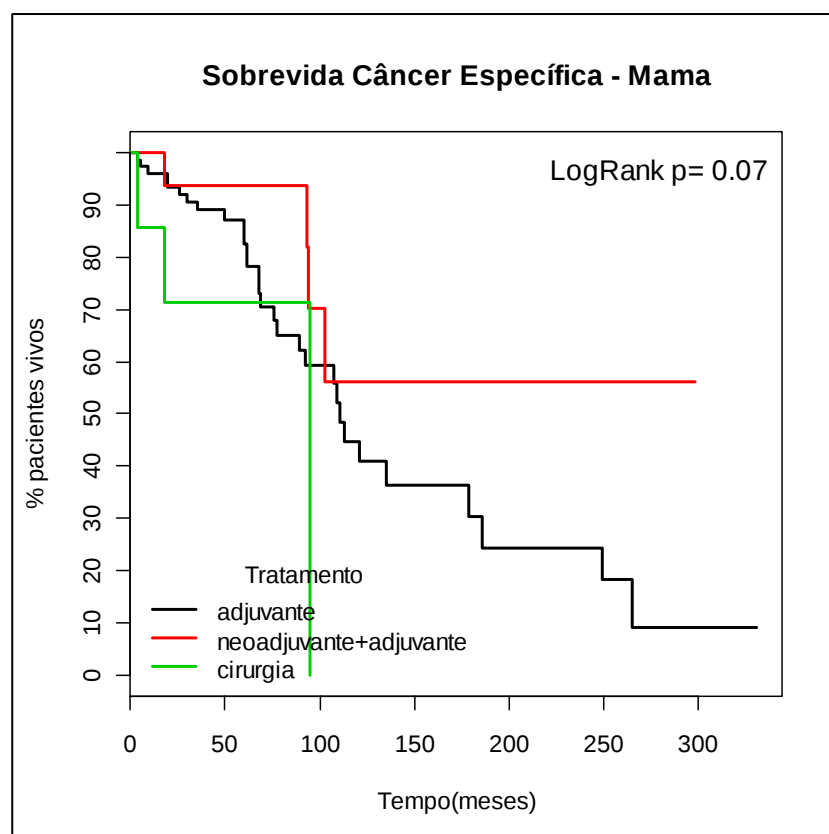


Figura 17 - Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com o tratamento realizado.

Tabela 31 - Taxas de sobrevida em 5 e 10 anos, de acordo com o tratamento realizado

<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamento</i>	<i>n</i>	<i>SCE 5 anos</i>	<i>SCE 10 anos</i>
colorretal	adjuvante+neoadjuvante	22	0.51	0.51
	cirurgia	16	0.73	0.73
	adjuvante	49	0.60	0.32
mama	adjuvante+neoadjuvante	17	0.94	0.56
	cirurgia	7	0.71	0.00
	adjuvante	78	0.85	0.45

Tabela 32 - Risco de óbito de acordo com o tipo de tratamento realizado

<i>Diagnóstico</i>	<i>Tratamento</i>	<i>n</i>	<i>RR</i>	<i>IC(95%)</i>		<i>p</i>
colorretal	adjuvante+neoadjuvante	22	1	-		0.34
	cirurgia	16	1.66	0.44	6.26	
	adjuvante	49	2.06	0.77	5.52	
mama	adjuvante+neoadjuvante	17	1	-		0.07
	cirurgia	7	5.39	1.17	24.83	
	adjuvante	78	1.88	0.66	5.36	

4.2.7 Sobrevida global em relação à idade do paciente

Analizamos a sobrevida global, de acordo com a idade do paciente para observar se a senescência poderia estar causando um vies nos resultados.

A imuno senescência é definida como a disfunção do sistema imunológico associada a idade, havendo uma diminuição da eficácia das vacinas e uma imunidade protetora prejudicada (MEKKER et al. 2012).

Dessa forma agrupamos a subpopulação estudada em dois grupos, pacientes abaixo de 65 anos de idade e pacientes maiores ou com 65 anos de idade (Tabela 33).

Tabela 33 - Infecções de acordo com a idade do paciente

Idade	DIAGNÓSTICO	Infecções		Total
		0	1	
<65	colorretal	36	37	73
	mama	52	39	91
>=65	colorretal	9	20	29
	mama	7	12	19
Total		104	108	212

A idade parece afetar o tempo de sobrevida, porém apenas no diagnóstico de câncer colorretal (Figuras 19, 20 e 21).

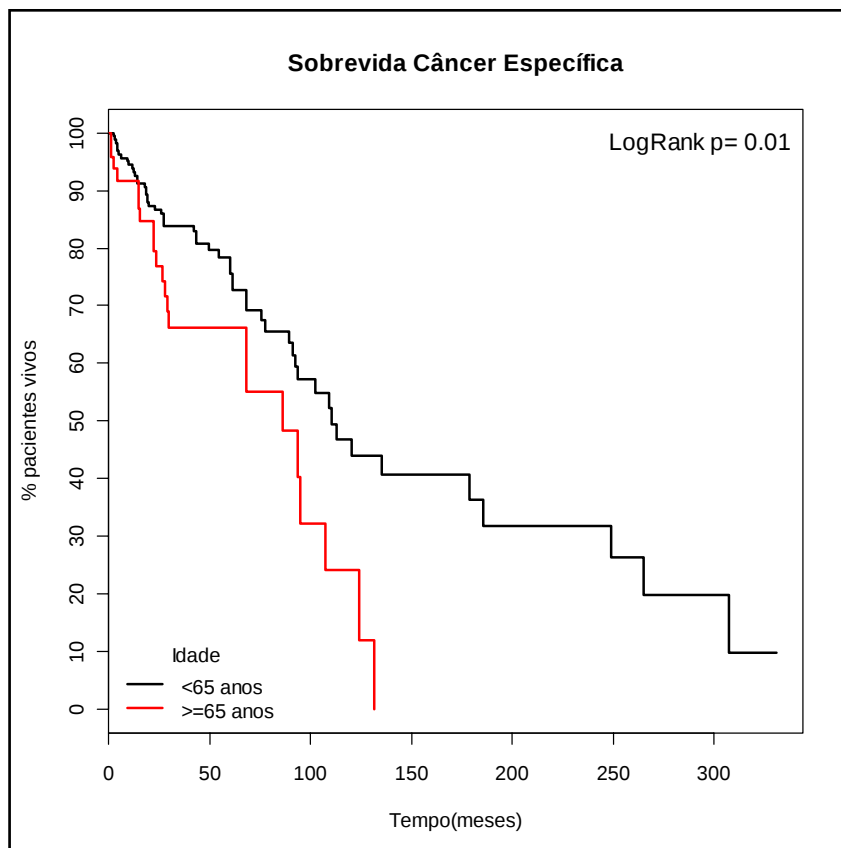


Figura 18 - Sobrevida Câncer Específica de acordo com a Idade do Paciente.

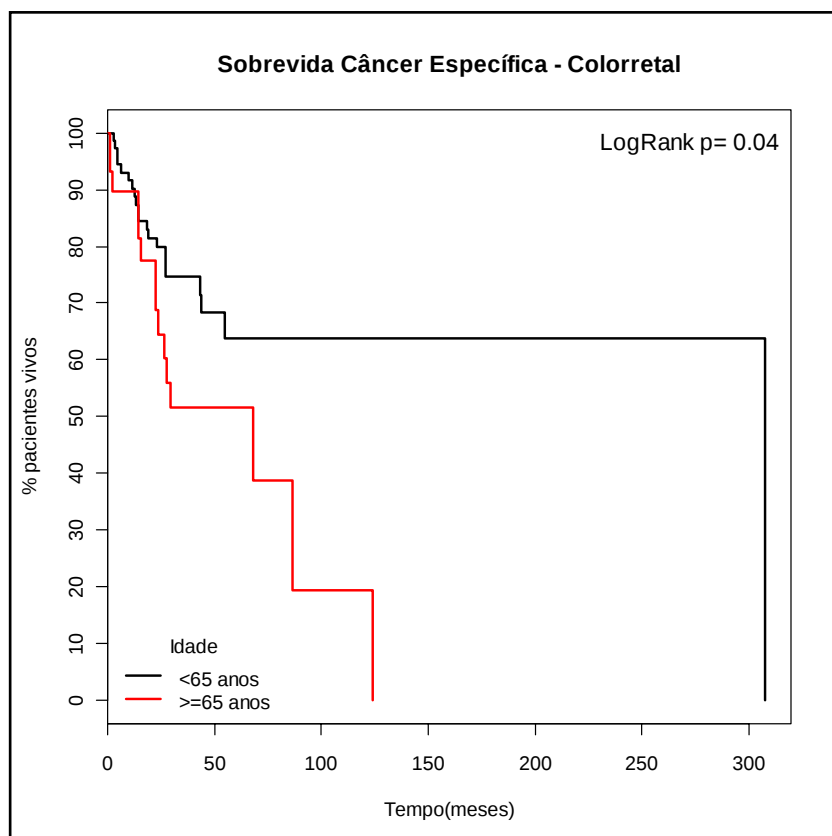


Figura 19 - Sobrevida Câncer Específica – Colorretal, de acordo com a idade do paciente

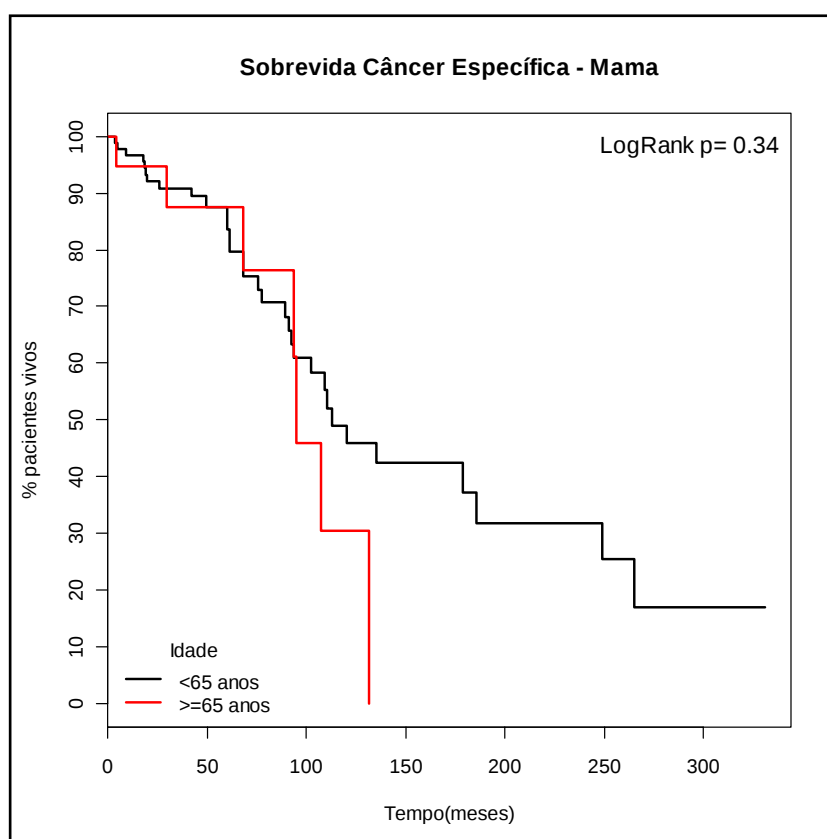


Figura 20 - Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com a idade do paciente

Analisando dentre os pacientes abaixo de 65 anos, temos que pacientes com câncer colorretal tiveram uma pior sobrevida quando infectados, em relação aos pacientes que não apresentaram infecção (Figuras 21 e 22).

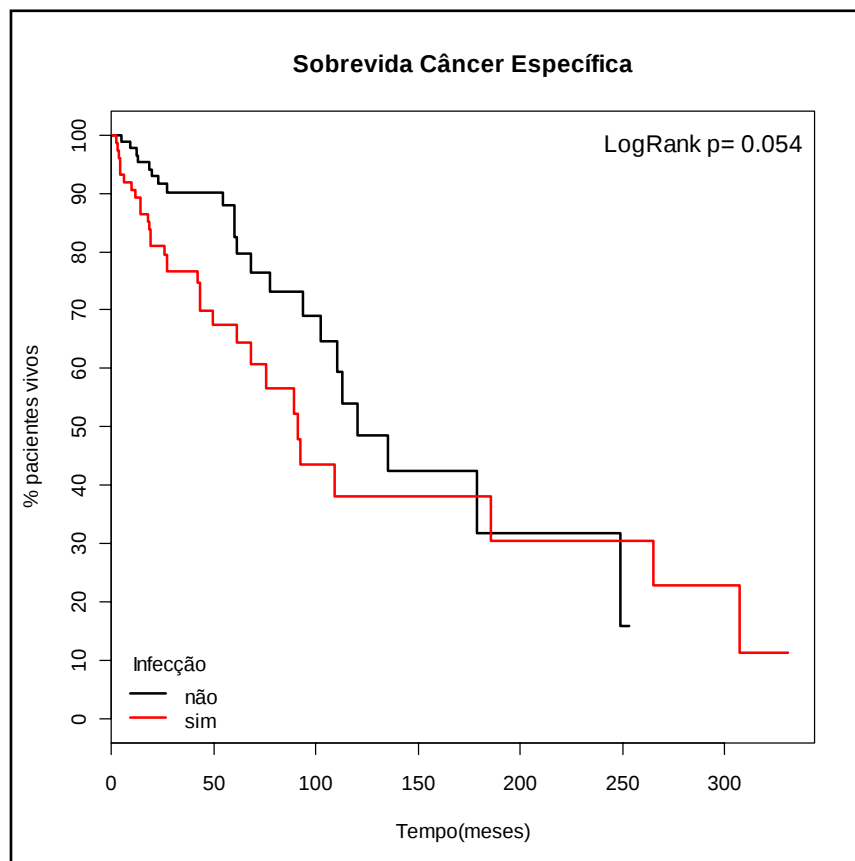


Figura 21 - Sobrevida Câncer Específica para Pacientes Menores de 65 anos, de acordo com a presença/ausência de infecção

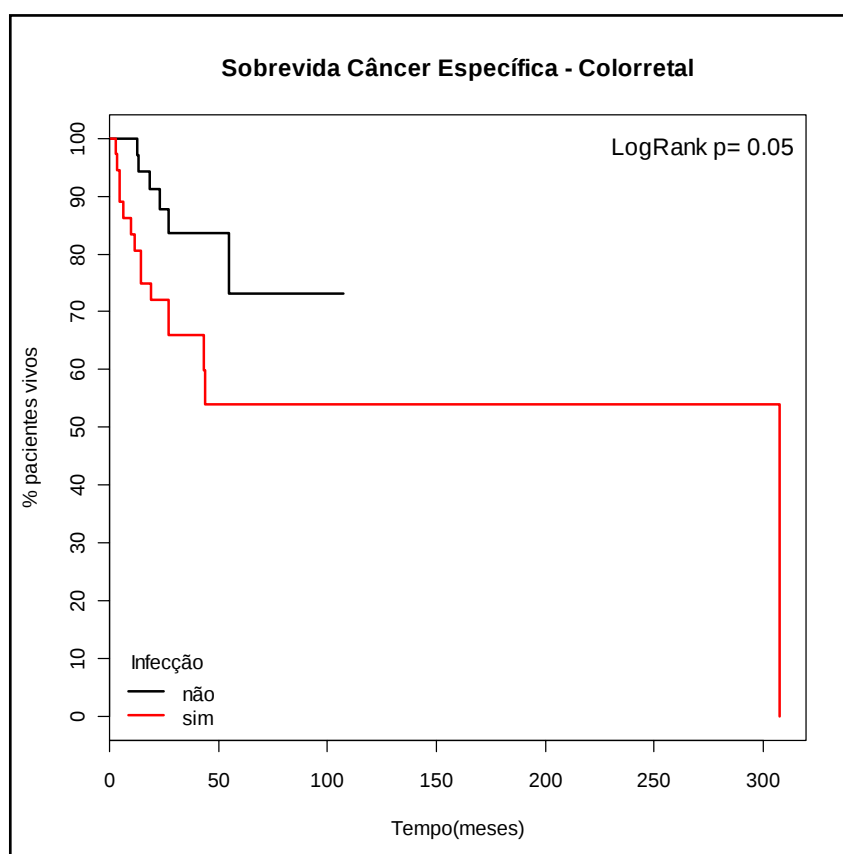


Figura 22 – Sobrevida Câncer Específica - Colorretal, de acordo com a presença/ausência de infecção

Para câncer de mama, embora no presente estudo não tenha sido estatisticamente demonstrado, parece existir a mesma correlação que ocorre nos pacientes com câncer colorretal, sugerindo que pacientes abaixo de 65 anos também apresentam pior evolução clínica quando infectados, quando comparados com pacientes que não tiveram infecção (Figura 23).

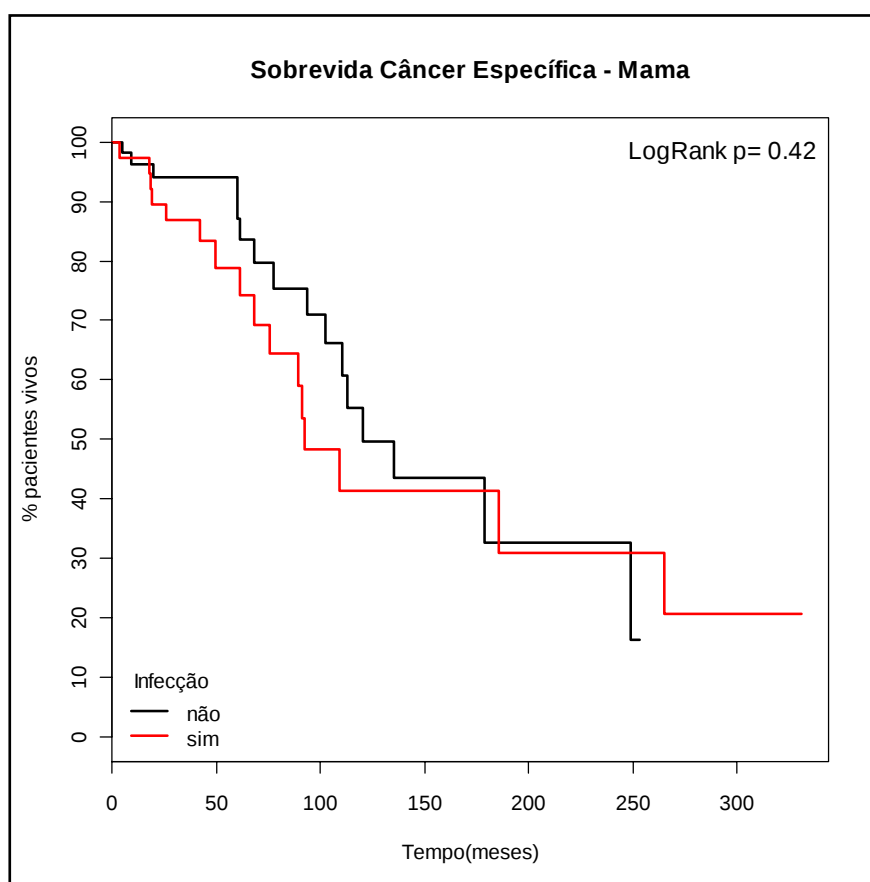


Figura 23 - Sobrevida Câncer Específica - Mama, de acordo com a presença/ausência de infecção

Para pacientes com idade igual ou acima de 65 anos a idade parece não estar relacionada com sobrevida câncer-específica e a ausência ou presença de infecção não parece influenciar na evolução clínica (Figuras 24 e 25).

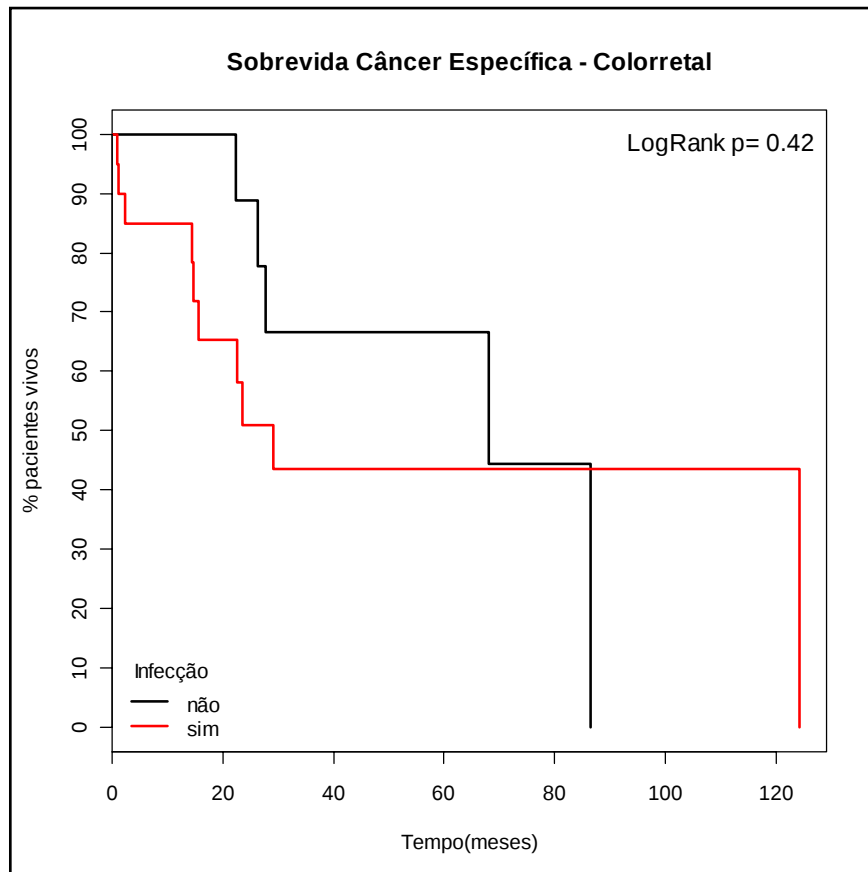


Figura 24 - Sobrevida Câncer Específica - Colorretal, de acordo com a presença/ausência de infecção

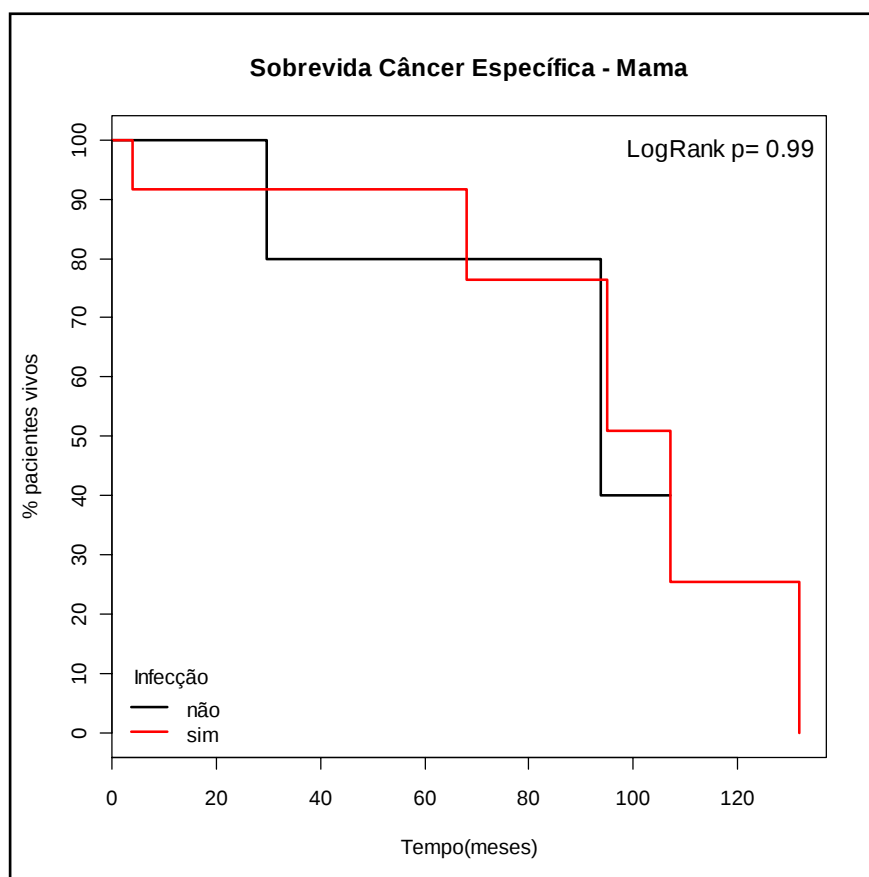


Figura 25 - Sobrevida Câncer Específica – Mama, de acordo com a presença/ausência de infecção

4.3 ANÁLISE MULTIVARIADA

Foram incluídas na análise multivariada apenas as variáveis que apresentaram um nível descritivo inferior a 20%.

4.3.1 Análise multivariada – colorretal

Basicamente, para câncer colorretal, as variáveis foram: tratamento, estadiamento e infecção.

Na presença das variáveis infecção e estadiamento, a variável

tratamento parece não influenciar o tempo de sobrevida dos pacientes diagnosticados com câncer colorretal (Tabela 34). Assim, infecção e estadiamento mantiveram-se como variáveis prognósticas independentes para câncer colorretal.

O risco de óbito para pacientes que apresentaram infecção bacteriana é cerca de três vezes o risco de óbito de pacientes que não tiveram infecção bacteriana ao longo da internação ($p=0.01$). O risco de óbito para pacientes em estádios mais avançados (III ou IV) fica multiplicado por 2,63 quando comparado com o risco de óbito de pacientes nos estádios I ou II. (Tabela 34)

Tabela 34 - Análise multivariada para sobrevida câncer-específica em câncer colorretal

<i>Variável</i>	<i>categoria</i>	<i>RR</i>	<i>IC(95%)</i>		<i>p- valor</i>
Infecção	não	1	-		
	sim	2.62	1.26	5.45	0.01
Estádio	I+II	1	-		
	III+IV	2.63	1.08	6.39	0.03

4.3.2 Análise multivariada – mama

Para câncer de mama, as variáveis foram: tratamento, estadiamento e presença/ausência de infecção. No entanto, apenas tratamento e estadiamento mantiveram-se como variáveis prognósticas independentes. O risco de óbito para pacientes que fizeram apenas a cirurgia é cerca de oito vezes o risco de óbito de quem fez os tratamentos neoadjuvante+adjuvante. Para quem fez apenas o tratamento adjuvante, o risco de óbito fica multiplicado por 2,43 quando comparado com o risco de quem fez os

tratamentos neoadjuvante+adjuvante. O risco de óbito para pacientes em estádios mais avançados (III ou IV) duplica quando comparado com o risco de óbito de pacientes nos estádios I ou II. (Tabela 35)

Tabela 35 - Resultado final da análise multivariada para mama.

Variável	categoria	RR	IC(95%)		p
Tratamento	neo+adj	1	-		
	cirurgia	7.59	1.57	36.57	0.01
	adjuvante	2.43	0.83	7.07	0.10
Estádio	I+II	1	-		
	III+IV	1.87	0.92	3.80	0.09

5 DISCUSSÃO

No presente trabalho verificamos que entre indivíduos portadores de câncer colorretal o desenvolvimento de infecção durante e/ou após o término do tratamento está associado com pior sobrevida câncer específica. Em mama também parece estar associado, mas no estudo não apresentou significância estatística.

Na literatura encontramos alguns trabalhos que corroboram com nosso achado, POLLARD (2004) publicou um trabalho mostrando que os macrófagos recrutados para o sítio inflamatório facilitam a angiogênese porque produzem compostos que contribuem para promoção do câncer. A angiogênese em si, já contribui para promoção do câncer.

A angiogênese é uma etapa essencial do crescimento tumoral e da disseminação metastática. Ela fornece os elementos necessários para o tumor e facilita sua extensão metastática. A ativação implica um grande número de agentes diferentes que interagem estreitamente com a matriz extracelular (GUINEBRETIERE 2005).

O trabalho de KARIN et al. (2006) também mostrou um trabalho reforçando a hipótese das células inflamatórias como promotoras da progressão tumoral. Mais uma vez temos a infecção recrutando células inflamatórias promovendo o crescimento tumoral, devido à presença de citocinas produzidas pelas células inflamatórias.

ARNOLD et al. (2012) mostrou de forma experimental, em modelo

animal, que o *H. pylori* induziu a resposta imune adaptativa em direção à tolerância imunológica ao invés de imunidade.

Na tolerância imunológica, o sistema imunológico está o tempo todo reconhecendo o que é próprio e o que não é próprio, mantendo a homeostase, que é o funcionamento das células orgânicas. As suas próprias células são reconhecidas, e para as que não são é elaborada uma resposta imunológica. Dessa forma somos tolerantes à nós mesmos. O tumor é uma célula modificada, então é fácil para ele ficar tolerante ao sistema imune.

Outro achado do presente estudo foi que indivíduos com duas ou mais infecções tem uma pior sobrevida câncer-específica. Não encontramos em literatura trabalhos experimentais em modelo animal com testes de desafio, mas podemos lançar a hipótese de que duas infecções acabam sendo piores porque estimulam mais o sistema imune no sentido de favorecer ainda mais essa cascata inflamatória a favor do tumor.

Como já mencionado anteriormente, inicialmente, achamos que encontraríamos neutropenia em nossos pacientes. Mas depois do levantamento dos dados, o que observamos foi uma neutrofilia. Observamos que a neutrofilia esteve associada a pior sobrevida câncer específica em pacientes com câncer colorretal.

Buscamos na literatura trabalhos que corroboram com esse achado e encontramos no trabalho de MUELLER e FUSENIG (2004) que as células inflamatórias, principalmente neutrófilos foram observadas na contribuição da angiogênese. A angiogênese promove o crescimento do tumor e também a progressão de um fenótipo pré-maligno. Dessa forma temos que pacientes

que apresentaram neutrofilia tiveram uma pior sobrevida. No câncer de mama parece existir uma pior sobrevida para quem tem infecção, embora talvez por problemas da amostra não conseguimos demonstrá-la. Já em relação ao câncer colorretal, uma forte associação foi encontrada entre presença de neutrofilia e sobrevida, sendo que a última foi pior quanto maior a presença de neutrofilia ($p=0,02$).

No trabalho de YU e FU (2006) temos que o papel dos linfócitos na progressão dos tumores ainda é um tanto quanto controverso.

BRÚ et al. (2009) afirmam que as inconsistências afligem nossa compreensão do papel dos neutrófilos em câncer e a literatura fornece evidência para uma dualidade na atividade dos neutrófilos (anti-tumoral / progressão tumoral).

No trabalho publicado por PICCARD et al. (2012) se discute o papel protetor de neutrófilos em câncer, mas em contraste, neutrófilos associados ao tumor (TAN) foram encontrados promovendo malignidade em certas situações, por exemplo, liberando sinais estimulantes de crescimento, proteases que degradam a matriz, bem como mediadores da angiogênese.

Para otimizar os tratamentos de câncer, é fundamental compreender as funções dos neutrófilos no desenvolvimento do câncer e progressão, incluindo a invasão e metástase. A presença de diferentes fenótipos de neutrófilos podem ajudar a explicar a aparente contradição.

Outro achado do presente estudo foi a avaliação da sobrevida câncer-específica de acordo com a idade do paciente para verificarmos se havia influência da senescência. Observamos que pacientes com idade acima ou

igual a 65 anos de idade tiveram uma pior sobrevida câncer-específica em relação aos pacientes abaixo de 65 anos ($p = 0,01$). Para câncer colorretal observamos que ter infecção com idade acima ou igual a 65 anos colaborou para uma pior sobrevida câncer-específica em relação aos pacientes abaixo de 65 anos ($p = 0,04$). Para pacientes com idade acima ou igual 65 anos a presença / ausência de infecção não pareceu fazer diferença na sobrevida câncer-específica ($p = 0,34$).

Buscamos na literatura trabalhos que corroborassem com nosso achado e encontramos o trabalho de AKBAR e HENSON (2011) que discorre sobre a senescência e seu reconhecimento como um processo biológico desde 1960. Ocorre o encurtamento dos telômeros a cada ciclo de replicação até um ponto crítico em que a extremidade exposta de DNA do telômero é reconhecida como uma fita dupla de DNA. A indução da senescência em células T humanas podem limitar a resposta imune específica a longo prazo. Dessa forma vírus persistentes podem induzir a senescência em populações de células T específicas que são induzidas a proliferar repetidamente ao longo da vida.

Recentes estudos clínicos, epidemiológicos e imunológicos sugerem que infecções por vírus, como o citomegalovírus (CMV) podem estar associadas com a imuno senescência acelerada, possivelmente por restringir o repertório de células T (MEKKER et al. 2012).

6 CONCLUSÕES

Evidenciamos no presente estudo que:

- A infecção esteve associada à pior sobrevida câncer específica para pacientes com câncer colorretal ($p = 0,02$);
- O número de infecções esteve associado a pior sobrevida câncer específica para câncer colorretal ($p = 0,02$);
- A neutrofilia esteve associada a pior sobrevida câncer-específica para pacientes com câncer colorretal ($p = 0,02$);
- Para o câncer colorretal a infecção se manteve como variável independente preditora de pior sobrevida câncer-específica ($p = 0,01$), junto com o estadiamento clínico ($p = 0,03$);
- Para câncer de mama, embora tenha se visto pior sobrevida câncer-específica, a infecção não se manteve como variável independente preditora de pior sobrevida câncer-específica ($p = 0,69$). Para mama o fator prognóstico independente foi ter feito somente cirurgia ($p = 0,02$);
- Pacientes com idade acima ou igual a 65 anos tiveram pior sobrevida câncer-específica em relação aos pacientes abaixo de 65 anos ($p = 0,01$). Pacientes com câncer colorretal e com idade acima ou igual a 65 anos tiveram pior sobrevida câncer-específica em relação aos pacientes com idade abaixo de 65 anos ($p = 0,04$);
- Para pacientes com idade igual ou acima de 65 anos apesar de observarmos que a presença/ausência de infecção não pareceu fazer

diferença na sobrevida câncer-específica, no presente estudo não foi estatisticamente significativo ($p = 0,34$).

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. **Imunologia**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2007. Imunidade aos microrganismos; p.351-73.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. **Biologia molecular da célula**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006. Câncer; p.1313-62.

Akbar A, Henson SM. Are senescence and exhaustion intertwined or unrelated processes that compromise immunity? **Nat Rev Immunol** 2011; 11:289-95.

Arnold IC, Hitzler I, Müller A. The immunomodulatory properties of helicobacter pylori confer protection against allergic and chronic inflammatory disorders. **Front Cell Infect Microbiol** 2012; 2:10.

Askeland EJ, Newton MR, O'Donnell MA, Luo Y. Bladder Cancer Immunotherapy: BCG and Beyond. **Adv Urol** 2012; 2012:181987.

Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? **Lancet** 2001; 357:539-45.

Benencia F, Sprague L, McGinty J, Pate M, Muccioli M. Dendritic cells the tumor microenvironment and the challenges for an effective antitumor vaccination. **J Biomed Biotechnol** 2012; 2012:425476.

Brait M, Dellamano M, Castro RMRPS. Inflamação e câncer. In: Lopes A, Iyeyasu H, Castro RMRPS, editores. **Oncologia para graduação**. São Paulo: Tecmedd; 2008. p.101-9.

Brú A, Souto JC, Alcolea S, et al. Tumour cell lines HT-29 and FaDu produce proinflammatory cytokines and activate neutrophils in vitro: possible applications for neutrophil-based antitumour treatment. **Mediators Inflamm** 2009; 2009:817498.

Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. **Carcinogenesis** 2009; 30:1073-81.

Dale CD. Neutropenia and neutrophilia. In: Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, Kaushansky K, Prchal JT, editors. **Williams hematology**. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p.907-19.

Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. **Cytokine Growth Factor Rev** 2009; 20:271-81.

Fulton AM, Croft W, Dustoor MM, Blazkovec AA. Mechanisms of *Listeria monocytogenes*-mediated modulation of tumor growth. **Infect Immun** 1979; 25:708-16.

Guinebretière JM. Angiogenesis and breast neoplasms. The pathologist's point of view. **Gynecol Obstet Fertil** 2005; 33:140-6.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: the next generation. **Cell** 2011; 144:646-74.

Herr HW. Intravesical Bacille Calmette Guérin Eradicates Bacteriuria in Antibiotic-naïve Bladder Cancer Patients. **Eur Urol** 2012 Aug 20. [Epub ahead of print].

Hobohm U. Fever therapy revisited. **Br J Cancer** 2005; 92:421-5.

Health Care Network. **Monografia di IMMUCYST 1FL POLV x SOSP 81MG.**
 Available from: <URL:<http://www.paginesanitarie.com/skfarmaci/monografia%20di%20IMMUCYST%201FL%20POLV%20x%20SOSP%2081MG.htm>>
 [2012 jun12].

Huang B, Zhao J, Shen S, et al. *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling. **Cancer Res** 2007; 67:4346-52.

Karin M, Lawrence T, Nizet V. Innate immunity gone awry: linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. **Cell** 2006; 124:823-35.

Kim SH, Castro F, Paterson Y, Gravekamp C. High efficacy of a *Listeria*-based vaccine against metastatic breast cancer reveals a dual mode of action. **Cancer Res** 2009; 69:5860-6.

Lança T, Silva-Santos B. The split nature of tumor-infiltrating leukocytes Implications for cancer surveillance and immunotherapy. **Oncoimmunology** 2012; 1:717-25.

Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. **J Clin Invest** 2007; 117:1175-83.

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

Maurer S, Koelmel K. Spontaneous regression of advanced malignant melanoma. **Onkologie** 1998; 21:14-8.

Mekker A, Tchang VS, Haeberli L, Oxenius A, Trkola A, Karrer U. Immune senescence: relative contributions of age and cytomegalovirus infection. **PLOS Pathog** 2012; 8:e1002850.

Mueller MM, Fusenig NE. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:839-49.

Nussbaum JC, Locksley RM. Infectious (Non) tolerance – frustrated commensalism gone awry?. **Cold Spring Harb Perspect Biol** 2012; 4:a007328.

Paterson Y, Guirnalda PD, Wood LM. Listeria and Salmonella bacterial vectors of tumor-associated antigens for cancer immunotherapy. **Semin Immunol** 2010; 22:183-9.

Piccard H, Muschel RJ, Opdenakker G. On the dual roles and polarized phenotypes of neutrophils in tumor development and progression. **Crit Rev Oncol Hematol** 2012; 82:296-309.

Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. **Nat Rev Cancer** 2004; 4:71-8.

R Development Core Team. **R: A language and environment for statistical computing [software]**. Vienna: R Foundation for Statistical Computing; 2011.

Rahir G, Moser M. Tumour microenvironment and lymphocyte infiltration. **Cancer Immunol Immunother** 2012; 61:751-9.

Rezaii J, Tavakoli H, Esfandiari K, et al. Association between Helicobacter pylori infection and laryngo-hypopharyngeal carcinoma: a case-control study and review of the literature. **Head Neck** 2008; 30:1624-7.

Rohdenburg G. Fluctuations in the growth energy of malignant tumors in man, with especial reference to spontaneous recession. **J Cancer Res** 1918; 3: 2193-225.

Sica A, Shioppa T, Mantovani A, Allavena P. Tumour-associated macrophages are a distinct M2 polarised population promoting tumour progression: Potential targets of anti-cancer therapy. **Eur J Cancer** 2006; 42:717-27.

Santos EB. Imunologia nas doenças infecciosas In: Focaccia R, editor. **Veronesi - tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu; 2009. p.9-23.

Yamaguti A, Mendonça JS. Abordagem de pacientes neutropênicos febris In: Focaccia R, editor. **Veronesi - tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu; 2009. p.2115-27.

Yu P, Fu YX. Tumor-infiltrating T lymphocytes: friends or foes? **Lab Invest** 2006; 86:231-45.

Zhao M, Geller J, Ma H, Yang M, Penman S, Hoffman RM. Monotherapy with a tumor-targeting mutant of Salmonella typhimurium cures orthotopic metastatic mouse models of human prostate cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A** 2007; 104:10170-4.

Anexo 1 - Ficha de Coleta de Dados

FICHA DE COLETA DE DADOS	
DADOS DO PACIENTE	
Nome completo: _____	RGH: Idade: _____
Data de Nascimento:/...../.....	Sexo: _____
Cor da Pele:	1() Branca 2() Negra 3() Parda 4() Amarela 5() NA
KPS:	
Atendimento MV (último):	
Tabagista:	1() sim 2() não 3() ex-tabagista Qtos maço por dia? _____
Etilista:	1() sim 2() não
Comorbidades:	1() DM 2() DPOC 3() HAS 4() Cardiopatia () Outra Qual?.....
DIAGNÓSTICO	
Data:	/...../.....
Data de Admissão no hospital	/...../.....
Tipo Histológico:	
Grau de Diferenciação:	1() Bem 2() Moderado 3() Pouco diferenciado 4() Indiferenciado
	Grau nuclear.....
	Invasão angiolinfática e perineural.....
	Tamanho do Tumor (cm).....
	Receptores Hormonais?
Forma de Diagnóstico:	1() Biópsia 2() Punção 3() Citologia
Estadiamento Clínico:	1() I 2() II 3() III 4() IV T:_____ N:_____ M:_____
TRATAMENTO	
Neoadjuvante: (antes da cir.)	1() Sim 2() Não Qual?(is)
Adjuvante: (depois da cir.)	1() Sim 2() Não Qual?(is)
Cirurgia	1() Sim 2() Não Data da cirurgia/...../.....
Tipo de Cirurgia	1() Paliativa 2() Curativa De Urgência? 1() Sim 2() Não
	De Urgência? 1() Sim 2() Não
Houve obstrução?	1() Sim 2() Não Qual?(is)
Houve perfuração?	1() Sim 2() Não Qual?(is)

AVALIAÇÃO		
Infecção Bacteriana:	1() Sim 2() Não	Data:/...../.....
Neutropenia	1() Sim 2() Não	Febril 1() Sim 2() Não
PCR (mg/dL)		
Agente Etiológico da Infecção:		
Tratamento: (quais atbs)		
Resposta:	<u>Após infecção paciente evoluiu para:</u>	
	1() Alta 2() Óbito decorrente da infecção	Data:/...../.....
	3() Óbito decorrente do câncer	Data:...../...../.....
AVALIAÇÃO		
Infecção Bacteriana:	1() Sim 2() Não	Data:/...../.....
Neutropenia	1() Sim 2() Não	Febril 1() Sim 2() Não
PCR (mg/dL)		
Agente Etiológico da Infecção:		
Tratamento:		
Resposta:	<u>Após infecção paciente evoluiu para:</u>	
	1() Alta 2() Óbito decorrente da infecção	Data:/...../.....
	3() Óbito decorrente do câncer	Data:...../...../.....
FOLLOW-UP		
Qual da data da última consulta?/...../.....		
Houve recidiva do câncer após infecção?	1() Sim - Data:...../...../.....	2() Não
Tipo de Recidiva:		
Paciente apresentou metástase após a infecção?	1() Sim 2() Não	
No caso de metástases, qual o sítio?		
Óbito?	1() Sim 2() Não	Causa do óbito:

Anexo 2 - Declaração de ciência e comprometimento do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar



São Paulo, 10 de Janeiro de 2011.

DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E COMPROMETIMENTO

Declaro que o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital A.C. Camargo tem ciência da realização e se compromete a colaborar com o projeto intitulado “AVALIAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE INFECÇÃO BACTERIANA, SOBREVIDA CÂNCER ESPECÍFICA E EVOLUÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES COM TUMORES COLORRETAIS E MAMA”, cuja pesquisadora responsável será a Dra. Ludmilla Thomé Domingos Chinen.

Dr. Ivan Leonardo Avelino França e Silva

Médico Coordenador do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar
Hospital A. C. Camargo

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
DR. IVAN L. A. FRANÇA E SILVA
CRM 93300

Anexo 3 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética do Hospital A.C. Camargo

São Paulo, 14 de Fevereiro de 2011.

À
Dra. Ludmilla Thomé Domingos Chinen

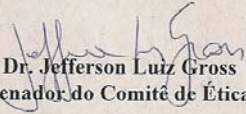
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1483/10
“Avaliação da Relação entre Infecção Bacteriana, Sobrevida Câncer Específica e Evolução Clínica em Pacientes com Tumores Colorretais e Mama”.

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 08/02/2011, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 23/11/2010, aprovaram a realização do estudo em referência, datado de 14 de janeiro de 2011 e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Orçamento Financeiro Detalhado;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Oncologia Clínica;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,


Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 4 - Agentes etiológicos das infecções – total de 109 pacientes do Grupo Infectado.

BACTÉRIAS (Agentes etiológicos)	Classificação da bactéria	Diagnóstico		
		colorretal	mama	Total Geral
STAPHYLOCOCCUS AUREUS	Gram-positivo	15	11	26
ESCHERICHIA COLI	Gram-negativo	11	10	21
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	Gram-negativo	10	5	15
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	SCN*	5	4	9
ENTEROBACTER CLOACAE	Gram-negativo	7	1	8
KLEBSIELLA PNEUMONIAE	Gram-negativo	6	2	8
SERRATIA MARCESCENS	Gram-negativo	1	7	8
ENTEROBACTER AEROGENES	Gram-negativo	4	1	5
PROTEUS MIRABILIS	Gram-negativo	1	4	5
ACINETOBACTER BAUMANNII	Gram-negativo	3	2	5
STAPHYLOCOCCUS COAGULASE NEGATIVA	SCN*	3	2	5
ENTEROCOCCUS FAECALIS	Gram-positivo	1	3	4
E.FAECIUM	Gram-positivo	2	2	4
CITROBACTER FREUNDII	Gram-negativo	2	1	3
ENTEROBACTER CLOACAE + P.AERUGINOSA	Gram-negativos	1	2	3
STAPHYLOCOCCUS LUGDUNENSIS	Gram-positivo	2	1	3
STAPHYLOCOCCUS HOMINIS	SCN*		2	2
KLEBSIELLA PNEUMONIAE +	Gram-negativos	1	1	2
S.AUREUS + KLEBSIELA	Gram-positivo e Gram-	1	1	2
ACINETO BAUMANII +	Gram-negativo e Gram-		2	2
PSEUDOMONAS AERUGINOSA + S.AUREUS	Gram-negativo e Gram-	1	1	2
STAPHYLOCOCCUS HYICUS	SCN*		1	1
STREPTOCOCCUS AGALACTIAE	Gram-positivo		1	1
CITROBACTER AMALONATICUS	Gram-negativo	1		1
STAPHYLOCOCCUS HAEMOLYTICUS	SCN*		1	1
KLEBSIELLA RHINOSCLEROMATIS	Gram-negativo		1	1
ENTEROCOCCUS AVIUM	Gram-positivo	1		1
SERRATIA ODORIFERA	Gram-negativo	1		1
KLEBSIELLA PNEUMONIAE + PSEUDOMONAS	Gram-negativos	1		1
E.CLOACAE + SERRATIA MARCESCENS	Gram-negativos		1	1
P. AERUGINOSA + S. AUREUS	Gram-negativos		1	1
P.ERUGINOSA + KLEBSIELLA PENUMONIAE	Gram-negativos	1		1
E. CLOACAE + S. EPIDERMIDIS	Gram-positivo/SCN		1	1
STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS	SCN*	1		1
ESCHERICHIA COLI + S.EPIDERMIDIS	Gram-negativo e SCN*		1	1
KLEBSIELA EBSL+	Gram-negativo		1	1
ENTEROBACTER CLOACAE + S.AUREUS	Gram-negativo e Gram-		1	1
ALCALIGENES XYLOSOXIDANS	Gram-negativo		1	1
ENTEROBACTER ASBURIAE	Gram-negativo		1	1
PSEUDOMONAS MR + B.CEPACEA	Gram-negativos		1	1
STAPHYLOCOCCUS SAPROPYITICUS	Gram-positivo	1		1
STAPHYLOCOCCUS SP	Gram-positivo	1		1
STREPTOCOCCUS VIRIDANS	Gram-positivo	1		1
E.AEROGENES + E.CLOACAE	Gram-negativos		1	1
S.AUREUS + ACINETO BAUMANII	Gram-positivo e Gram-		1	1
Total Geral		86	80	166
* SCN = estafilococos coagulase-negativa				