

DANIEL FREITAS ALVES PEREIRA

**PREVALÊNCIA E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS
DE MICRORGANISMOS POTENCIALMENTE
SUPERINFECTANTES NA CAVIDADE BUCAL DE
PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM USO
DE TERAPIA ANTI TNF**



2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

DANIEL FREITAS ALVES PEREIRA

**PREVALÊNCIA E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE
MICRORGANISMOS POTENCIALMENTE SUPERINFECTANTES NA
CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES COM ESPONDILITE
ANQUILOSANTE EM USO DE TERAPIA ANTI TNF**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós Graduação em BIOPATOLOGIA BUCAL, Área Microbiologia / Imunologia.

Orientadora: Prof^a. Adj. Cristiane Yumi Koga Ito
Co-orientadora: Prof^o. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro

São José dos Campos

2010

Apresentação gráfica e normalização de acordo com:
Alvarez S, Coelho DCAG, Couto RAO, Durante APM. Guia prático para
Normalização de Trabalhos Acadêmicos da FOSJC. São José dos
Campos: FOSJC/UNESP; 2008

P414p Pereira, Daniel Freitas Alves.
Prevalência e sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos
potencialmente superinfectantes na cavidade bucal de pacientes com
espondilite anquilosante em uso de terapia anti TNF. / Daniel Freitas Alves
Pereira. __ São José dos Campos : [s.n.], 2010
177 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Biopatologia Bucal) – Faculdade de Odontologia
de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista, 2010.

Orientador: Profa. Dra. Cristiane Yumi Koga Ito

Co-Orientador: Prof Dr Marcelo de Medeiros Pinheiro

1. Espondilite anquilosante. 2. anti-TNF. 3. Antimicrobianos. 4. Microbiota
bucal. I. Koga Ito, Cristiane Yumi . II. Universidade Estadual Paulista.
Faculdade de Odontologia de São José dos Campos. III. Título

D17

Ficha catalográfica elaborada pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação da
Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP

AUTORIZAÇÃO

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio
convencional ou eletrônico, desde que citada a fonte.

São José dos Campos, 21 de junho de 2010 .

Assinatura :

E-mail: dentistadanielfreitas@hotmail.com

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Adj. Cristiane Yumi Koga Ito (Orientadora)

Faculdade de Odontologia de São José dos Campos-
Universidade Estadual Paulista-UNESP

Prof. Dra. Fernanda Lourenção Brighenti

Faculdade de Odontologia de São José dos Campos-
Universidade Estadual Paulista-UNESP

Prof^a. Tit. Emilia Inoue Sato

Faculdade de Medicina-
Universidade Federal de São Paulo-UNIFESP

São José dos Campos, 21 de junho de 2010.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes portadores de Espondilite Anquilosante, que apesar de todo o seu sofrimento, colaboraram com muita generosidade para a realização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pelo dom da vida.

À minha família, especialmente meu pai João, minha mãe Nazaré, minha irmã Maria Eugênia, meu irmão João Paulo que me ajudaram nas minhas faltas, pelo incentivo e apoio que precisei para a realização deste trabalho;

À minha noiva Camila que sempre teve paciência para quase tudo;

À Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, na pessoa do Diretor da Faculdade de Odontologia de S. J. dos Campos, Prof. Adj. José Roberto Rodrigues e do vice-diretor Prof. Dr. Carlos Augusto Pavanelli;

À Prof^a. Adj. Rosilene Fernandes da Rocha, vice-coordenadora do Programa de Pós-graduação em Biopatologia Bucal;

A todos os Profs. do Departamento de Biociências e Diagnóstico Bucal;

À CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela bolsa de mestrado que possui antes de ser aprovada a bolsa da FAPESP.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo auxílio à pesquisa, processo número 2008/57631-4 e pela bolsa de Mestrado, processo número 2008/56485-4;

Ao Sr. Carlos Guedes, pela grande colaboração referente ao Processo FAPESP;

Ao Prof. Tit. Antonio Olavo Cardoso Jorge, à Prof^a. Dr^a. Juliana Campos Junqueira e à Prof^a Dr^a Luciane Dias de Oliveira.

Ao Prof. Ivan Balducci da Disciplina de Bioestatística do Departamento de Odontologia Social da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, pela valiosa colaboração na elaboração da análise estatística;

Ao Prof^o. Dr. Marcelo de Medeiros Pinheiro do Departamento de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, que com muita competência co-orientou este trabalho e aos demais médicos e residentes do Departamento de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo, que me receberam durante o período de coletas;

Aos colegas da Pós-graduação em especial ao meu grande amigo Guilherme, que me acompanha há vários anos, pela colaboração na realização deste trabalho;

À amiga Prof^a. Dr^a. Fernanda Lourenção Brighenti pela grande amizade;

Aos alunos de Iniciação Científica, particularmente Raphael, Pollyanna e Michele que muito me auxiliaram neste projeto e pela amizade;

Às secretárias da Seção de Pós-Graduação Rosemary de Fátima Salgado, Erena Michie Hasegawa, Maria Aparecida Consiglio de Souza e Lílian Faria das Graças, pela atenção dispensada;

À Silvana, Maria das Dores Nogueira e demais funcionários da biblioteca pela imensa atenção e paciência na busca de artigos e literatura;

À Ana Paula, funcionária do laboratório da Disciplina de Microbiologia e Imunologia desta Universidade;

Aos técnicos de laboratório de microbiologia Sérgio Giovani Alves e Domingos Gonçalves Pontes;

Aos amigos pessoais que sempre me incentivaram, principalmente meus amigos da UNIVAP;

À minha querida orientadora Prof^a. Adj. Cristiane Yumi Koga Ito, pela grande competência com que orientou este trabalho, pela amizade, juntamente com sua família maravilhosa, durante estes anos de convívio e trabalho. Tenho grande estima, admiração, respeito por esta pessoa pequena no tamanho, mas com coração enorme de mãe.

Deixo está mensagem de uma pessoa que muito me amou, porém não se encontra mais entre nós.

“Só existe uma maneira de ser feliz, é fazer a opção de não ser infeliz. Quem escolhe nossos caminhos somos nós mesmos, portanto não reclame da escolha e sim troque de caminho se precisar. Quando quiser aplausos lembre-se que o único aplauso que irá levar após esta vida será aquele que sua alma lhe der.”

Professor Irineu

MUITO OBRIGADO!

LISTA DE ABREVIATURAS

AIDS = *acquired immunodeficiency syndrome*

AINH = antiinflamatório não hormonal

AR = artrite reumatóide

ATCC = *American Type Culture Collection*

ATM = articulação temporomandibular

BASDAI = *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

CIM = concentração inibitória mínima

CLSI = Clinical and Laboratory Standards Institute

CPO-D = Índice – número de dentes cariados, perdidos ou obturados

DMARDs = Disease-modifying antirheumatic drug

DMSO = dimetil sulfóxido

DNA = ácido desoxirribonucleico

EA = Espondilite Anquilosante

EpA = Espondiloartrites

ELISA = Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EVA = escala visual analógica

HIV = *Human Immunodeficiency Virus*

HLA = Human leukocyte antigen

IgA = imunoglobulina A

mL = mililitro

M = molar

MHC = complexo maior de histocompatibilidade humana

µg = micrograma

MRSA = *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente

MSSA = *Staphylococcus aureus* meticilina-sensível

MTX = metotrexato

NaCl = Cloreto de Sódio

NCCLS = National Committee for Clinical Laboratory Standards

PBS = tampão fosfato

PPD = Derivado Purificado da Proteína
pH = potencial hidrogeniônico
PCR = reação em cadeia da polimerase
PCR us= proteína C-reativa ultra-sensível
RNA = ácido ribonucléico
SS = síndrome de Sjögren
ssp. = espécies
TLR = Toll-like receptors
TNF = *Tumor necrosis factor*
UFC = unidades formadoras de colônia
VHS = velocidade de sedimentação das hemácias
Xg = vezes gravidade

SUMÁRIO

RESUMO	9
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	11
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 Espondilite Anquilosante	15
2.2 Tratamento da Espondilite Anquilosante	19
2.3 Infecções Oportunistas	21
3 PROPOSIÇÃO	32
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	33
4.1 Seleção dos pacientes	33
4.1.1 Aspectos éticos	33
4.1.2 Critérios de inclusão	34
4.1.3 Critérios de não inclusão	35
4.2 Anamnese e exame clínico	35
4.3 Avaliação do fluxo salivar	36
4.4 Coleta das amostras	36
4.5 Processamento das amostras	37
4.6 Identificação dos isolados de <i>Candida</i> spp.	38
4.7 Identificação dos isolados de Enterobactérias e <i>Pseudomonas</i> spp.	38
4.8 Identificação dos isolados de <i>Staphylococcus</i> spp.	39
4.9 Testes de suscetibilidade aos antifúngicos	39
4.10 Testes de suscetibilidade aos antibióticos	41
4.11 Análise dos Resultados	44
5 RESULTADOS	47
5.1 Comparação das contagens de microrganismos de grupos teste em relação ao grupo controle (2:1).....	48
5.2 Comparação das contagens de microrganismos dos grupos-teste em relação aos respectivos grupos controle pareados	49
5.3 Análise dos resultados em subgrupos frente aos parâmetros clínicos	50
5.4 Prevalência dos microrganismos nos grupos em estudo	55
5.4.1 Leveduras	55
5.4.2 Gênero <i>Staphylococcus</i>	56
5.4.3 Enterobactérias e <i>Pseudomonas</i> spp.	58
5.5 Testes de suscetibilidade aos antifúngicos.....	61
5.6 Teste de suscetibilidade aos antibióticos – <i>Staphylococcus</i> ssp.	63
5.7 Testes de suscetibilidade aos antibióticos – Enterobactérias e <i>Pseudomonas</i> spp.	67

6 DISCUSSÃO	71
7 CONCLUSÃO	84
8 REFERÊNCIAS	86
APÊNDICES	109
ANEXOS	112
<i>ABSTRACT</i>	176

Pereira D.F.A. Presença e sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos potencialmente superinfecantes na cavidade bucal de pacientes com espondilite anquilosante em uso de terapia anti-TNF [dissertação]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Universidade Estadual Paulista; 2010.

RESUMO

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada pelo acometimento predominante do esqueleto axial. A terapia convencional inclui o uso de anti-inflamatórios não hormonais e drogas anti-reumáticas modificadoras da evolução da doença (DMARDs). O uso de agentes imunobiológicos, como o anti-TNF, tem sido considerada uma excelente opção terapêutica em casos mais graves e refratários, porém estudos prévios demonstraram maior risco de infecções após o tratamento. Reservatórios bucais de microrganismos oportunistas podem causar infecções sistêmicas, uma vez que a cavidade bucal representa uma porta de entrada para patógenos, especialmente em pacientes imunocomprometidos. O objetivo do presente estudo foi avaliar a presença e a sensibilidade aos antimicrobianos de *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.*, Enterobacteriaceae e *Pseudomonas spp.* na cavidade bucal de pacientes com EA em uso de anti-TNF comparando-os com indivíduos controle. Foram incluídos no estudo: grupo anti-TNF (35 indivíduos, diagnosticados portadores de EA com idade entre 17 a 63 anos e sob terapia anti-TNF); grupo Convencional (35 pacientes portadores de EA, com idade entre 21 e 74 anos sob tratamento convencional não imunobiológico; e respectivos grupos controle composto por indivíduos saudáveis pareados na idade, gênero e condições bucais aos grupos com EA. Foram realizados exame clínico, anamnese, bem como coleta de enxágüe bucal de cada indivíduo a qual foi semeada em meios de cultura específicos para cada microrganismo e posterior obtenção do número de unidades formadoras de colônia por mililitros (UFC/mL). Os isolados foram identificados pelo Sistema API, bem como foram realizados testes de sensibilidade aos antifúngicos dos isolados de leveduras, e, antibióticos dos isolados bacterianos. Para *Staphylococcus spp.*, as contagens para o grupo anti-TNF e Convencional foram estatisticamente mais elevadas do que os grupos de controle respectivos (teste de Mann-Whitney, ambos $p < 0,0000$). Nenhuma diferença estatística da contagem de UFC/mL foi observada para *Candida spp.* e Enterobacteriaceae/*Pseudomonas spp.* ($p > 0,05$) em ambos os grupos. *Candida albicans* e o *Staphylococcus epidermidis* foram as espécies predominantes em todos os grupos. *Serratia marcescens* foi a enterobactéria mais predominante no grupo

anti-TNF e *Klebsiella oxytoca* mais predominante no grupo Convencional. Na suscetibilidade aos antifúngicos observou-se que todas as amostras avaliadas foram sensíveis ao cetoconazol e ao fluconazol. Para anfotericina B dois isolados de leveduras do grupo anti-TNF (2,8%) foram classificadas como resistentes. Para a 5-fluorocitosina foram classificadas como intermediárias cinco (10,8%) dos isolados do grupo Convencional e três (6%) do grupo controle/anti-TNF. Elevado percentual dos isolados de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae foram resistentes aos antibióticos avaliados, entretanto, para ciprofloxacina e norfloxacina elevado número foi susceptível. Baixo percentual dos isolados de *Staphylococcus* spp. foram resistentes a amoxicilina, ciprofloxacina, doxiciclina e tetraciclina. O número elevado de *Staphylococcus* spp. observados nos grupos anti-TNF e Convencional, podem sugerir maior risco de infecção oportunista nos pacientes com EA.

PALAVRAS-CHAVE: Espondilite Anquilosante. Anti-TNF. Antimicrobianos. Microbiota oral.

1 INTRODUÇÃO

A Espondilite Anquilosante (EA) é uma doença inflamatória crônica que acomete preferencialmente o esqueleto axial, evoluindo para limitação funcional progressiva e anquilose da coluna vertebral. Tem início entre a segunda e a quarta década da vida e afeta mais indivíduos do sexo masculino do que mulheres (Calin, 2006).

A freqüente associação com o antígeno de histocompatibilidade (HLA) B27 (HLA-B27) faz com que a EA seja mais comum em populações caucasianas, nas quais sua prevalência varia de 0,1 a 0,8% da população. Além disso, a positividade do HLA-B27 pode superar 90% nos pacientes com EA (Calin, 2006; López de Castro, 2007). No Brasil, ainda, não dispomos de dados consistentes sobre a prevalência da doença, assim como da positividade ao B27.

A terapia convencional inclui o uso de anti-inflamatórios não hormonais e drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMCD), como metotrexato e sulfassalazina. O uso de agentes imunobiológicos, como anti-TNF, tem sido considerada uma excelente opção terapêutica em casos mais graves e refratários, porém diversos estudos demonstram maior risco de infecções após o tratamento (van der Heijde et al., 2005; Barkhuizen et al., 2006; Bernatsky et al., 2007).

Superinfecções são infecções que dificultam o tratamento de um processo já existente, causando aumento de patógenos residentes oportunistas (Van Winkelhoff et al., 1996; Pinheiro et al., 2007). Reservatórios bucais de microrganismos oportunistas podem causar infecções sistêmicas, uma vez que a cavidade bucal representa uma porta de entrada para patógenos, especialmente em pacientes imunocomprometidos (Dählen et al., 1993; Parahitiyawa et al., 2009).

Existe uma relação entre as espondiloartrites (EpA) e a presença de agentes infecciosos, em especial entero-patógenos (Cowling

et al.,1980; Trull et al., 1984; Tiwana et al.,1994; Shamji et al., 2008; Mundwiler et al., 2009). Ademais, pacientes com EA fazem tratamento prolongado com imunossupressores (DMCD) e terapia anti-TNF, que podem aumentar o risco de infecções. Esse cenário pode desempenhar interferência significativa na presença de microrganismos potencialmente superinfetantes na cavidade bucal, bem como perpetuação de reservatórios bucais e maior risco de infecções sistêmicas em pacientes imunocomprometidos.

Até o momento, não existem estudos sobre a microbiota bucal potencialmente superinfetante em pacientes com EA usando terapia anti-TNF. Além disso, essa pesquisa se propõe a investigar a relação entre aspectos da microbiologia bucal e a EA, podendo fornecer mais elementos sobre os mecanismos fisiopatogênicos das espondiloartrites e estratégias usadas pelos patógenos para induzir inflamação crônica das articulações e das ênteses. Acreditamos que os dados gerados por este estudo podem trazer subsídios importantes para melhor orientar a terapia antimicrobiana profilática e tratamento de doenças infecciosas bucais nesses indivíduos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Espondilite Anquilosante

A espondilite anquilosante (EA) é uma doença articular crônica, de caráter inflamatório e etiologia desconhecida, resultante da interação de fatores ambientais, suscetibilidade genética, sexo, idade e etnia. Preferencialmente, há acometimento da coluna vertebral, mas pode envolver grandes articulações, em especial ombros, quadris, joelhos e tornozelos (Khan, 2002). A articulação temporomandibular (ATM) pode ser envolvida na EA, porém poucos casos são reportados (Qin et al., 2006).

A sacroilíte é uma das primeiras manifestações da doença. Os tecidos subcondrais tornam-se granulomatosos e infiltrados por plasmócitos, linfócitos e macrófagos. As ênteses e articulações afetadas mostram erosões e esclerose irregulares. Gradualmente, o tecido normal é substituído por fibrocartilagem e torna-se, então, ossificado. Quando estas lesões ocorrem na coluna vertebral, a articulação, cartilagem do disco, êntese e o osso periosteal são substituídos por tecido ósseo mineralizado, ocasionando, assim, dano estrutural irreversível e fusão dessas estruturas. Em estágios avançados da doença, a fusão vertebral completa caracteriza a coluna em bambu, com comprometimento grave da mobilidade em todos os planos (Sieper et al., 2002).

Ocorre de forma insidiosa, ocasionando deterioração da qualidade de vida e incapacidade funcional progressiva e irreversível do esqueleto axial e periférico. Em geral, inicia-se entre a segunda e terceira

década de vida, com predomínio no gênero masculino, com incidência estimada de 1% nos homens e 0,49% em mulheres caucasianas (Calin, 2006; Torres; Ciconelli, 2006; Montacer Kchir et al., 2009).

Faz parte do grupo das EpA, que se caracterizam pela presença de entesite e sacroiliíte, ausência do fator reumatóide e associação com o antígeno leucocitário humano (HLA) B27 (Calin, 2006). A freqüente associação com o HLA-B27 faz com que a EA esteja mais comum em populações brancas, nas quais a prevalência do HLA-B27 é significativamente maior, podendo ocorrer em mais 90% dos casos (Edwards et al., 2000).

A presença do HLA-B27 nos pacientes caucasianos com EA é uma das mais importantes associações entre doença e o complexo maior de histocompatibilidade humana (MHC), embora a base molecular para explicar o papel patogênico do HLA-B27 ainda não seja totalmente conhecido. As principais propriedades da molécula que procuram justificar essa associação são a especificidade da apresentação do antígeno e capacidade de formar homodímeros de cadeia pesada covalentes que são reconhecidas pelos receptores dos leucócitos. De acordo com a especificidade do peptídeo, ocorre a ativação das células T contra o auto-ligante do HLA-B27 (antígeno com auto-reatividade cruzada) e, assim, estímulo crônico da resposta inflamatória e indução e ativação do retículo endoplasmático, independente da apresentação do antígeno (López de Castro, 2007). Acredita-se, ainda, que a presença do B27 esteja envolvida com a menor depuração antigênica (Granfors, 1997).

O HLA-B27 está associado com envolvimento axial mais grave e pior prognóstico articular e extra-articular (Sieper et al., 2009). HLA-B27 está associado com inflamações oculares (uveíte), ocorrendo em, aproximadamente, 30 a 40% dos casos com HLA-B27 positivo (Calin, 2006).

A confirmação do diagnóstico de EA é feito por meio dos critérios de Nova York modificados (1984) que combinam achados clínicos e radiográficos, como:

- a) dor lombar inflamatória com mais de três meses de duração;
- b) limitação dos movimentos da coluna lombar em algum dos planos;
- c) expansibilidade torácica diminuída, ajustada para idade e gênero;
- d) sacroilíte bilateral acima do grau 2 e
- e) sacroilíte unilateral acima do grau 3.

Para o diagnóstico de EA é necessária a presença de um critério clínico (a-c) e um radiográfico (d-e) (van der Linden et al., 1984; Sampaio-Barros et al., 2007).

O índice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) é considerado, atualmente, um dos mais importantes instrumentos para avaliação da atividade da doença e é utilizado em estudos clínicos. É constituído por cinco questões que abordam domínios relacionados à fadiga, dor axial, dor articular periférica (artrite), dor ou maior sensibilidade nas ênteses (entesite) e a rigidez matinal (duração e intensidade). Provou ser válido, reprodutível e sensível às mudanças. O escore é medido em escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 (0 = bom; 10 = ruim). (Garrett et al., 1994; Calin et al., 1999; Sieper et al., 2009). Valores acima de 4 são indicativos de intensa atividade da doença e é um dos parâmetros considerados para o uso de terapia anti-TNF em pacientes com resposta inadequada aos anti-inflamatórios não hormonais (Sieper et al., 2009).

Existem outros índices para avaliação da doença. A gravidade do comprometimento funcional é medida pelo BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) ou pelo índice funcional de Dougados. A mensuração da mobilidade e definição do acometimento axial é feita pelo BASMI (*Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*) e o envolvimento estrutural pelo BASRI (*Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index*) e mSASSS (*modified Stokes Ankylosing Spondylitis Scoring System*). Indicadores específicos de qualidade de vida são avaliados pelo ASQoL (*Ankylosing Spondylitis Quality of Life*) e HAQ-S (*Health Assessment Questionnaire for Spondyloarthropathies*) (Shinjo et al., 2006; Zochling; Braun, 2006; Sampaio-Barros et al., 2007, Sieper et al., 2009).

Recentemente, o manual da *Assessment of SpondyloArthritis International Society* (ASAS) fornece as principais recomendações e os critérios desenvolvidos e aplicados durante os últimos 15 anos. Os critérios de classificação da ASAS para envolvimento axial das EpAs inclui a ressonância magnética como ferramenta importante para o diagnóstico precoce (Sieper et al., 2009).

Existe relação entre o início e as exacerbações da doença e alguns agentes infecciosos como *Chlamydia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Ureaplasma* e *Campylobacter*, especialmente nas formas indiferenciadas das EpA e na artrite reativa (anteriormente denominada síndrome de Reiter). Além disso, antígenos de *Klebsiella* sp. estão presentes em pacientes com EA (coprocultura, sorologia e cultura de amostras sinoviais e de sacroílicas) e anticorpos contra peptídeos de bactérias Gram-positivas, na artrite psoriásica, corroborando a hipótese do mimetismo molecular entre estruturas próprias e agentes microbianos (Rynes et al., 1984; Kapasi et al., 1992; Yu; Kuipers, 2003).

Outro estudo, caracterizando a resposta por anticorpos (sorotipos de *Klebsiella pneumoniae*), por ELISA, encontrou níveis elevados em pacientes com EA principalmente IgG, (sorotipos K17, K36 e

K50); IgA (sorotipos K2, K3, K21, K26, K36 e K50); e IgM (sorotipo K21), muito similar ao descrito em pacientes com doença de Crohn (Tiwana et al., 1998).

Esses achados confirmam o conceito de que anormalidades da microbiota, em especial da intestinal, podem estar envolvidos no desencadeamento e curso de artropatias inflamatórias crônicas não-sépticas relacionadas ao HLA-B27 e ilustram a interação de aspectos genéticos e ambientais com a susceptibilidade ao desenvolvimento das espondiloartrites. Estudos em modelos animais têm mostrado que a expressão aumentada do HLA-B27 pode causar doença inflamatória semelhante à EA, evidenciando o papel patogênico da molécula. A resposta imune gastrintestinal contra patógenos, inclusive da microbiota normal, muitas vezes com inflamação subclínica, explica a associação com os aspectos ambientais da doença (Smith et al., 2006).

Mais recentemente, alguns autores têm demonstrado que pacientes com EA possuem níveis elevados de anticorpos IgA para *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA IgA) comparados com grupo controle e pacientes com artrite reumatóide, sugerindo que tais anticorpos podem ser marcadores para diagnóstico, prognóstico e resposta terapêutica da espondilite anquilosante, assim como já usado na doença de Crohn. No entanto, em espondilíticos, os resultados ainda não demonstram associação consistente entre a inflamação subclínica e títulos plasmáticos de ASCA IgA (Hoffman et al., 2003).

Apesar de resultados conflitantes como a relação temporal, que nem sempre está presente entre o início do quadro articular e o foco infeccioso, e a falta de dados sobre o papel dos antibióticos e a modificação do curso das espondiloartrites, acredita-se que a resposta imunológica orquestrada pelo HLA-B27 possa ter impacto relevante sobre a imunidade inata e adaptativa desses indivíduos (Inman, 2006).

2.2 Tratamento da Espondilite Anquilosante

O tratamento do paciente varia de acordo com a atividade, tipo de acometimento (axial/ periférico) e gravidade da doença. A atividade física é de grande relevância para todos os pacientes e deve ser recomendada em todas as fases da doença, a fim de prevenir limitações, restaurar a amplitude de movimentos e minimizar a incapacidade física (Dagfinrud et al., 2005).

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINHs) são utilizados desde o início do tratamento. Os inibidores seletivos de Cox-2, como o etoricoxibe e celecoxibe, podem ser usados em pacientes com maior risco de toxicidade gastrointestinal ou naqueles que não tolerem os AINHs não seletivos (Van der Heijde et al., 2005; Barkhuizen et al., 2006; Wanders et al., 2005). Em pacientes com artrite periférica persistente, os glicocorticosteróides, sistêmicos ou intra-articulares, podem ser usados (Gratacós et al., 1999.; Mitra et al., 2000).

Corticosteróides e drogas modificadoras do curso da doença (DMARDs) são utilizados em pacientes refratários ou intolerantes ao tratamento com anti-inflamatórios, porém, ao contrário, do que se observa na artrite reumatóide, os corticosteróides são menos efetivos na EA (Sieper et al., 2002). A sulfassalazina e o metotrexato são usados em pacientes com comprometimento periférico, mas sem resultados consistentes naqueles com envolvimento axial exclusivo (Dougados et al., 1995; Sampaio-Barros et al., 2000).

Agentes biológicos dirigidos contra o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) representam excelente opção terapêutica em pacientes com atividade da doença e refratariedade ao uso de AINHs (Sampaio-Barros et al., 2007). Os atuais medicamentos anti-TNF α com uso aprovado para o tratamento da EA são o infliximabe (IFX), etanercepte (ETN), adalimumabe (ADA) e golimumabe (GOL) (Braun et

al., 2005; Brandt et al., 2003; Van der Heijde et al., 2006; De Keyser et al., 2006; Irman et al., 2008). O IFX é um anticorpo monoclonal quimérico capaz de bloquear as ações biológicas do TNF. O ADA e GOL são, também, anticorpos monoclonais, entretanto, totalmente humanos. O ETN é uma proteína de fusão contra a fração solúvel do receptor do TNFp75, que é conjugado à região Fc da imunoglobulina humana 1 (IgG1) (Caramaschi et al., 2009). Os monoclonais se ligam tanto ao TNF ligado à membrana plasmática quanto às frações solúveis. Podem ser usados em monoterapia (casos de envolvimento axial isolado) ou combinados ao metotrexato ou sulfassalazina (comprometimento periférico ou com manifestações extra-articulares e envolvimento axial).

De forma geral, melhoram a atividade da doença, mobilidade, qualidade de vida e capacidade funcional, com rápido alívio dos sintomas e eficácia sustentada (Braun et al., 2006). No entanto, podem não modificar a evolução do dano estrutural (neoformação óssea) (Appel; Sieper, 2008).

2.3 Infecções Oportunistas

O TNF- α é uma citocina inflamatória que apresenta papel fundamental na resposta imunológica frente aos microrganismos patogênicos infecciosos. Os macrófagos alveolares secretam grandes quantidades de TNF- α em resposta à apresentação de antígeno, assim como linfócitos T e células *natural killer* (NK). TNF- α é essencial para o recrutamento de células inflamatórias para o local da infecção e para a formação e manutenção de granulomas infecciosos. Acredita-se que o papel dos granulomas infecciosos é conter o microrganismo patogênico e impedir sua propagação além do local original da infecção. Se a

integridade do granuloma é rompida, a disseminação do microrganismo pode ocorrer (Algood et al., 2005).

A terapia anti-TNF α é segura, embora exista maior risco da ocorrência de infecções, em especial da tuberculose latente (Salvana et al., 2007), uma vez que o TNF é fundamental para a manutenção do granuloma. Infecções por germes comuns, bem como por *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovírus, histoplasmose, aspergilose, listeriose, coccidiomicose, nocardiose, e por outros agentes oportunistas têm sido relatadas em pacientes que recebem terapia anti-TNF (Arnold et al., 2009).

No entanto, quando se utiliza estratégias para identificação de pacientes de maior risco como dados epidemiológicos, PPD (teste com o Derivado Purificado da Proteína do bacilo da tuberculose) e radiografia simples de tórax, a incidência de tuberculose é reduzida, de acordo com os dados da maioria dos registros internacionais (Rybar, et al., 2008). No Brasil, estes achados ainda não são conhecidos.

Toll-like receptors (TLR) representam uma família conservada de estruturas protéicas que reconhecem estruturas bacterianas, virais e fúngicas. Atualmente, existem cerca de 10 TRL descritos, no homem, e um total de 12, nos ratos. Embora relativamente poucos, eles são capazes de reconhecer estruturas dos mais variados microrganismos patogênicos conhecidos. Sugere-se que a doença associada ao HLA-B27 está relacionada com infecção crônica, como prostatite e doença inflamatória pélvica, que pode perpetuar o processo inflamatório que acomete o osso, articulação e ênteses. Estes focos levariam, portanto, bactérias e/ou fragmentos bacterianos da área pélvica, via canais linfáticos e vasculares, em ascensão axial ativando a resposta inflamatória (Pöllänen et al., 2009).

Em pacientes com EA, a maior suscetibilidade à infecção foi demonstrada pelo papel dos TLRs, em especial 2 e 4, que é essencial para o reconhecimento de microrganismos e ativação de fagócitos na

defesa contra patógenos intracelulares e fúngicos. Células T expressam TLR-4 e são capazes de reconhecer lipopolissacarídeos bacterianos ativando a resposta imunológica adaptativa. Dessa forma, a imunidade inata e adaptativa são interrelacionadas nessa enfermidade (Raffeiner, 2005).

Além disso, a via dos TLRs representa uma das teorias para explicar a neoformação óssea e o surgimento dos sindesmófitos. A ativação de células da êntese, particularmente fibroblastos, é capaz de induzir a transdiferenciação celular, que adquirem fenótipo semelhante aos osteoblastos, sendo capazes, assim, de formar osso novo e mineralizá-lo. Em contrapartida, outras vias também estão envolvidas como Wnt e BMP (proteína morfogenética do osso) (Appel et al., 2009; van der Horst-Bruinsma; Crusius, 2010).

Com o advento e o uso difundido de agentes biológicos, as infecções fúngicas como a histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose, aspergilose, infecção por *Candida* spp. e *Cryptococcus* são relatadas cada vez mais. Até a presente data não há nenhum método confiável para selecionar pacientes antes de começar a anti-TNF terapia e prever o seu risco para adquirir infecções fúngicas, em parte porque a maioria destas infecções são recorrentes ou oportunistas. Dessa forma, médicos e outros profissionais de saúde devem manter elevado grau de monitoramento dessas infecções ao indicar a terapia anti-TNF (Arnold et al., 2009).

Reservatórios bucais de microrganismos podem causar doenças e servir como porta de entrada, aumentando assim o risco de infecções locais e sistêmicas em pacientes imunocomprometidos (Dählen et al., 1993; Senpuku et al., 2003; Parahitiyawa et al., 2009). Ship et al. (2007) também apontam a mucosa bucal como porta de entrada primária para a maioria dos patógenos oportunistas, incluindo espécies de *Candida*, e salientam que a prevenção de infecções superficiais bucais deve ser considerada nesses indivíduos.

Dixon et al. (2006), comparando pacientes com artrite reumatóide em terapia anti-TNF combinada às DMCDs, relataram a ocorrência de infecções cutâneas e de tecidos moles, enfatizando a importância do TNF na defesa do hospedeiro. A presença do estado de portador de *Staphylococcus aureus* em mucosa oral e nasal foi demonstrada em pacientes com AR em uso de anti-TNF e metotrexato (MTX) (Bassetti et al., 2005).

Embora existam poucos estudos sobre a condição bucal de pacientes com EA, sabe-se que existe maior suscetibilidade à infecção ocular por *S. aureus* em pacientes que usam bloqueadores do TNF (Roos; Ostor 2006). Além disso, estes pacientes podem apresentar fibrose pulmonar apical que pode ser complicada por infecção por micobactérias e fungos, aumentando a morbidade e mortalidade (Cruz et al., 1997).

É importante ressaltar que pacientes com EA podem apresentar outras condições bucais, como a síndrome de Sjögren, que favorece maior prevalência de microrganismos oportunistas (Tosun et al., 2005, Kobak et al., 2007), assim como número aumentado de leveduras na cavidade bucal e alterações clínicas e radiográficas da articulação têmporo-mandibular (Helenius et al., 2006).

Superinfecções são infecções que dificultam o tratamento de um processo patológico já existente, causada pelo desenvolvimento de patógenos residentes oportunistas (Van Winkelhoff et al., 1996; Pinheiro et al., 2007; Souto, 2006; Van Winkelhoff, 1996; Watamoto, 2009). Dentre os microrganismos considerados superinfectantes, destacam-se as enterobactérias, estafilococos e leveduras, que podem ser encontrados na saliva, mucosas bucais, biofilme supragengival e em bolsas periodontais (Rams et al., 1990; Slots et al., 1988; Oliveira, 2006). Sua ocorrência na cavidade bucal tem sido associada com antibioticoterapia prolongada, resposta imune deficiente e higiene bucal inadequada (Slots et al., 1991).

A espécie de maior importância médica dentro do gênero *Candida* é *C. albicans* seguida por *C. tropicalis* e *C. glabrata*, que perfazem cerca de 80% do isolamento em candidoses (Chen et al., 2009; Jorge et al., 2006). Segundo Silva (2009), atualmente *C. parapsilosis* destaca-se como a segunda espécie mais isolada de pacientes com infecções na corrente sanguínea na América Latina e Ásia.

As leveduras desse gênero encontram-se amplamente difundidas na natureza, sendo que algumas espécies vivem como saprófitas ou parasitas no homem e em outras espécies de animais. *C. albicans*, associada obrigatoriamente a seres humanos ou outros animais homeotermos, vive normalmente na orofaringe, boca, dobras da pele, secreção brônquica, vagina, urina e fezes. A presença de espécies do gênero *Candida* na cavidade bucal de indivíduos saudáveis varia de 35 a 60%, apresentando contagens de leveduras inferiores a quatrocentas unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL) (Watamoto, 2009)

Em condições fisiológicas, *Candida* spp. estão presentes no organismo como comensais. Entretanto, alterações locais ou sistêmicas favorecem o desenvolvimento de sua ação patogênica, causando a candidose (Jorge et al., 2006; Watamoto, 2009). As fungemias causadas por esse gênero ocupam o quarto lugar em infecções nosocomiais (Boff et al., 2008; Watamoto, 2009). Pacientes hospitalizados, diabéticos, irradiados na cabeça e pescoço e portadores de doenças hematológicas apresentam taxas mais altas na quantidade desse fungo na cavidade bucal (Chen et al., 2009; Jorge et al., 2006). Os fatores predisponentes locais à infecção na boca são: xerostomia, alteração da microbiota bucal pelo uso de antimicrobianos, dieta rica em carboidratos, câncer bucal, uso de próteses e aparelhos ortodônticos e associações com outras lesões. Os fatores sistêmicos incluem modificações endocrinológicas, nutricionais e imunológicas (Jorge et al., 2006; Ten Cate et al., 2009; Hibino et al., 2009), como portadores da AIDS, câncer, transplantados, usuários de drogas imunossupressoras e

diabéticos descompensados (Watamoto, 2009). De acordo com Chen et al. (2009) e Boff et al. (2008), a infecção por *Candida* spp. na corrente sanguínea está associada com morbidade significativa.

Com relação ao uso de antimicrobianos, grande importância deve ser dada na aplicação de testes para avaliar a suscetibilidade de cepas clínicas, visto o crescente surgimento de cepas resistentes e o dificultado tratamento de infecções. Watamoto (2009) avaliou a suscetibilidade à antifúngicos de quatro cepas de *Candida albicans* em três formas de crescimento: planctônica, aderência inicial e biofilme. Foi observado que todas as cepas planctônicas foram suscetíveis à anfotericina B, nistatina, caspofungina, cetoconazol e 5-fluorocitosina, de acordo com a metodologia do CLSI, quando se utilizou um inóculo contendo 1×10^3 células/ml. Porém, com uma densidade celular de 1×10^7 células/ml, todas as cepas, incluindo as hifas, foram resistentes ao cetoconazol e à fluorocitosina. Biofilmes de *C. albicans* foram de 8 a 500 vezes mais resistentes a polienos e à caspofungina do que células planctônicas em alta densidade.

Silva (2009) estudou a incidência e distribuição de *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis* e *C. orthopsilosis* em amostras coletadas em um hospital universitário de Portugal, além da suscetibilidade ao fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B e duas equinocandinas (caspofungina e anidulafungina). As amostras foram identificadas por PCR e os testes aos antifúngicos foram realizados de acordo com as normas do CLSI. Dos 175 isolados, *C. parapsilosis* correspondeu a 91,4%, *C. orthopsilosis* (2,3%), *C. metapsilosis* (2,9%) e seis isolados a outras espécies. As espécies estudadas foram consideradas suscetíveis ao fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B, caspofungina e anidulafungina, com exceção de *C. parapsilosis*, que não foi suscetível à caspofungina (38%) e a anidulafungina (29%).

Szabó et al. (2009) identificaram seis isolados clínicos de *C. parapsilosis*, três de *C. orthopsilosis* e quatro de *C. metapsilosis*, que foram submetidos a teste de sensibilidade à anfotericina B, fluconazol, voriconazol, posaconazol e 5-fluorocitosina, de acordo com a metodologia preconizada pelo CLSI. Anfotericina B foi fungicida contra todas as cepas clínicas. 5-fluorocitosina, fluconazol, voriconazol e posaconazol mostraram-se fungistáticas contra as três espécies, porém com MICs diferentes.

Thein et al. (2009) afirmaram que a interação entre espécies de *Candida* ou a interação *Candida* e bactérias parece ser mais complexa do que tem sido reconhecida até agora, causando grandes danos para o hospedeiro. Segundo Banford et al. (2009), *C. albicans* coloniza a cavidade bucal associada a uma complexa microbiota bacteriana que desempenha importante papel nos processos infecciosos locais.

Doenças sistêmicas também estão relacionadas com a superinfecção por microrganismos como coliformes e estafilococos coagulase-positivos, que geralmente não estão presentes em quantidade significativa na boca de indivíduos saudáveis ou imunocompetentes (Samaranayake et al., 1986; Jobbins et al., 1992). Bacilos entéricos, *Pseudomonas* e *Staphylococcus* foram descritos como superinfectantes em periodontites (Flynn; Slots, 1993).

O gênero *Staphylococcus* pertence à família Micrococcaceae. São microrganismos imóveis, anaeróbios facultativos, catalase positivos e não formam esporos (Marsou et al., 1999; Tarkowski et al., 2001). Entre os estafilococos, a espécie coagulase-positiva *S. aureus* e duas espécies coagulase-negativas, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*, são encontradas com freqüência em infecções humanas (Koneman et al., 2008; Tarkowski et al., 2001).

Dahlén (1993) confirmou a presença de patógenos potenciais, como enterobactérias, *S. aureus* e *Candida*, especialmente em

pacientes com desordens sistêmicas como diabetes melito, neoplasias, neutropenia, agranulocitose ou AIDS. Embora haja extensa literatura sobre *S. aureus* e estafilococos coagulase-negativos, pouca atenção tem sido dada à cavidade bucal como reservatório destes microrganismos. Os estafilococos têm sido isolados na cavidade bucal de crianças, idosos e alguns grupos de doenças sistêmicas como artrite reumatóide e enfermidades hematológicas (Jackson et al., 2000; Martins et al., 2001; Baena-Monroy et al., 2005).

Smith et al., (2003) afirmaram que a cavidade bucal é um potente reservatório de estafilococos para a infecção sistêmica. Foi constatada a presença de *Staphylococcus* spp. em 68% dos indivíduos estudados, sendo que 18% dos isolados foram identificados como *S. aureus* meticilina-resistentes (MRSA), 18% *S. aureus* meticilina-sensíveis (MSSA) e 32% de estafilococos coagulase-negativos. Lee et al. (2009) afirmaram que MRSA é um importante patógeno causador de infecções nosocomiais e responsável por consideráveis índices de morbidade e mortalidade no Reino Unido.

S. aureus é o mais importante patógeno do gênero, relacionado com as infecções humanas, como pneumonia, sepsis, infecções nosocomiais e oportunistas. Jones e Munro (2008) afirmaram que os três microrganismos mais frequentemente associados a infecções nosocomiais são *S. aureus*, estafilococos coagulase-negativos e *Enterococcus* spp. Em pacientes imunocomprometidos, podem estar relacionados com osteomielite e abscessos dento-alveolares (Martins, 2001). Rams et al. (1990) isolaram estafilococos da microbiota subgingival em 50,4% dos pacientes com periodontite crônica.

Ohara-Nemoto et al. (2008) isolaram bactérias de 83,9% das amostras de saliva sendo *S. aureus* a espécie mais frequentemente observada (46,4%), seguida por *S. epidermidis* (41,1%) *S. hominis*, *S. warneri*, *S. intermedius*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* e *S.*

gallinarum. Os autores sugeriram que infecções na cavidade bucal podem ser uma possível porta de entrada para endocardite infecciosa.

Fabiano et al. (2008) isolaram e identificaram 92 amostras de *S. aureus* coletadas de mãos da equipe médica e camas de um hospital, com o intuito de verificar a suscetibilidade dos isolados a diferentes antibióticos. Observaram que 42% das amostras foram resistentes à oxacilina (metilina), 12% foram consideradas multi-resistentes, duas amostras de *S. aureus* coagulase-negativo apresentaram resistência à vancomicina e uma não foi resistente à oxacilina.

Carvalho et al. (2009) estudaram a prevalência de *S. aureus* metilina-resistente e metilina-suscetível coletados da saliva de profissionais saudáveis de um hospital. As cepas foram identificadas e submetidas à ação de antimicrobianos. Neste estudo, observou-se resistência à oxacilina e penicilina em 100% das amostras, 92% à eritromicina, 57,1% à clindamicina e cefoxitina, 42,9% à ciprofloxacina, 7,1% à gentamicina e trimetoprina/sulfametoxazol. Todas as cepas de *S. aureus* metilina-resistentes foram sensíveis à tetraciclina, rifampicina, vancomicina, linezolida e mupirocina.

A família Enterobacteriaceae constitui um grande grupo heterogêneo de bastonetes Gram-negativos e pertencem à microbiota intestinal humana normal. A família inclui numerosos gêneros, como *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, entre outros. Estes gêneros foram classificados com base nas propriedades bioquímicas, estrutura antigênica e seqüenciamento dos ácidos nucléicos (Murray et al., 2000; Ohkusu, 2000, Brooks et al., 2000; Ueno; Jorge, 2006).

As bactérias da família Enterobacteriaceae e do gênero *Pseudomonas* podem atuar como patógenos oportunistas em larga faixa de infecções humanas (Santos, 2001). Estas bactérias não são consideradas residentes da microbiota bucal humana, entretanto, podem

colonizá-la em alguns casos, como em indivíduos com doenças debilitantes (Schmidt-Westhausen et al., 1990). O número de coliformes na cavidade oral de indivíduos doentes é significativamente maior do que em indivíduos saudáveis (Samaranayake et al., 1986, Jobbins et al., 1992; Back-Brito, Koga-Ito, 2006).

Bacilos entéricos e *Pseudomonas* spp. têm sido recuperados da microbiota subgingival de lesões periodontais avançadas e implicados como patógenos em alguns casos de periodontite refratária e em formas agravadas de doença periodontal destrutiva em pacientes com AIDS (Rams et al., 1991). Algumas espécies da família Enterobacteriaceae e do gênero *Pseudomonas* podem agir como co-fator na periodontite destrutiva, pois eles produzem enzimas e toxinas de possível importância para a destruição dos tecidos periodontais (Slots et al., 1988). A partir de sítios periodontais infectados, estes microrganismos podem atingir a corrente sanguínea e induzir septicemia em pacientes imunossuprimidos (Santos, 2001). Santos e Jorge (1998) relataram a detecção de resistência de isolados bucais de enterobactérias a vários agentes antimicrobianos.

Meatherall et al. (2009), estudando 640 pacientes que haviam desenvolvido bacteremia por *K. pneumoniae*, observou reduzida suscetibilidade de seus isolados à ampicilina em 100% dos casos, à trimetoprina/sulfametoxazol em 6%, à gentamicina em 1%, à cefazolina em 9%, à amoxicilina/clavulanato em 5%, à ciprofloxacina em 3%, à ceftriaxona em menos de 1%, à piperacilina em 8%, à piperacilina/tazobactam em 3% e à imipenem em menos de 1%. Isolados produtores de β -lactamase de espectro estendido foram identificadas em quatro indivíduos.

Hoban et al. (2009) estudaram a evolução da resistência antibiótica em 29.723 bacilos Gram-negativos aeróbicos e anaeróbicos facultativos “multi-resistentes” entre 2002 a 2007, coletados de pacientes com infecção intra-abdominal. Os carbapenens e amicacina foram os

mais eficazes contra *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* e *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis* e *Serratia marcescens*. As cefalosporinas, cefoxitina e ampicilina/sulbactam apresentaram reduzida atividade contra os microrganismos estudados.

Considerando-se que pacientes com EA usam medicações que podem aumentar a suscetibilidade às infecções e os reservatórios bucais de microrganismos podem causar doenças e comprometer a vida dos pacientes, por meio de infecções sistêmicas, a avaliação da microbiota bucal potencialmente patogênica ganha relevância. Desta forma, acreditamos que os dados gerados por este estudo possam trazer subsídios importantes para melhor definição de terapêuticas antimicrobianas nesses indivíduos.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste estudo foi avaliar a presença e a sensibilidade aos antimicrobianos de leveduras do gênero *Candida*, estafilococos, enterobactérias e *Pseudomonas* spp. isolados da cavidade bucal de pacientes com espondilite anquilosante comparando os resultados com indivíduos controle saudáveis.

4 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi realizado em colaboração com o Ambulatório de Artrite Reumatóide e Espondiloartrites (EpA) da Disciplina de Reumatologia, Departamento de Medicina, da Universidade Federal de São Paulo.

4.1 Seleção de pacientes

4.1.1 Aspectos éticos

A pesquisa foi realizada de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa envolvendo seres humanos, conforme as resoluções 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Os procedimentos descritos não trouxeram dor, desconforto ou risco de espécie alguma ao paciente, que foi conscientizado do intuito da pesquisa e, ao optar por participar do projeto, deu seu consentimento livre e esclarecido (Apêndice A) mediante a assinatura em formulário próprio. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Local (FOSJC – 049/2008- PH/CEP) – (Anexo I).

4.1.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos no presente estudo 70 pacientes portadores de EA, diagnosticados de acordo com os critérios estabelecidos pelo critério de Nova Iorque modificado (van der Linden et al., 1984) e em tratamento com antiinflamatórios, e/ou DMARDs ou terapia anti-TNF nos últimos 60 dias.

Estes pacientes foram divididos nos seguintes grupos :

- Grupo anti-TNF: 35 pacientes, com idade de 17 a 63 anos, diagnosticados clinicamente com EA e em terapia anti-TNF;
- Grupo Convencional, com 35 pacientes EA, com idade de 21 a 74 anos, sob tratamento convencional não imunobiológico (sem terapia anti-TNF) apenas uso de DMCD e/ou corticóide e/ou anti-inflamatório;

Os pacientes do Grupo anti-TNF e Grupo Convencional foram provenientes das clínicas de Reumatologia da Faculdade de Medicina da UNIFESP.

- Grupo controle T (pareado ao grupo anti-TNF, n=35) e grupo controle C (pareado ao grupo Convencional, n=35): composto por indivíduos saudáveis, sem doenças sistêmicas incluídas nos critérios de não-inclusão, pareados aos grupos Grupo TNF e Grupo Convencional quanto à idade, sexo e condições bucais (índice CPOD, fluxo salivar, usuários de prótese). Estes indivíduos foram selecionados indivíduos da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP.

4.1.3 Critérios de não inclusão

Não foram incluídos gestantes, portadores de próteses totais bucais e aparelhos ortodônticos, bem como fumantes e aqueles com outras doenças sistêmicas, como neoplasias, fluxo salivar diminuído, bem como usuários de enxaguatórios bucais, antibiótico ou antifúngico nos últimos 60 dias antecedentes à coleta.

4.2 Anamnese e exame clínico

Foram avaliados durante a realização da anamnese os dados pessoais, condições de saúde geral e bucal de todos os indivíduos, a dosagem e tempo de tratamento. Foi também realizado exame intra-bucal, pelo mesmo examinador, para avaliação da presença de lesões bucais e determinação do índice CPO-D (número de dentes cariados, perdidos e obturados). Os dados foram anotados em ficha própria.

Caso os pacientes apresentassem lesões bucais ou cáries dentárias, foram encaminhados para a rede pública de atendimento odontológico.

A partir da ficha clínica do paciente, foi levantado também o índice de atividade da doença – BASDAI (Garrett, 1994). Foram também anotadas informações relativas ao protocolo de medicação e dosagem utilizada, proteína C-reativa (PCR), e velocidade de sedimentação das hemácias (VHS). (Apêndice B).

4.3 Determinação do fluxo salivar

A determinação do fluxo salivar foi realizada de acordo com Krasse (1986), após a coleta do enxágüe bucal. Foi fornecido ao paciente um recipiente esterilizado com graduação de volume e realizada a coleta de saliva estimulada pelo período de 5 minutos. Após este período, foi obtido o valor da produção de saliva em mililitro por minuto (ml/min).

4.4 Coleta das amostras

A coleta de material na cavidade bucal foi realizada por meio de 10 mL de solução fisiológica esterilizada (NaCl a 0,85%) tamponada com fosfato (PBS 0,1M e pH 7,2) contida em um recipiente universal estéril descartável.

Os indivíduos realizaram bochecho com a solução durante um minuto, devolvendo em seguida a solução para o mesmo recipiente. Os recipientes foram mantidos em uma bolsa térmica com gelo até serem transportados para o laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos/UNESP, respeitando-se o período máximo de 3 horas entre a coleta e o processamento das amostras. O transporte do material coletado seguiu o protocolo da vigilância sanitária do estado de São Paulo Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N°. 302, DE 13 de outubro de 2005 e Resolução CFM N° 1.823/2007

4.5 Processamento das amostras

As amostras de enxágüe bucal foram centrifugadas por 10 minutos, a 8000 Xg e o sobrenadante foi descartado. O depósito foi ressuscitado em 2,5 mL de PBS e homogeneizado em agitador de tubos (Vortex) por 30 segundos.

A partir desta suspensão foram obtidas diluições 10^{-1} a 10^{-3} em solução salina (NaCl 0,9%). De cada diluição, alíquota de 0,1 mL foi semeada em duplicata em placas de Petri contendo ágar Sabouraud dextrose (Difco) acrescido de 0,1mg/mL de meio de cloranfenicol (União Química Farmacêutica Nacional SA), ágar Manitol (Difco) e ágar MacConkey (Difco). As placas foram incubadas a 37°C por um período de 48 horas. Quando não houve crescimento nas placas de Sabouraud dextrose com cloranfenicol, estas foram incubadas por mais cinco dias em temperatura ambiente. A alíquota excedente de enxágüe bucal foi esterilizada e descartada.

Após o crescimento, as colônias foram examinadas quanto às características morfológicas (tamanho, forma, superfície) e contadas. Foram realizados esfregaços em lâminas e corados pelo método de Gram para cada colônia com morfologia diferente.

Para obtenção de culturas puras foram realizados os seguintes procedimentos: as colônias sugestivas de leveduras foram semeadas em ágar Sabouraud dextrose inclinado em tubos e incubadas por 24 horas a 37°C; as colônias de cocos Gram-positivos e Gram-negativos foram semeadas em ágar gelose e incubadas por 24 horas a 37°C. Após o crescimento, os tubos foram armazenados para identificação.

4.6 Identificação dos isolados de *Candida* spp.

As culturas puras obtidas foram novamente semeadas em ágar Sabouraud Dextrose e incubadas por 24 horas a 37°C. Para a identificação foi utilizado o sistema API 20 C AUX (Bio-Merieux, França), seguindo as instruções preconizadas pelo fabricante.

Inicialmente, foram realizadas suspensões padronizadas na escala de 2,0 McFarland em solução fisiológica estéril. Em seguida, 0,1 mL de cada suspensão foi transferida para ampolas provenientes no kit. Imediatamente após, as suspensões foram homogeneizadas e inseridas nas cúpulas das galerias do kit, as quais contêm substratos desidratados, e incubadas a 30°C por 24 horas. Em seguida, realizou-se a primeira leitura do teste, consultando-se o quadro de leitura fornecido no manual do kit. Os resultados das reações foram anotados nas fichas. As galerias foram novamente incubadas, completando-se um período de 48h, conforme orientação do fabricante. Realizou-se uma segunda leitura confirmatória. Após a interpretação dos resultados, a identificação foi feita a partir do perfil numérico obtido através do programa de identificação fornecido pela empresa.

4.7 Identificação dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp.

As culturas puras foram novamente semeadas em ágar MacConkey e incubadas por 24 horas a 37°C e, em seguida, identificadas utilizando-se o sistema API 20 E (Bio-Merieux, França). Uma colônia isolada de cada amostra foi utilizada para a obtenção de suspensões feitas em tubos de ensaio contendo 5 mL de solução fisiológica estéril.

Com o auxílio de pipetas automáticas as suspensões foram inoculadas nas ampolas provenientes no kit e, a seguir, nas cúpulas das galerias. Para criar uma condição de anaerobiose, em determinados testes, a cúpula destes foi preenchida com óleo de parafina. Em seguida, as galerias foram incubadas a 37°C por 24 horas. A leitura foi realizada da mesma maneira descrita para o API 20 C AUX (*Bio-Merieux*, França).

4.8 Identificação dos isolados de *Staphylococcus* spp.

As cepas de estafilococos, previamente isoladas, foram semeadas em ágar Manitol e incubadas a 37°C por 24 horas. A identificação foi realizada pelo Sistema API Staph (*Bio-Merieux*, França). Inicialmente foram obtidas suspensões nas ampolas provenientes no Kit, com opacidade equivalente a escala de 0,5 McFarland. Imediatamente após, as cúpulas das galerias foram preenchidas com as suspensões e, posteriormente, incubadas a 37°C por 24 horas. A leitura foi realizada da mesma maneira descrita para o API 20 C AUX e API 20 E (*Bio-Merieux*, França). Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo do kit.

4.9 Testes de suscetibilidade aos antifúngicos

As amostras de *Candida* spp. foram testadas quanto à susceptibilidade *in vitro* às drogas antifúngicas anfotericina B, fluconazol, cetoconazol e 5- fluorocitosina, de acordo com o método de microdiluição proposto pelo *National Committee for Clinical Laboratory Standards /Clinical Laboratory Standards Institute* (NCCLS/CLSI, 2002). Para

obtenção do inóculo, as amostras de *Candida spp.* foram cultivadas em ágar Sabouraud dextrose e incubadas durante 48 h a 37 °C.

Após este período, foram selecionadas cinco colônias com diâmetro superior a 5 mm e suspensas em solução salina esterilizada (NaCl 0,85%), obtendo-se uma concentração inicial de $1,5 \times 10^6$ células/mL. Posteriormente, a suspensão foi diluída em 1:2000 em meio sintético RPMI 1640 tamponado a pH 7,0 com MOPS (ácido morfolinopropanosulfônico) e obtido uma concentração final de $0,5 \times 10^3$ a $2,5 \times 10^3$ células/mL. As drogas anfotericina B e cetoconazol foram solubilizadas em dimetil sulfóxido (DMSO), enquanto fluconazol e 5-flucitosina foram solubilizadas em água destilada esterilizada. As drogas foram preparadas nas seguintes concentrações: 320 µg/mL para anfotericina B, 1000 µg/mL para 5-flucitosina, 1250 µg/mL para fluconazol, 640 µg/mL para cetoconazol. As soluções das drogas foram diluídas em meio sintético RPMI de forma a se obter concentrações finais que correspondem as seguintes faixas de intervalo, referidas na literatura como padrão de susceptibilidade de *Candida spp.*: 4 a 0,02 µg/mL para anfotericina B, 64 a 0,02 µg/mL para cetoconazol e 5-flucitosina e 128 a 0,02 µg/mL para fluconazol (Sutton et al. 1998).

Para a realização da técnica de microdiluição foram utilizadas placas de acrílico com 96 orifícios de fundo chato e com tampa (TTP[®]-Suiça). Em cada orifício foram dispensados 50 µL da concentração da droga antifúngica e 50 µl do inóculo da amostra-teste. As placas foram incubadas a 37 °C e as leituras serão realizadas após 24 e 48 h. As placas com anfotericina B foram cobertas com papel alumínio para proteção contra a luz.

A leitura dos resultados foi realizada comparando-se o crescimento nos poços-teste com os poços controle, observando-se padrões de inibição completa (100%) para os fármacos fungicidas e de 80% para os fármacos fungistáticos. Assim, a CIM de azóis e 5-

fluorocitosina foram traduzidas pela concentração na qual ocorreu aproximadamente 80% de redução no crescimento, enquanto que para a anfotericina B, aquela correspondente à completa ausência de crescimento (100%).

Os pontos de corte considerados para a classificação das drogas testadas considerados para a classificação dos isolados em suscetíveis ou resistentes seguirão os valores estabelecidos por NCCLS/CLSI (2002) (Tabela 1) e Sutton et al (1998) $< 1=S$, $\geq 2 =R$ para anfotericina B e $<8=S$, $\geq 16 = R$ para cetoconazol.

Tabela 1 – Pontos de corte para interpretar os testes de suscetibilidade em leveduras. Dados em $\mu\text{g/ml}$. (Segundo NCCLS/CLSI, 2002)

antifúngico	sensível	DD-S	Intermediária	Resistente
fluconazol	≤ 8	16-32	-	≥ 64
5-fluorocitosina	≤ 4	-	8-16	≥ 32

DD-S – dose dependente suscetível

4.10 Testes de suscetibilidade aos antibióticos

Para as amostras de Enterobacteriaceae, bactérias do gênero *Pseudomonas* e *Staphylococcus* foram realizados testes de resistência a antibióticos. A concentração mínima inibitória (CIM) dos antimicrobianos foi determinada utilizando-se o método de diluição em ágar Müeler-Hinton (Difco).

Os antimicrobianos foram esterilizados por filtração (Membrana Millipore de $0,22 \mu\text{m}$) e adicionados 0,1 mL de cada diluição ao meio a $50 \text{ }^\circ\text{C}$ (pour-plate). Foram preparadas séries de placas contendo concentrações de 0,25 a 256 $\mu\text{g/mL}$ de cada antimicrobiano, em

diluições seqüenciais múltiplas de dois. As cepas bacterianas identificadas foram semeadas com o auxílio de replicador de Steers e incubadas a 37 °C por 24 horas. A leitura foi feita pela observação de presença ou ausência de crescimento de colônias na superfície do ágar (Oplustil et al., 2000). Foram avaliados os seguintes antimicrobianos: amoxicilina, ampicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, metronidazol, norfloxacina, penicilina e tetraciclina.

Para alguns antimicrobianos, o CLSI (2003) possui uma tabela com pontos de corte (Tabela 2).

Tabela 2 – Intervalos dos pontos de corte estabelecidos pelo CLSI (2003)

<i>Staphylococcus spp.</i>			
Fármacos	Perfil de suscetibilidade		
	Sensível	Intermediário	Resistente
doxiciclina	≤ 4	8	≥ 16
tetraciclina	≤ 4	8	≥ 16
clindamicina	≤ 0,5	1 a 2	≥ 4
amoxicilina	≤ 4	-	≥ 8
ciprofloxacina	≤ 1	2	≥ 4
norfloxacina	≤ 4	8	≥ 16
ampicilina	≤ 0,25	-	≥ 0,5
eritromicina	≤ 0,5	1 a 4	≥ 8
<i>Enterobacteriaceae</i>			
doxiciclina	≤ 4	8	≥ 16
tetraciclina	≤ 4	8	≥ 16
amoxicilina	≤ 8	16	≥ 32
ciprofloxacina	≤ 1	2	≥ 4
norfloxacina	≤ 4	8	≥ 16
ampicilina	≤ 8	16	≥ 32
<i>Pseudomonadaceae</i>			
doxiciclina	≤ 4	8	≥ 16
tetraciclina	≤ 4	8	≥ 16
ciprofloxacina	≤ 1	2	≥ 4
norfloxacina	≤ 4	8	≥ 16
ampicilina	≤ 8	16	≥ 32

Para avaliar a susceptibilidade à espiramicina, foi utilizada a metodologia de disco difusão (Bauer; Kirby, 1966). Para ambas, o inóculo foi preparado por meio de um subcultivo recente (18-24 horas) dos microrganismos, que foram suspensos em solução fisiológica 0,85% estéril e, assim, obteve-se uma suspensão com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarland ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL).

Após esta etapa, um *swab* estéril foi imerso na suspensão bacteriana e, retirando o excesso de inóculo através da compressão do *swab* nas paredes do tubo, o inóculo foi semeado em placas contendo ágar Müeller-Hinton (Difco), uniformemente em estrias e por rotações a cada 60 graus.

Os discos de antibiótico (Cecon[®]) impregnados com concentrações conhecidas do antimicrobiano foram distribuídos na superfície do ágar de forma equidistante. Após 15 minutos e em temperatura ambiente, as placas foram incubadas a 35°C por 16-18 horas. Após o período de incubação, a característica do crescimento e o padrão das zonas de inibição ao redor dos discos foram observados.

As zonas de inibição foram medidas com auxílio de um paquímetro, medir as zonas de inibição e expressa em milímetros. Os halos de inibição foram comparados com a tabela-padrão fornecida pelo fabricante para a classificação dos resultados em amostras sensíveis, intermediárias e resistentes ao dado antibiótico. De acordo com a tabela CLSI M2-A10, as definições das classificações são: SENSÍVEL: A classificação significa que uma dada infecção causada por tal microrganismo pode ser tratada eficientemente com a dose recomendada do agente antimicrobiano; INTERMEDIÁRIA: Esta classificação inclui organismos com valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) semelhantes àqueles atingidos por antibacterianos no sangue e tecidos e cuja avaliação da resposta venha a ser inferior a isolados “sensíveis”; RESISTENTE: Microrganismo não é inibido pelas concentrações usuais

do antibiótico testado. Para análise utilizou-se a Tabela 3 estabelecida pelo fabricante Cecon[®] (São Paulo – Brasil).

Tabela 3 – Intervalos do tamanho dos halos (pontos de corte) estabelecidos pela Cecon[®]

Fármacos	Perfil de suscetibilidade		
	Sensível	Intermediário	Resistente
espiramicina	≥ 22	16 a 21	≤ 15

4.11 Análise dos Resultados

Inicialmente, foi realizada análise descritiva dos dados, de acordo com as variáveis idade, gênero, tempo da doença, índice BASDAI, presença do antígeno de histocompatibilidade HLA-B27, VHS (velocidade de sedimentação das hemácias), PCR (Proteína C-reativa) e terapia utilizada e condições bucais (fluxo salivar, índice CPOD, presença de próteses) .

A seguir, os dados obtidos para contagem dos microrganismos, expressos em valores de UFC/mL, foram analisados estatisticamente nas seguintes etapas:

a) Comparação dos grupos anti-TNF, Convencional e controle 2:1 por ANOVA e teste Tukey, ao nível de significância de 5%. Para esta análise, os grupos Controle T e C foram unificados em um só grupo (n=70);

b) Comparação dos grupos anti-TNF e Convencional com seus respectivos grupos controles pareados por teste de Mann-Whitney ao nível de significância de 5%.

c) Comparação dos valores de UFC/mL entre os subgrupos estabelecidos de acordo com as características clínicas da

amostra ou doença: por teste de Mann-Whitney ao nível de significância de 5%.

c.1- Idade:

- maior que 45 anos – sugestivo de correlação com atividade menos intensa da doença

- menor que 45 anos – sugestivo de correlação com atividade mais intensa da doença, segundo Sieper et al. (2009);

c.2 - Gênero (feminino e masculino);

c.3 - Tempo da doença

- maior que 10 anos

- menor que 10 anos

c.4 - Índice BASDAI (segundo Sieper et al. , 2009)

- maior ou igual a 4 – doença em atividade;

- menor 4 e maior que 0 – doença com pouca atividade;

- igual a 0 – doença sem atividade

c.5 - Presença do antígeno de histocompatibilidade HLA-B27;

c.6 - VHS

- maior e menor que 20 – valor de referencia laboratorial

c.7- PCR

- maior e menor que 3 – valor de referencia laboratorial

c.8 - Terapia com anti-inflamatório, corticóide, DMCD

c.9 - Terapia anti-TNF (infiximabe, adalimumabe e etarnecept) -monoterapia ou com associações.

d) Análise das diferenças de proporção entre indivíduos positivos para os microrganismos avaliados nos grupos anti-TNF e convencional em relação aos respectivos grupos controle (T e C): realizada por teste qui-quadrado ao nível de significância de 5%.

Para análise dos itens a e d foi utilizado para este teste o pacote estatístico Graph Pad Prism 5.0 Portable, versão para Windows, San Diego, California, USA. Enquanto que as análises que constam nos itens b e c foram realizadas por MINITAB for Windows, versão 14 (Minitab Inc., 2004, Indiana, USA).

5 RESULTADOS

Os dados demográficos e condições bucais dos indivíduos dos grupos de estudo e as características da doença nos grupos com EA estão apresentados na Tabela 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4 – Descrição dos dados demográficos e condições bucais dos grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos controle pareados (T e C)

	Anti-TNF (n=35)	Controle T (n=35)	Convencional (n=35)	Controle C (n=35)
Idade (média \pm DP, anos)	38 \pm 10	38 \pm 10	40 \pm 12	40 \pm 12
Masculino (%)	71,43%	71,43%	85,72%	85,72%
Feminino (%)	28,57%	28,57%	14,28%	14,28%
CPOD (média \pm DP)	8 \pm 4	8 \pm 5	8 \pm 5	9 \pm 4
Fluxo Salivar (média \pm DP, mL/min)	1,8 \pm 0,2	2 \pm 0,2	1,8 \pm 0,2	2 \pm 0,2
Lesões Bucais*	0	0	0	0

CPOD – índice de dentes cariados, perdidos e restaurados; n número de indivíduos; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C.– pareado ao grupo convencional; DP – desvio-padrão; *não incluem doenças periodontais

Tabela 5 – Descrição das características da doença dos grupos EA sob terapia anti-TNF e Convencional

	Anti-TNF (n=35)	Convencional (n=35)
Tempo de doença (média±DP, anos)	13±5	13±8
BASDAI (média±DP)	1,8± 1,6	2,4± 1,9
VHS (média±DP, mm/h)	14,5± 14,3	25± 21,6
PCR (média±DP, mg/dL)	5,8± 11	12± 17,5
HLA B27 positivo (n)	9	10
HLA B27 negativo (n)	8	5

BASDAI – índice da atividade da doença; PCR – proteína C reativa; VHS – velocidade de sedimentação das hemácias; HLA – antígenos dos leucócitos humanos.

Os dados individuais dos pacientes do Grupo anti-TNF, Controle T, Convencional e Controle C estão representados nos Anexo 1, 2, 3 e 4.

5.1 Comparação das contagens de microrganismos de grupos-teste em relação ao grupo controle (2:1)

A comparação entre as contagens de microrganismos dos grupos teste em relação ao grupo controle 2:1 (controle T + controle C, n=70) está apresentada na Tabela 6. Verificou-se que houve diferença significativa somente entre as contagens de estafilococos e não foi detectada diferença entre as contagens de leveduras e enterobactérias/*Pseudomonas* spp.

Tabela 6 – Média e desvio padrão dos dados obtidos para contagens de leveduras, estafilococos e enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo anti-TNF, Convencional e grupo Controle 2:1 (valores em UFC/ml)

	Anti-TNF (n=35)	Convencional (n=35)	Controle 2:1 (n=70)	Valor de <i>p</i>
<i>Candida</i> spp.	315±537,5	212,9±508,9	151,9±533,2	0,1669
<i>Staphylococcus</i> spp.	2754±3260	3138±3596	868,6±889,9	0,000*
Enterobactérias/ <i>Pseudomonas</i> spp.	687,1±1032	595,7±1268	338,1±922,7	0,2333

*estatisticamente significativo (ANOVA, $\alpha=5\%$)

5.2 Comparação das contagens de microrganismos dos grupos-teste em relação aos respectivos grupos controle pareados

Os dados obtidos para as contagens de leveduras, estafilococos e enterobactérias/*Pseudomonas* spp. nos grupos estudados estão apresentados na Tabela 7.

Na análise dos resultados do grupo anti-TNF com seu controle pareado (controle T), verificou-se diferença significativa entre as contagens de estafilococos ($p= 0,000$). Não foi detectada diferença estatisticamente significativa quando foram comparadas as contagens de leveduras e enterobactérias ($p=0,2318$ e $p=0,2409$, respectivamente).

Resultado similar foi observado para o grupo sob tratamento convencional em relação ao respectivo grupo controle (controle C), observando-se diferença significativa somente para as contagens de estafilococos ($p=0,000$). Para os demais microrganismos não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p=0,4129$ para leveduras; $p=0,3180$ para enterobactérias/*Pseudomonas* spp.).

Tabela 7 – Valores de média e desvio padrão dos dados obtidos para contagens de leveduras, estafilococos e enterobactérias/*Pseudomonas* spp. obtidos para os grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos Controle (valores em UFC/ml)

	Anti-TNF (n=35)	Controle T (n=35)	Convencional (n=35)	Controle C (n=35)
<i>Candida</i> spp.	315 ±537,5	221 ±726	212,9 ±508,9	82,8 ±200,7
<i>Staphylococcus</i> spp.	2754 ±3260	903 ±826	3138 ±3596	834 ±961
Enterobactérias/ <i>Pseudomonas</i> spp.	687,1 ±1032	402 ±1029	595,7 ±1268	274 ±813

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

5.3 Análise dos resultados em subgrupos frente aos parâmetros clínicos

Para esta análise, os 35 pacientes do grupo anti-TNF foram divididos em subgrupos quanto ao gênero (feminino ou masculino); faixa etária (maior ou menor que 45 anos); tempo de doença (maior ou menor que 10 anos); índice BASDAI (alta atividade da doença - maior ou igual a 4, sem atividade – igual a 0); HLAB27 (positivo ou negativo); VHS (maior ou menor que 20); PCR (maior ou menor que 3); uso de anti-TNFs separados por tipos IFX, ETN, ADA; anti-TNFs combinados ou não ao MTX (monoterapia vs, terapia combinada) e naqueles em uso de anti-TNF com menos de 1 ano e mais de 1 ano. Ainda levando em consideração estes critérios, foram formados subgrupos constituídos pelos indivíduos controle pareados aos pacientes em estudo (Tabela 8).

A análise estatística não detectou diferença significativa para contagens de leveduras e enterobactérias/*Pseudomonas* spp. em nenhum dos subgrupos estudados.

Para estafilococos, verificou-se que as contagens encontram-se significativamente mais elevadas nas condições: Idade < 45 anos, terapia com anti-TNF infliximabe e terapia anti-TNF por mais de um ano. As variáveis gênero, tempo de doença, HLAB27, VHS e terapia (mono ou combinada) foram sempre correlacionadas com contagens mais elevadas em relação ao controle, independente das subdivisões.

Tabela 8 – Valores de p obtidos pelo teste de Mann-Whitney ($\alpha=5\%$) na comparação entre os valores de UFC/mL obtidos dos subgrupos sob terapia anti-TNF em relação aos subgrupos controle pareados

anti-TNF Subgrupos	n	leveduras	<i>Staphylococcus</i> spp.	Enterobactérias/ <i>Pseudomonas</i> spp.
Feminino	10	0,9628	0,0013*	0,2486
Masculino	25	0,1307	0,0021*	0,0605
Idade > 45 anos	7	0,2059	0,3711	0,7658
Idade < 45 anos	28	0,5339	0,00001*	0,1024
Tempo de doença <10 anos	11	0,5767	0,0095*	0,5011
Tempo de doença >10 anos	24	0,3277	0,0009*	0,3250
BASDAI \geq 4	5	0,5762	0,0601	0,9063
BASDAI = 0	8	0,9450	0,0661	0,4519
HLAB27 - positivo	9	0,7344	0,0020*	0,4341
HLAB27 - negativo	8	0,5656	0,0272*	0,1495
VHS >20	11	0,0797	0,0385*	0,7965
VHS <20	23	0,8667	0,0002*	0,0978
PCR >3	14	0,1060	0,0536	0,8585
PCR <3	19	0,8728	0,0005*	0,3104
IFX	24	0,1682	0,0001*	0,2564
ADA	6	0,3261	0,0656	0,4460
ETN	5	0,2652	0,8345	0,8237
Monoterapia	30	0,3944	0,0006*	0,1836
Terapia combinada	5	0,5038	0,0216*	0,7972
TNF > 1 ano	28	0,4173	0,0000*	0,1904
TNF < 1 ano	7	0,3716	0,2496	0,8915

Mann-Whitney, $\alpha=5\%$; n – número de indivíduos pertencentes ao subgrupo

Análise similar foi realizada para o grupo Convencional subdivididos quanto ao gênero (feminino ou masculino), faixa etária (maior ou menor que 45 anos), tempo de doença (maior ou menor que 10 anos), índice BASDAI (alta atividade da doença - maior ou menor que 4, sem atividade – igual a 0), HLAB27 (positivo ou negativo), VHS (maior ou menor que 20), PCR (maior ou menor que 3), uso de AINH, uso de corticóide e uso de DMARDs. Os resultados destas comparações estão apresentados na Tabela 9. A análise estatística não detectou diferença significativa para contagens de leveduras e enterobactérias/*Pseudomonas* spp. em nenhum dos subgrupos estudados.

Verificou-se que as contagens encontram-se significativamente mais elevadas de enterobactérias/*Pseudomonas* spp. nas condições: sexo feminino, HLAB27 negativo e tratamento com AINH.

As variáveis idade, tempo de doença, VHS e PCR foram sempre correlacionadas com contagens mais elevadas em relação ao controle, independente das subdivisões.

Para os subgrupos de BASDAI e sob tratamento com corticóide ou DMARDs não houve diferença significativa das contagens de enterobactérias em relação aos controles em todas as subdivisões avaliadas.

Tabela 9 – Valores de p obtidos pelo teste de Mann-Whitney ($\alpha=5\%$) na comparação entre os valores de UFC/mL obtidos dos subgrupos sob terapia convencional em relação aos subgrupos controle

Convencional Subgrupos	n	<i>Candida</i> spp.	<i>Staphylococcus</i> spp.	Enterobactérias/ <i>Pseudomonas</i> spp.
Feminino	5	1,0000	0,1425	1,0000
Masculino	30	0,4099	0,0001*	0,3098
Idade > 45 anos	12	0,8014	0,0035*	0,3667
Idade < 45 anos	23	0,1863	0,0008*	0,5852
Tempo de doença				
<10 anos	16	0,8906	0,0150*	0,8906
>10 anos	19	0,3250	0,0004*	0,2556
BASDAI \geq 4	5	0,4407	0,0593	0,7241
BASDAI = 0	2	♣	0,0809	1,0000
HLAB27 - positivo	10	0,7279	0,4960	1,0000
HLAB27 - negativo	5	0,2393	0,0119*	1,0000
VHS >20	17	0,2673	0,0006*	0,2138
VHS <20	16	0,8067	0,0150*	0,6259
PCR >3	21	0,8372	0,0015*	0,4196
PCR <3	11	0,2831	0,0008*	0,5866
AINH	28	0,1886	0,0003*	0,7931
CORTICÓIDE	6	0,7888	0,0651	0,1823
DMARDs	9	0,5403	0,1849	1,0000

Mann-Whitney, $\alpha=5\%$; n – número de indivíduos pertencentes ao subgrupo; ♣ não foi possível comparar estatisticamente os grupos devido à não variabilidade dos dados no grupo controle.

5.4 Prevalência dos microrganismos nos grupos em estudo

5.4.1 Leveduras

Não foi observada diferença significativa da proporção de indivíduos positivos para leveduras na cavidade bucal entre os grupos anti-TNF e controle T ($p=0,6279$) e entre os grupos convencional e controle C ($p=0,6026$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição de indivíduos positivos e negativos para leveduras nos grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos controle (T e C)

	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivos	16	45,7	13	37,1	12	34,3	9	25,7
Negativos	19	44,3	22	62,9	23	65,7	26	74,3
Total	35	100	35	100	35	100	35	100

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

A Tabela 11 demonstra as espécies isoladas e identificadas em cada grupo. *C. albicans* foi a espécie prevalente em todos os grupos estudados, seguida por *C. tropicalis* nos grupos convencional, controle T e controle C. O grupo anti-TNF diferenciou-se dos demais quanto à segunda espécie mais prevalente, apresentando *C. parapsilosis*, a qual não foi observada nos demais grupos em estudo.

O grupo convencional apresentou a maior variabilidade de espécies não-*albicans*, seguida pelos grupos controles. Por outro lado, o

grupo anti-TNF apresentou a menor variabilidade de espécies não-*albicans* dentre todos os grupos.

Tabela 11 – Espécies de leveduras identificadas nos grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos controle (T e C)

Espécie	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>C. albicans</i>	64	90,14	45	86,53	39	81,25	34	82,93
<i>C. tropicalis</i>	0	0	3	5,76	1	2,08	4	9,75
<i>C. parapsilosis</i>	7	9,86	0	0	0	0	0	0
<i>C. famata</i>	0	0	0	0	6	12,51	3	7,32
<i>C. kefir</i>	0	0	2	3,85	0	0	0	0
<i>S. cerevisiae</i>	0	0	0	0	1	2,08	0	0
<i>C. neoformans</i>	0	0	2	3,85	1	2,08	0	0
Total	71	100	52	100	48	100	41	100

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

5.4.2 Gênero *Staphylococcus*

Não foi observada diferença significativa entre a proporção de indivíduos positivos para estafilococos entre os grupos anti-TNF e controle T ($p=1,000$). Resultado similar foi observado quando da comparação entre o grupo convencional e respectivo controle ($p=0,2391$) (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição de indivíduos positivos e negativos para estafilococos nos grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos controle (T e C)

	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivos	35	100	34	97,14	35	100	32	91,42
Negativos	0	0	1	2,86	0	0	3	8,58
Total	35	100	35	100	35	100	35	100

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

S. epidermidis foi a espécie prevalente seguida por *S. aureus* em todos os grupos estudados. As demais espécies de *Staphylococcus* spp. identificadas em cada grupo estão representadas no Tabela 13. Maior variabilidade de espécies de *Staphylococcus* foi observada no grupo Convencional.

Tabela 13 – Espécies de estafilococos identificadas nos grupos anti-TNF, Convencional e respectivos grupos controle (T e C)

Espécies	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>S. epidermidis</i>	57	58,16	47	51,65	55	48,24	42	56,76
<i>S. aureus</i>	31	31,64	21	23,08	33	28,94	16	21,63
<i>S. capitis</i>	4	4,08	7	7,69	3	2,63	5	6,76
<i>S. warneri</i>	1	1,02	7	7,69	4	3,51	3	4,05
<i>S. caprae</i>	0	0	0	0	1	0,88	0	0
<i>S. saprophyticus</i>	0	0	0	0	2	1,76	0	0
<i>S. xylosus</i>	0	0	3	3,29	7	6,14	4	5,40
<i>S. chromogenes</i>	1	1,02	0	0	0	0	0	0
<i>S. cohnii</i>	0	0	0	0	1	0,88	0	0
<i>S. sciuri</i>	0	0	1	1,10	0	0	1	1,35
<i>S. lugdunensis</i>	2	2,04	1	1,10	4	3,51	0	0
<i>S. hominis</i>	2	2,04	2	2,20	3	2,63	2	2,70
<i>S. simulans</i>	0	0	0	0	1	0,88	0	0
<i>S. haemolyticus</i>	0	0	2	2,20	0	0	1	1,35
Total	98	100	91	100	114	100	74	100

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

5.4.3 Enterobactérias e *Pseudomonas* spp.

Comparando-se a proporção de indivíduos positivos no grupo anti-TNF em relação ao grupo controle T, não foi observada diferença significativa entre os grupos ($p=0,8106$). Resultado similar foi observado entre o grupo convencional e grupo controle C ($p=0,4584$).

Tabela 14 – Distribuição porcentual de indivíduos positivos e negativos para de Enterobacterias e *Pseudomonas* spp. nos grupos anti-TNF, Convencional, Controle T e Controle C

	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivos	17	48,57	15	42,86	15	42,86	11	31,42
Negativos	18	51,43	20	57,14	20	57,14	24	68,58
Total	35	100	35	100	35	100	35	100

Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

As espécies mais frequentemente identificadas foram *Serratia marcescens* no grupo anti-TNF, *Klebsiela oxytoca* no grupo Convencional e *Enterobacter cloacae* nos grupos controles T e C. A Tabela 15 demonstra as espécies isoladas e identificadas em cada grupo.

Tabela 15 – Espécies de Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. identificadas nos grupos anti-TNF e respectivos controles (T e C)

Espécies	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Serratia marcescens</i>	17	41,46	6	16,66	5	13,88	0	0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	9	21,95	6	16,66	16	44,44	2	8
<i>Serratia liquefaciens</i>	4	9,76	5	13,88	2	5,56	2	8
<i>Serratia odorifera</i>	0	0	0	0	2	5,56	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	9,76	10	27,78	2	5,56	7	28
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2,44	2	5,56	1	2,78	3	12
<i>Chromobacterium violaceum</i>	1	2,44	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas luteola</i>	1	2,44	1	2,78	0	0	3	12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	7,31	0	0	4	11,11	1	4
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	2,44	0	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	0	2	5,56	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0	2	5,56	0	0	0	0
<i>Leclercia adecarboxylata</i>	0	0	0	0	1	2,78	0	0
<i>Kluyvera</i> spp.	0	0	0	0	1	2,78	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	2	5,56	0	0
<i>Pseudomonas oryzae</i> spp.	0	0	0	0	0	0	2	8
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	0	0	0	0	0	0	2	8
<i>Escherichia vulneris</i>	0	0	0	0	0	0	1	4
<i>Hafnia alvei</i>	0	0	0	0	0	0	1	4
<i>Pantoea</i> spp.	0	0	2	5,56	0	0	1	4
Total	41	100	36	100	36	100	25	100

5.5 Teste de suscetibilidade aos antifúngicos

Os valores de CIM de cada isolado de *Candida* spp. testado dos grupos anti-TNF, Convencional, Controle T e Controle C estão representados, respectivamente, nos Anexos 9, 10, 11 e 12.

A distribuição dos isolados do grupo anti-TNF, grupo Convencional e respectivos grupos controle classificados como Sensíveis, Intermédiano ou Resistentes estão representados na Tabela 16 e os valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ na Tabela 17. Observou-se que quase a totalidade dos isolados avaliados foram sensíveis aos antifúngicos testados. Somente dois isolados do grupo anti-TNF apresentaram-se resistentes à anfotericina B. Dois isolados do grupo controle T tiveram suscetibilidade intermediária à 5-fluorocitosina.

Tabela 16 – Distribuição do número de cepas de *Candida* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles (T e C) classificados como Sensíveis, Intermediário ou Resistentes de acordo com NCCLS/CLSI (2002) e Sutton et al. (1998)

	Anti-TNF			Controle T			Convencional			Controle C		
	n = 71			n = 50			n = 46			n = 41		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
anfotericina	69	0	2	50	0	0	46	0	0	41	0	0
cetoconazol	71	0	0	50	0	0	46	0	0	41	0	0
fluconazol	71	0	0	50	0	0	46	0	0	41	0	0
5-fluorocitosina	66	0	0	47	3	0	41	5	0	41	0	0

S – Sensível I – Intermidiária R – Resistente; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

*Os isolados de *C. neoformans* e *S. cerevisiae* não foram incluídos nesta tabela

Tabela 17 – Valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ dos isolados de *Candida* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional, controle T e controle C (valores em µg/mL)

	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n = 71		n = 50		n = 46		n = 41	
	CIM ₉₀	CIM ₅₀						
Anfo	[1]	[0,25]	[0,5]	[0,25]	[0,5]	[0,5]	[0,5]	[0,25]
Ceto	[0,25]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,0625]	[0,125]	[0,0625]
Fluco	[1]	[0,5]	[0,5]	[0,25]	[1]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
5-Fs	[1]	[0,5]	[1]	[0,125]	[8]	[1]	[1]	[1]

Anfo – anfotericina; Ceto – cetoconazol; Fluco – fluconazol; 5-Fs – 5-fluorocitosina; n= número total de isolados; CIM = Concentração inibitória mínima em µg/mL; CIM90 = Concentração inibitória mínima de 90% dos isolados; CIM50 = Concentração inibitória mínima de 50% dos isolados. Os isolados de *C. neoformans* e *S. cerevisiae* não foram incluídos nesta tabela; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

Os valores de CIM dos isolados de *Cryptococcus neoformans* e *Sacharomyces cerevisiae* isoladas de pacientes do grupo Convencional (Pc) e do grupo controle (Ct) se encontram na Tabela 18.

Tabela 18 – Valores de CIM dos isolados de *Cryptococcus neoformans* e *Sacharomyces cerevisiae* isoladas do grupo Convencional (Pc) e do grupo controle/ anti-TNF (Ct) (valores em µg/mL)

Espécies	Antifúngicos			
	anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina
Ct.16 <i>Cryptococcus neoformans</i>	[0,125]	[0,25]	[0,25]	[0,25]
Ct 27 <i>Cryptococcus neoformans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[2]
Pc.3 <i>Sacharomyces cerevisiae</i>	[0,25]	[0,125]	[1]	[0,0625]
Pc.32 <i>Cryptococcus neoformans</i>	[0,25]	[0,125]	[1]	[0,5]

*Os números referem-se à identificação dos pacientes (Ct – controle anti-TNF e Pc – grupo convencional)

5.6 Teste de suscetibilidade aos antibióticos – *Staphylococcus* spp.

Os valores de CIM de cada isolado dos grupos estão representados, nos Anexos 13, 14, 15 e 16 (método de diluição em ágar Müeler-Hinton, valores em µg/mL) e Anexos 17, 18, 19 e 20 (metodologia de disco difusão, média dos halos de inibição). A distribuição dos isolados do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermédiano ou Resistentes de acordo com CLSI (2003) está representada na Tabela 19. Os valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ estão representados na Tabela 20. Na Figura 1 estão representados os valores percentuais de cepas resistentes em cada grupo.

Verificou-se que baixo percentual de isolados de *Staphylococcus* spp. foram resistentes aos fármacos testados, exceção feita à ampicilina.

No grupo anti-TNF, observaram-se isolados resistentes à amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, clindamicina, tetraciclina, ampicilina e eritromicina. Chama atenção neste grupo o número elevado de cepas resistentes à ampicilina (28/98, 28,57%). No grupo controle T somente um isolado foi resistente à amoxicilina. Foram observados isolados resistentes à amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, clindamicina, tetraciclina, ampicilina, norfloxacina e eritromicina no grupo convencional. No grupo controle C, foram observados isolados resistentes à amoxicilina, doxiciclina, clindamicina, tetraciclina e ampicilina.

Tabela 19 – Distribuição do número de cepas de *Staphylococcus* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles (T e C) classificadas como Sensíveis, Intermediário ou Resistentes de acordo com CLSI (2003)

	anti-TNF n = 98			Controle T n = 74			Convencional n = 114			Controle C n = 91		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
metronidazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amoxicilina	93	-	5	73	-	1	110	-	4	89	0	2
doxiciclina	92	0	6	73	1	0	95	0	9	90	0	1
azitromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ciprofloxacina	95	2	1	74	0	0	110	2	2	91	0	0
cefalexina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
clindamicina	81	6	11	74	0	0	100	10	4	87	2	2
penicilina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tetraciclina	91	3	4	74	0	0	108	0	6	90	0	1
norfloxacina	93	5	0	74	0	0	105	8	1	89	2	0
ampicilina	70	0	28	74	0	0	111	0	3	90	0	1
eritromicina	81	7	10	74	0	0	103	4	7	89	2	0

S – Sensível I – Intermediária R – Resistente ; (-) não há ponto de corte padronizado pelo CLSI.
Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

Tabela 20 – Valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ dos isolados de *Staphylococcus* ssp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles (valores em µg/mL)

	anti-TNF n = 98		Controle T n = 74		Convencional n = 114		Controle C n = 91	
	CIM ₉₀	CIM ₅₀	CIM ₉₀	CIM ₅₀	CIM ₉₀	CIM ₅₀	CIM ₉₀	CIM ₅₀
metronidazol	[4]	<1	[2]	<1	[8]	[1]	[4]	[2]
amoxicilina	[4]	<1	[2]	<1	[4]	[1]	[4]	[1]
doxiciclina	[4]	<1	[2]	<1	[4]	[1]	[2]	<1
azitromicina	[4]	<1	[4]	<1	[2]	<1	[2]	[1]
ciprofloxacina	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1
cefalexina	[4]	<1	[2]	<1	[4]	<1	[2]	[2]
clindamicina	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1
penicilina	[8]	<1	[2]	<1	[2]	[1]	[2]	[1]
tetraciclina	[4]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	[2]	<1
norfloxacina	<1	<1	[4]	<1	[4]	<1	[1]	[1]
ampicilina	[2]	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
eritromicina	[8]	<1	<1	<1	[2]	[2]	<1	<1

n= número total de isolados; CIM = Concentração inibitória mínima em µg/mL; CIM₉₀ = Concentração inibitória mínima de 90% dos isolados; CIM₅₀ = Concentração inibitória mínima de 50% dos isolados. Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

A distribuição dos isolados do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermédiano ou Resistentes à espiramicina estão representados na Tabela 21. Estes dados são apresentados separadamente por terem sido avaliados por metodologia de disco-difusão. Nenhum dos isolados avaliados apresentou resistência à espiramicina.

Tabela 21 – Distribuição do número de cepas de *Staphylococcus* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermediário ou Resistentes à espiramicina pela metodologia de disco difusão

	anti-TNF n = 98			Controle T n = 74			Convencional n = 114			Controle C n = 91		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
Espiramicina	86	12	0	68	6	0	105	9	0	85	6	0

S – Sensível I – Intermediária R – Resistente; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

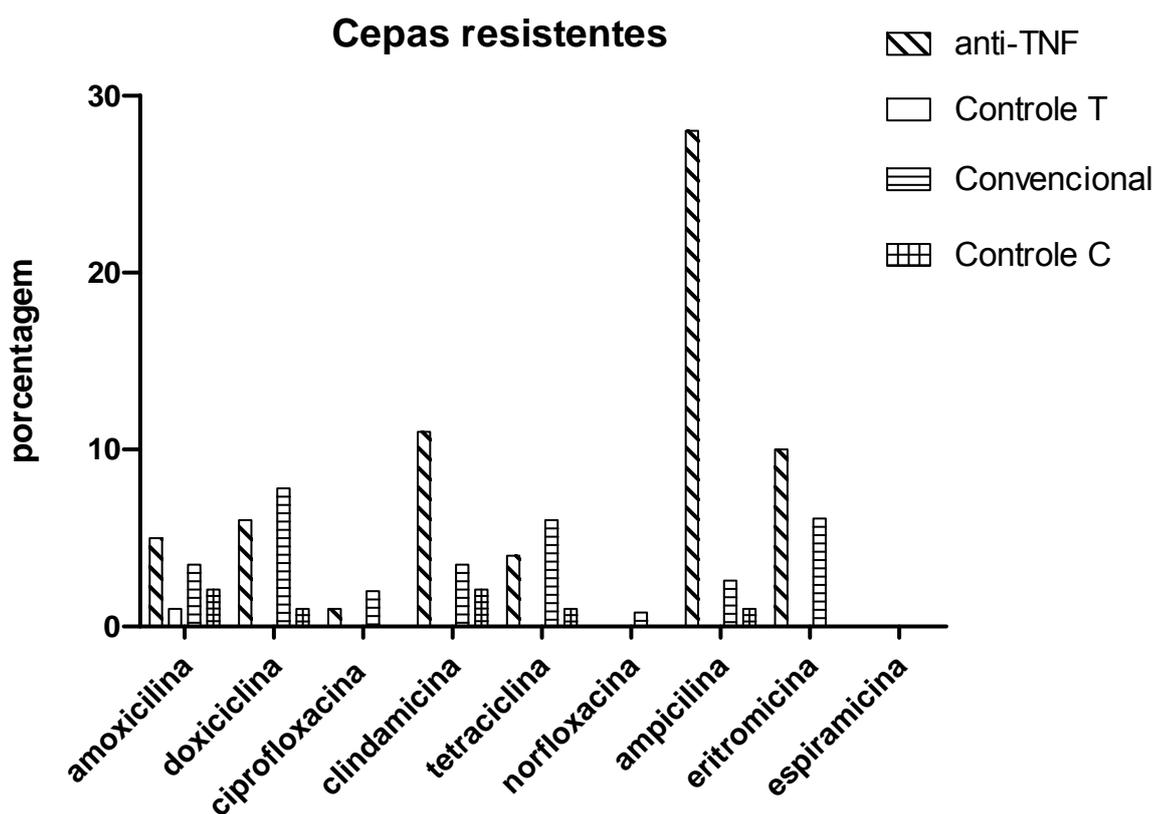


Figura 1 – Porcentagem de cepas de *Staphylococcus* spp. resistentes à amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, clindamicina, tetraciclina, norfloxacina, ampicilina e eritromicina, de acordo com os pontos de corte do CLSI (2003).

5.7 Teste de suscetibilidade aos antibióticos – Enterobactérias e *Pseudomonas* spp.

Os valores de CIM de cada isolado dos grupos anti-TNF e respectivo Controle estão representados nos Anexos 21 e 22 (método de diluição em ágar Müeler-Hinton) e nos Anexos 25 e 26 (metodologia de disco difusão, a média dos halos de inibição). Os valores de CIM de cada isolado dos grupos Convencional e respectivo Controle estão representados, respectivamente, nos Anexos 23 e 24 (método de diluição em ágar Müeler-Hinton) e Anexos 27 e 28 (metodologia de disco difusão, média dos halos de inibição).

A distribuição dos isolados de enterobactérias/*Pseudomonas* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermédario ou Resistentes para o método de diluição em ágar Müeler-Hinton estão representados na Tabela 20 e figura 4 de acordo com CLSI (2003), bem como os valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ estão representados na Tabela 22. Observou-se alta porcentagem de cepas resistentes aos antibióticos ampicilina, tetraciclina e amoxicilina.

Tabela 22 – Distribuição do número de cepas de enterobacterias/*Pseudomonas* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles (T e C) classificados como Sensíveis, Intermediário ou Resistentes de acordo com CLSI (2003)

	anti-TNF			Controle T			Convencional			Controle C		
	n = 41			n = 36			n = 36			n = 25		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
metronidazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
amoxicilina	11	11	19	5	20	11	14	1	21	7	6	12
doxiciclina	28	3	10	32	2	2	34	0	2	23	2	0
azitromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ciprofloxacina	39	2	0	31	0	5	36	0	0	24	0	1
cefalexina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
clindamicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
penicilina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
tetraciclina	23	0	18	13	10	12	25	1	10	10	2	13
norfloxacina	37	1	3	30	6	0	28	6	2	19	6	0
ampicilina	2	0	39	0	0	36	8	0	28	12	0	13
eritromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

S – Sensível I – Intermediária R – Resistente; (-) não há ponto de corte padronizado; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

Tabela 23 – Valores de CIM₉₀ e CIM₅₀ dos isolados de enterobacterias/*Pseudomonas* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles (valores em µg/mL)

	anti-TNF		Controle T		Convencional		Controle C	
	n = 41		n = 36		n = 36		n = 25	
	CIM ₉₀	CIM ₅₀						
metronidazol	>256	[8]	>256	[16]	>256	[4]	>256	[8]
amoxicilina	>256	>256	>256	[16]	>256	[32]	>256	>256
doxiciclina	>256	[4]	[8]	[2]	[1]	<1	[4]	[2]
azitromicina	>256	[32]	>256	>256	>256	[32]	[64]	[8]
ciprofloxacina	[1]	<1	[8]	<1	<1	[32]	[1]	<1
cefalexina	>256	[16]	>256	>256	>256	<1	>256	[32]
clindamicina	>256	[64]	>256	[16]	[64]	[16]	>256	[16]
penicilina	>256	>256	>256	>256	>256	[64]	>256	>256
tetraciclina	[128]	[4]	[32]	[8]	[64]	<1	[32]	[16]
norfloxacina	[8]	[2]	[8]	[1]	[8]	[2]	[8]	[1]
ampicilina	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256	>256
eritromicina	>256	>256	>256	[32]	>256	[1]	>256	[32]

n= número total de isolados; CIM = Concentração inibitória mínima em µg/mL; CIM₉₀ = Concentração inibitória mínima de 90% dos isolados; CIM₅₀ = Concentração inibitória mínima de 50% dos isolados. Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

A distribuição dos isolados de enterobacterias/*Pseudomonas* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermédiano ou Resistentes à espiramicina pela metodologia de disco difusão estão representados na Tabela 22. Observou-se que a totalidade das cepas avaliadas foram resistentes à espiramicina.

Tabela 24 – Distribuição do número de cepas de enterobactérias/*Pseudomonas* spp. do grupo anti-TNF, grupo Convencional e seus respectivos controles classificados como Sensíveis, Intermediário ou Resistentes à espiramicina pela metodologia de disco difusão

	anti-TNF			Controle T			Convencional			Controle C		
	n = 41			n = 36			n = 36			n = 25		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R	S	I	R
espiramicina	0	0	41	0	0	36	0	0	36	0	0	25

S – Sensível I – Intermediária R – Resistente ; Controle T – pareado ao grupo anti-TNF, Controle C – pareado ao grupo convencional.

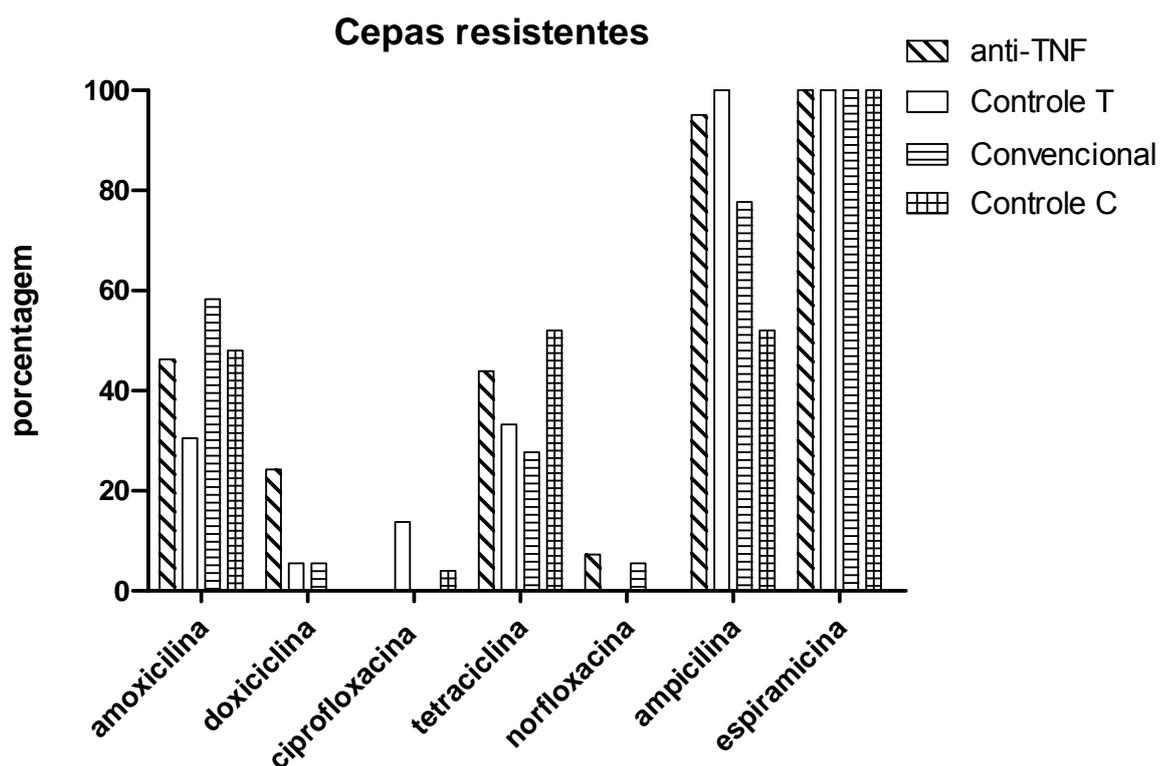


Figura 2 - Porcentagem de cepas de enterobactérias/*Pseudomonas* spp. resistentes de acordo com os pontos de corte do CLSI (2003) para para amoxicilina, doxiciclina, ciprofloxacina, tetraciclina, norfloxacina e ampicilina.

6 DISCUSSÃO

Os critérios de não-inclusão adotados neste estudo foram baseados em relatos da literatura com objetivo de minimizar a influência de variáveis externas não relacionadas à espondilite anquilosante e seu tratamento. Alterações da microbiota associadas a doenças sistêmicas como o diabetes *mellitus*, o uso de medicamentos como antibióticos, assim como o uso de próteses totais podem significar predisposição a alterações na microbiota bucal (Samaranayake et al., 1994). Adicionalmente, a associação entre o tabagismo e as alterações da microbiota bucal foi relatada por Soysa et al. (2005). A utilização de aparelho ortodôntico pode facilitar a adesão e colonização por *Candida albicans*, alterando o equilíbrio ecológico da cavidade bucal e favorecendo a candidose (Hibino et al., 2009).

Casos de síndrome de Sjögren secundária (SS) em cerca de 10% dos pacientes com EA têm sido descritos na literatura (Tosun et al., 2005, Kobak et al. (2007). Considerando-se que a xerostomia é fator predisponente para a colonização microbiana (Samaranayake et al., 1994), os indivíduos com síndrome *sicca* ou com fluxo salivar diminuído não foram incluídos na amostra.

Assim, tendo em vista os critérios de inclusão e não-inclusão, foi avaliado um total de 150 pacientes do Ambulatório de Reumatologia da Disciplina de Reumatologia para a obtenção da amostra final.

Por outro lado, idade, gênero e condições bucais podem interferir na composição da microbiota bucal e têm sido adotados como critério de seleção de controles pareados (de Araújo Navas et al., 2009; Back-Brito et al., 2009; Dongari-Bagtzoglou, 2009; Hazza'a et al., 2010; Nittayananta et al., 2010). O índice CPO-D foi selecionado para representação das condições bucais porque reflete a experiência anterior de cárie, fator fortemente relacionado com a higiene bucal e dieta do paciente (Pinto, 2000). Outro fator que poderia ser utilizado seria a avaliação das condições periodontais dos pacientes, porém esta exige exame intra-bucal em equipo odontológico, o que não era possível dentro das condições de atendimento ambulatorial.

O método de coleta de amostras adotado baseou-se em estudo anterior (Samaranayake et al., 1986) que comparou diversas metodologias e concluiu que o enxágüe bucal é o mais eficaz para a detecção da presença de leveduras, *S. aureus* coliformes na cavidade bucal. Além disso, esta metodologia é rápida, não invasiva, indolor e não trazem transtornos ao paciente.

A identificação dos isolados foi realizada pelo sistema API, considerado confiável para identificação de estafilococos (Cunha et al., 2004), leveduras (Bernal et al., 1998) e enterobactérias (Tokajian, Hashwa, 2004).

Há poucos dados na literatura sobre as condições bucais de pacientes com EA. O CPO-D médio para o grupo anti-TNF e grupo Convencional observado foi de 8 (valor mínimo 0; valor máximo 19), valor considerado como experiência de cárie muito alta (CPOD>7,0, segundo García-Cortes et al., 2009). Este dado chama atenção para a necessidade de medidas odontológicas preventivas intensivas nesta população e estratégias de tratamento multidisciplinares. No presente estudo, não foram diagnosticadas lesões bucais, porém é importante salientar que no

delineamento do presente estudo não foram incluídas as doenças periodontais, como exposto anteriormente.

No grupo anti-TNF, 45,7% dos pacientes foram positivos para leveduras na cavidade bucal e 37,1% do respectivo grupo controle foram positivos para este microrganismo. No grupo Convencional, 34,3% dos pacientes foram positivos para leveduras na cavidade bucal e no respectivo grupo controle observou-se que 9 indivíduos (25,7%) foram positivos para este microrganismo. Porcentuais encontrados para ambos os grupos estão dentro dos intervalos reportados previamente para indivíduos controle (25 a 65%) (Samaranayake e Mac Farlane, 1986), sendo inferiores ao observados dentre indivíduos com outras doenças sistêmicas. Sanchez-Vargas et al. (2005) estudaram 312 indivíduos HIV-positivos e observaram 66,7% colonizados por leveduras do gênero *Candida*. De Araújo Navas (2009) observou que 65,8% de 38 indivíduos hansenianos foram positivos para leveduras do gênero *Candida* enquanto Reichart et al. (1976) relataram 80% de pacientes com hanseníase positivos para este gênero.

Os resultados observados também são inferiores aos observados em outros estudos em pacientes com outros fatores sistêmicos, como tuberculose sob tratamento com antibiótico (72%) (Querido, 2006) e transplantados cardíacos (88%) (Ribeiro, 2003) e HIV-positivos (73.3%) (Back-Brito et al., 2009). Pacientes sob radioterapia na região de cabeça e pescoço foram portadores de *Candida* (n=22; 86,36%) em relação ao grupo controle (n=22; 45,45%) (Thaweboon et al., 2008).

Outrossim, as contagens de leveduras obtidas nos grupos anti-TNF e Convencional não foram significativamente diferentes quando comparadas com os respectivos grupos Controle. Estes resultados divergem de estudos anteriores onde grupos com outras doenças sistêmicas apresentam maior prevalência de microrganismos oportunista, como receptores de transplante de órgãos (Dongari-Bagtzoglou et al.,

2009), HIV-positivos (Back-Brito et al., 2009) e pacientes sob radioterapia na região de cabeça e pescoço (Thaweboon et al., 2008).

Por outro lado, outros estudos não observaram maior número destes microrganismos dentre pacientes com fatores predisponentes. Estudando transplantados de rim e fígado, sob tratamento de imunossupressão Olczak-Kowalczyk et al., (2008) avaliou 25 pacientes e apenas 6 (24%) foram positivos para *Candida* spp. Destes, 12 (48%) tinham lesões sugestivas de candidose. Lund et al. (2009) também não encontraram número mais elevado de pacientes positivos para *Candida* dentre aqueles com candidose atrófica crônica em relação ao grupo controle. De Araújo Navas et al. (2009) não detectou diferença significativa entre contagens de leveduras de pacientes com hanseníase sob poliquimioterapia e indivíduos controle.

Porém, cabe salientar que o isolamento de *Candida* spp. da cavidade bucal não é uma evidência de infecção, uma vez que fungos desse gênero são comensais (Samaranayake; Mac Farland, 1990; Ellepola; Samaranayake, 2000).

Na identificação dos isolados, foi observada a maior prevalência de *C. albicans* em todos os grupos: grupo anti-TNF (90,14%), grupo Convencional (81,25%) e seus respectivos controles (86,53% e 82,93%). Dentre os trabalhos com isolados bucais, esta espécie frequentemente aparece como a espécie mais isolada em diversos grupos, tanto em indivíduos saudáveis, quanto naqueles com alterações sistêmicas ou bucais e em casos de candidose (Jabra-Rizk et al., 2001; Darwazeh et al., 2002; Grimoud et al., 2003; Belazi et al., 2004; Belazi et al., 2005).

Embora a prevalência de espécies não-*albicans* tenha representado 9,86% dos isolados no grupo anti-TNF e 14,59% no grupo Convencional, este resultado é importante, visto que os relatos sobre infecções ocasionadas por espécies não-*albicans* têm aumentado

significativamente nos últimos anos e que as candidemias provocadas por *C. albicans* de modo geral possuem melhor prognóstico em relação às espécies não-*albicans* (Hazen, 1995; Eggimann et al., 2003; Al-Abeid et al., 2004; Laupland et al., 2005; Koneman et al., 2008). Quanto à presença de espécies não-*albicans* chama atenção o resultado observado no presente estudo, onde o grupo EA sob tratamento convencional apresentou maior número de isolados de espécies não-*albicans*. O grupo tratado com anti-TNF apresentou variabilidade de espécies não-*albicans* similar aos grupos controles T e C. Visto que a maior variabilidade de espécies é frequentemente associada a desequilíbrio da microbiota (Ribeiro, 2003; Back-Brito et al., 2009), o resultado sugere que o tratamento convencional tenha maior efeito sobre a microbiota quando comparado à terapia anti-TNF.

C. kefyr, um fungo patogênico emergente, foi relatado em estudo de Chopra (2010) avaliando pacientes com endocardite. Neste estudo porém, esta espécie esteve presente apenas no grupo controle pareado do grupo anti-TNF representando 3,85% dos isolados.

Outro dado interessante observado foi o isolamento de *Saccharomyces cerevisiae* de paciente EA sob tratamento convencional. O isolamento bucal desta espécie não é achado comum, tendo sido observada previamente em paciente com estomatite protética (Marcos-Arias et al., 2009), paciente HIV-positivo (Sánchez-Vargas et al., 2005) e dorso da língua (Miranda et al., 2009). Estudo anterior demonstrou que pacientes com EA possuem níveis elevados de anticorpos IgA para *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA IgA) comparados com grupo controle e pacientes com artrite reumatóide, sugerindo tais anticorpos poderiam servir de marcadores para a espondilite anquilosante (Hoffman et al., 2003). No presente estudo foi isolada uma cepa de *S. cerevisiae* no grupo Convencional, contudo devido à baixa prevalência desta espécie não é possível avaliar esta correlação.

Embora não seja muito comum na microbiota bucal de pacientes saudáveis, dois isolados de *Cryptococcus neoformans* foram identificados no grupo controle T e um isolado no grupo Convencional. Estudo de Randhawa e Paliwal et al. (1977) sugeriu que *C. neoformans* pode ocorrer como microrganismo transitório na orofaringe de indivíduos saudáveis, em baixa prevalência (1/820, 0,001%)

Neste estudo não foi verificada diferença significativa entre a proporção de indivíduos positivos para leveduras nos grupos de estudo e controles. Estudos anteriores com outros grupos de estudo e indivíduos controle relataram ausência de diferenças quantitativas em relação a estes microrganismos (Jacksons et al., 1999; Jacksons et al., 2000; Smith et al., 2001; Smith et al., 2003; Back-Brito, 2006; Querido, 2006).

Por outro lado, observou-se diferença significativa entre as contagens de estafilococos dos grupos-teste e respectivos controles. Estudos anteriores não detectaram esta diferença estudando pacientes HIV-positivos (Back-Brito et al., 2006) e com tuberculose (Querido et al., 2006). Para ambos os grupos o isolado que apresentou maior prevalência nos grupos foi *Staphylococcus epidermidis* e seguido de *Staphylococcus aureus*. Em pacientes com doenças reumáticas, a presença do estado de portador de *S. aureus* em mucosa bucal e nasal foi demonstrada em pacientes com artrite reumatóide em uso de anti-TNF e metotrexato (MTX) (Bassetti et al., 2005). Da mesma forma, Roos, Ostor (2006) descreveram maior suscetibilidade da infecção por *S. aureus* na região ocular sob terapia anti-TNF.

Schmidt-Westhausen et al. (1991) e Figueiredo (2001), consideram enterobactérias/pseudomonas como sendo transitórios na cavidade bucal e relacionam o aumento de seus níveis como um desequilíbrio da microbiota residente. Em nosso estudo, verifica-se que não houve diferença significativa da prevalência destes microrganismos

na boca. Porém, diferenças quanto às espécies mais frequentemente encontradas nos grupos foram observadas. A maior variabilidade de espécies presente no grupo tratamento Convencional pode sugerir que este tratamento tenha mais efeito sobre o equilíbrio da microbiota resistente em relação ao anti-TNF.

Enquanto nos grupos controle, *Enterobacter cloacae* foi mais prevalente, no grupo anti-TNF houve maior isolamento de *Serratia marcescens* (seguido de *Klebsiella oxytoca*) e no grupo Convencional (*Klebsiella oxytoca* seguido de *Serratia marcescens*). Estes dados chamam atenção e sugerem que estudos mais aprofundados sobre o possível papel da cavidade bucal como reservatório de microrganismos “trigger” para EA.

Com efeito, estudos anteriores sugeriram que microrganismos do gênero *Klebsiella*, em particular *K. pneumoniae*, tenham papel vital na iniciação e perpetuação da doença de Crohn e EA pelo mecanismo de mimetismo molecular (Rashid e Ebringer, 2007; Shamji et al., 2008). Esta evidência se baseia na presença de níveis elevados de anticorpos contra a bactéria total ou preparações de *Klebsiella* e também de anticorpos contra colágeno tipos I, III, IV e V em pacientes com EA (Ebringer et al., 2007). Mais recentemente, o papel dos *tool-like receptors* (TLRs) dentro do binômio antígeno microbiano e HLA-B27 tem sido discutido (Pöllänen et al., 2009). Estes autores sugerem que mais do que qualquer patógeno específico, padrões moleculares associados aos patógenos devem ser considerados. Assim, investigações sobre *Klebsiella oxytoca* e *Serratia marcescens* dentro deste contexto podem gerar resultados interessantes.

Por outro lado, nossos resultados de prevalência não concordam com estudos anteriores em que o número de enterobactérias na cavidade bucal de indivíduos com alguma doença sistêmica foi significativamente maior do que em indivíduos saudáveis (Samaranayake et al., 1986; Jobbins et al., 1992). Hägg et al. (2004) relataram aumento

significativo da prevalência de enterobactérias após a inserção do aparelho ortodôntico fixo nos pacientes avaliados. Back-Brito (2006) observou que enterobactérias e pseudomonas foram identificadas na cavidade bucal de 77,7% do grupo HIV e em 40% nos sítios periodontais e o grupo controle apresentou menor frequência. Figueiredo (2001) obteve 37,8% dos indivíduos HIV-positivos e 34,4% no grupo controle. Bacilos entéricos e *Pseudomonas* spp. também têm sido isolados da microbiota subgingival e implicados como patógenos em alguns casos de periodontite refratária e em formas agravadas de doença periodontal destrutiva em pacientes com AIDS (Rams et al., 1991). *Pseudomonas* spp. são também considerados marcadores para a ocorrência de doença periodontal (Ledder et al., 2007). A partir de sítios bucais infectados, estes microrganismos podem atingir a corrente sanguínea e induzir septicemia em pacientes debilitados (Santos, 2001).

A análise dos subgrupos em terapia anti-TNF demonstrou que algumas condições (Idade < 45 anos, terapia com anti-TNF infliximabe e terapia anti-TNF por mais de um ano) eram relacionadas com aumento de contagens de estafilococos. Já as variáveis gênero, tempo de doença, HLAB27, VHS e terapia (mono ou combinada) foram sempre correlacionadas com contagens mais elevadas em relação ao controle, independente das subdivisões. Quando da análise dos subgrupos sob terapia convencional, verificou-se que as contagens de *Staphylococcus* spp. encontraram-se significativamente mais elevadas nas condições: sexo feminino, HLAB27 negativo e tratamento com AINH. As variáveis idade, tempo de doença, VHS e PCR foram sempre correlacionadas com contagens mais elevadas em relação ao controle, independente das subdivisões. Contudo, acreditamos que estas análises devem ser avaliadas com cautela, já que o número de indivíduos dentro de cada subgrupo é baixo, o que pode influenciar sobremaneira a significância estatística dos resultados. Contudo, considerando-se que não existem muitos estudos na literatura em relação ao assunto, acreditamos que esta

análise seja válida, não com objetivo de extrapolação do resultado para população, mas com objetivo de melhor descrição da população estudada.

A escolha do melhor antimicrobiano deve levar em consideração o microrganismo, aspectos epidemiológicos, tratamento antifúngico anterior, severidade da infecção, o paciente, a habilidade de uma droga alcançar níveis no local da infecção, a habilidade de identificar e controlar o local da infecção, a velocidade da resposta clínica, as consequências do retorno da infecção, segurança e toxicidade da droga, interações entre fármacos e resistência antimicrobiana (Lass-Flörl et al., 2010).

Poucos são os estudos sobre susceptibilidade aos antifúngicos com amostras bucais e não foi encontrado nenhum estudo com suscetibilidade aos antifúngicos de isolados bucais de paciente com EA. Neste estudo, observou-se que todas as amostras avaliadas foram sensíveis ao cetoconazol e ao fluconazol. Para anfotericina B dois isolados do grupo anti-TNF (2,8%) foram classificados como resistentes. Para a 5-fluorocitosina foram classificadas intermediárias cinco (10,8%) das leveduras isoladas do grupo Convencional e três (6%) isolados do grupo controle/anti-TNF. A baixa prevalência de cepas resistentes aos antifúngicos é similar aos resultados previamente encontrados na literatura. Koga-Ito et al. (2004) relataram que todos os isolados bucais provenientes de pacientes com periodontite crônica foram susceptíveis a anfotericina B e ao fluconazol, mas não ao cetoconazol. No mesmo estudo, somente um isolado de *C. albicans* do grupo de periodontite foi resistente a 5-fluorocitosina. Rautemma et al. (2008) também relataram que maioria dos isolados de *Candida albicans* foram sensíveis à anfotericina B.

Furletti (2006) pesquisando a susceptibilidade aos antifúngicos para *Candida* spp. em pacientes com doença periodontal encontrou valores de CIM₅₀ e CIM₉₀ dos antifúngicos azólicos para amostras de *C. albicans* inferiores aos encontrados para as demais espécies, já para anfotericina B, os valores de CIM₅₀ e CIM₉₀ não foram diferentes entre *C. albicans* e as demais espécies. Batista et al. (2007) estudando isolados de pacientes portadores de próteses totais, observou uma boa atividade antifúngica da anfotericina B equivalente à CIM e 0,03 a 0,15 µg/ml para a maioria dos isolados estudadas. Observou também excelentes resultados para a ação fungicida de tal modo que as concentrações fungicidas mínimas (CFMs) alcançados pela anfotericina B no ser humano são cerca de 2,0 µg/ml, valor muito superior ao obtido nesta pesquisa. Diferentes autores sugerem que CIM ≤ 1,0 µg/ml são compatíveis com os níveis séricos de anfotericina B. No presente estudo encontramos para todos os grupos CIM₅₀ e CIM₉₀ ≤ 1,0 µg/ml, conforme tabela 20.

Mais recentemente, de Araújo Navas (2009) relatou em seu estudo que os testes de sensibilidade aos antifúngicos mostraram que no grupo de pacientes portadores de hanseníase houve apenas uma cepa resistente à anfotericina B, enquanto que as demais cepas testadas foram sensíveis a todos os antifúngicos testados. Szabó et al. (2009) identificaram 6 isolados clínicos de *C. parapsilosis*, 3 de *C. orthopsilosis* e 4 de *C. metapsilosis*, os quais foram submetidos a teste de sensibilidade a anfotericina B, fluconazol, voriconazol, posaconazol e 5-fluorocitosina, de acordo com a metodologia preconizada pelo CLSI. Anfotericina B foi fungicida contra todas as cepas clínicas. 5-fluorocitosina, fluconazol, voriconazol e posaconazol mostraram-se fungistáticas contra as três espécies, porém com MICs diferentes. Silva (2009) relataram que dos 175 isolados coletados em um hospital universitário de Portugal, *C. parapsilosis* correspondeu a 91,4%, *C. orthopsilosis* a 2,3%, *C. metapsilosis* a 2,9% e 6 isolados a outras espécies. As espécies

estudadas foram consideradas suscetíveis ao fluconazol, voriconazol, posaconazol, anfotericina B, caspofungina e anidulafungina, com exceção de *C. parapsilosis*, a qual não foi suscetível a caspofungina (38%) e a anidulafungina (29%).

Quanto aos testes de sensibilidade aos antibióticos de cepas de estafilococos e enterobactérias/pseudomonas, a metodologia do teste de sensibilidade antimicrobiana por diluição em ágar é uma técnica bem estabelecida, seguindo a Norma M23 - CLSI (2003).

A seleção dos fármacos a serem testados baseou-se na importância destes dentro das prescrições odontológicas. O grupo das penicilinas permanece como antibióticos de primeira escolha em infecção bacteriana aguda de origem dental (Andrade, 2001). Adicionalmente, o isolamento de bactérias estritamente anaeróbias neste tipo de infecção resultou no aumento do uso de metronidazol em Odontologia, sendo que sua indicação via oral pode aumentar o efeito do tratamento mecânico em muitos casos de periodontite (Loesche et al., 1992; Van Winkelhoff, 1996; Maestre Vera, 2004). A azitromicina, cefalexina ou clindamicina podem substituir a penicilina na terapia profilática em pacientes alérgicos (Wannmacher; Ferreira, 1999). A espiramicina é ativa contra microrganismos Gram-positivos associados à cárie dentária e outros relacionados com gengivites e periodontites crônicas (Andremont et al., 1991). A ciprofloxacina é ativa contra estafilococos meticilina-resistentes e é uma alternativa na terapêutica da endocardite estafilocócica quando associada à rifampicina (Tavares, 1996).

Poucos são os estudos que avaliaram a sensibilidade aos antimicrobianos de cepas bucais. Porém, alguns autores têm salientado a importância da presença de microrganismos resistentes aos antimicrobianos na boca, inclusive de *S. aureus* meticilina resistentes (MRSA) (Smith et al., 2003; Carvalho et al., 2009).

Os resultados obtidos para suscetibilidade de isolados de estafilococos mostraram baixo percentual de isolados resistentes à amoxicilina (5%), doxiciclina (6%), ciprofloxacina (1%) e tetraciclina (4%). Número mais elevado foi observado para clindamicina (11%) e eritromicina (10%) no grupo anti-TNF. Porém, chama atenção neste grupo o número elevado de cepas resistentes à ampicilina (28/98, 28,57%). No grupo controle T somente um isolado foi resistente à amoxicilina. No grupo convencional, foram observados isolados resistentes à amoxicilina (3,5%), doxiciclina (7,8%), ciprofloxacina (2%), clindamicina (3,5%), tetraciclina (6%), ampicilina (2,6%), norfloxacina (0,8%) e eritromicina (6,1%). No grupo controle C, foram observados isolados resistentes à amoxicilina (2,1%), doxiciclina (1%), clindamicina (2,1%), tetraciclina (1%) e ampicilina (1%). Nenhum dos isolados avaliados apresentou resistência à espiramicina. Carvalho et al. (2009) verificaram que 100% dos isolados de estafilococos isolados da saliva de profissionais saudáveis de um hospital eram resistentes à oxacilina e penicilina. Também foram observados isolados resistentes à gentamicina (7,1%), eritromicina (92%), gentamicina (7,1%). Este estudo relata que 57,1% dos isolados foram resistentes à clindamicina, percentual superior ao observado no presente estudo para todos os grupos (grupo anti-TNF=11%; grupo convencional=3,5% e grupo controle C=2,1%).

Em contrapartida, observou-se elevado percentual de resistência dos isolados de enterobactérias e pseudomonas aos antibióticos avaliados, exceto para ciprofloxacina e norfloxacina. Santos e Jorge (2000) relataram que 82,6% das cepas de enterobactérias e pseudomonas da cavidade bucal de indivíduos controle que avaliaram foram resistentes à espiramicina. Neste estudo, 100% das cepas foi resistente a este fármaco.

Este é o primeiro estudo abrangente sobre a microbiota bucal de pacientes com EA. Foram detectadas diferenças significativas na contagem de estafilococos. Além disso, diferenças nas prevalências das

espécies de enterobactérias/pseudomonas foram observadas, o que merece ser foco de estudos mais aprofundados. Elevado número de isolados de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae foram resistentes aos antibióticos avaliados, com exceção dos fármacos ciprofloxacina e norfloxacina. Outrossim, foram também observados isolados de *Staphylococcus* spp. resistentes à amoxicilina, ciprofloxacina, doxiciclina e tetraciclina. Outro aspecto que chama atenção são os altos valores de CPO-D médio observados nos grupos EA, o que chama atenção para a necessidade de medidas odontológicas preventivas intensivas nesta população. Estes resultados reforçam a necessidade de mais estudos na área. Estudos longitudinais e abrangendo maior número de pacientes serão de grande valia para complementação do trabalho.

7 CONCLUSÃO

De acordo com o estudo realizado, podemos concluir que:

- a) Os níveis bucais de *Staphylococcus* spp. foram significativamente mais elevados em pacientes com EA em relação aos controles independentemente do tratamento usado. No entanto, não houve diferença significativa nos níveis bucais de leveduras e enterobactérias entre os grupos;
- b) Não houve diferença significativa na proporção de indivíduos positivos para leveduras, estafilococos e enterobactérias/pseudomonas nos grupos anti-TNF e convencional em relação aos respectivos controles;
- c) *Candida albicans* e *Staphylococcus epidermidis* foram as espécies mais prevalentes em todos os grupos de estudo. Houve maior frequência de *Serratia marcescens* no grupo anti-TNF e *Klebsiella oxytoca* no grupo Convencional enquanto nos grupos controles C e T foi *Enterobacter cloacae*;
- d) Os isolados dos grupos avaliados foram sensíveis ao cetoconazol e ao fluconazol. Dois isolados (2,8%) do grupo anti-TNF foram resistentes à anfotericina B. Para a 5-fluorocitosina, cinco isolados (10,8%) do grupo Convencional e três (6%) do grupo controle T foram classificados como intermediárias. Da mesma forma

observou-se baixa porcentagem de resistência à amoxicilina, ciprofloxacina, doxiciclina e tetraciclina dos isolados de *Staphylococcus* spp. Em contrapartida, observou-se elevado percentual de resistência dos isolados de enterobactérias e pseudomonas aos antibióticos avaliados, exceto para ciprofloxacina e norfloxacina.

REFERÊNCIAS

Abraham CM, Al-Hashimi I, Haghghat N. Evaluation of the levels of oral *Candida* in patients with Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jul;86(1):65-8.

Al-Abeid HM, Abu-Elteen KH, Elkarmi AZ, Hamad MA. Isolation and characterization of *Candida* spp. in Jordanian cancer patients: prevalence, pathogenic determinants, and antifungal sensitivity. *Jpn J Infect Dis.* 2004; 57(6): 279-84.

Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005 Aug 1;41 Suppl 3:S189-93.

Andremont A, Trancrède C, Desnottes JF. Effect of oral spiramycin on the faecal and oral bacteria in human volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Mar;27(3):355-60.

Andrade ED. *Terapêutica Medicamentosa em Odontologia.* São Paulo: Ed. Artes Médicas; 2001.

Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 60 (11): 3257-62;

Appel H, Sieper J. Spondyloarthritis at the crossroads of imaging, pathology, and structural damage in the era of biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Oct;10(5):356-63. Review.

* Baseado em:

International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical journals: Sample References [homepage na Internet]. Bethesda: US NLM; c2003 [disponibilidade em 2008 ago; citado em 25 ago.] Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

Arnold TM, Sears CR, Hage CA. Invasive fungal infections in the era of biologics. *Clin Chest Med*. 2009 Jun;30(2):279-86.

Back-Brito GN, Koga-Ito CY. Presença de *Candida*, *Staphylococcus*, Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae na cavidade bucal de pacientes HIV positivos [dissertação]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos (SP): UNESP – Univ Estadual Paulista; 2006.

Back-Brito GN, Mota AJ, Vasconcellos TC, Querido SM, Jorge AO, Reis AS, et al. Frequency of *Candida* spp. in the oral cavity of Brazilian HIV-positive patients and correlation with CD4 cell counts and viral load. *Mycopathologia*. 2009 Feb;167(2):81-7.

Baena-Monroy T, Moreno-Maldonado V, Franco-Martínez F, Aldape-Barrios B, Quindós G, Sánchez-Vargas LO. *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus mutans* colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10 (Suppl) 1:E27-39.

Bamford CV, d’Mello A, Nobbs AH, Dutton LC, Vickerman MM, Jenkinson HF. *Streptococcus gordonii* modulates *Candida albicans* biofilm formation through intergeneric communication. *Infect Immun*. 2009 Sep;77(9): 3696-704.

Barkhuizen A, Steinfeld S, Robbins J, West C, Coombs J, Zwillich S. Celecoxib is efficacious⁸ and well tolerated in treating signs and symptoms of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006 Sep;33(9):1805-12.

Batista JM, Birman EG, Cury AE. Suscetibilidade a antifúngicos de cepas de *Candida albicans* isoladas de pacientes com estomatite protética. *rev Odontol Univ São Paulo*. 2007. 13(4): 1-12.

Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC Turck M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method, *Am J Clin Pathol*. 1966 Apr; 45(4):493–96.

Belazi M, Velegraki A, Fleva A, Gidarakou I, Papanauum L, Baka D, et al. candidal overgrowth in diabetic patients: potential predisposing factors. *Mycoses*. 2005;48(3):192-6.

Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, et al. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiol Immun*. 2004;19(6):347-51.

Bernal S, Martin Mazuelos E, Chávez M, Coronilla J, Valverde A. Evaluation of the new *Api Candida* system for identification of the most clinically important yeast species. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1998 Nov; 32(3):217-21.

Boff E, Lopes PGM, Spader T, Scheid LA, Loreto E, Dal Forno NF et al. Reavaliação da suscetibilidade de *Candida* a anfotericina B: estudo comparativo com isolados de três hospitais do estado do Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Tropical*. 2008 Jan-Fev;41(1):36-40.

Boland JM, Chung HH, Robberts FJ, Wilson WR, Steckelberg JM, Baddour LM, et al. Fungal prosthetic valve endocarditis: Mayo Clinic experience with a clinicopathological analysis. *Mycoses*. 2010 Apr 6. [Epub ahead of print]

Brandt J, Sieper J, Braun J. Treatment of ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis with TNF alpha-antagonists. *Z Rheumatol*. 2003 Jun;62(3):218-27.

Braun J, Baraliakos X, Brandt J et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology*. 2005 May;44(5):670-76.

Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S, van der Heijde D. ASAS Working Group. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Mar;65(3):316-20.

Brooks GF, Butel JS, Morse AS. Bastonetes Gram-negativos entéricos (Enterobacteriaceae) . In _ . Microbiologia médica. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000 .Cap.16p. 175 -84.

Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? Rheumatology. 1999; 38: 878-82.

Calin A. Ankylosing Spondylitis. Medicine. 2006;34(10):396-400.

Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, Tinazzi I, Volpe A, Biasi D. Anti-TNFalpha blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. Joint Bone Spine. 2009;76(4):333-42.

Carvalho MJ, Pimenta FC, Hayashida M, Gir E, Silva AM, Barbosa CP et al. Prevalence of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S. aureus* in the saliva of health professionals. Clinics. 2009;64(4):295-302.

Chen SCA, Marriott D, Playford EG, Nguyen Q, Ellis D, Meyer W et al. Candidaemia with uncommon *Candida* species: predisposing factors, outcome, antifungal susceptibility, and implications for management. Clin Microbial Infect. 2009;15:662-9.

Chopra T, Bhargava A, Kumar S, Chopra A, Dhar S, Afonso L, et al. Candida kefyr endocarditis in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Am J Med Sci. 2010 Feb;339(2):188-9.

CLSI /NCCLS (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved Standard, Sixth edition. NCCLS document M7-A6, NCCLS, 2003.

Cowling P, Ebringer R, Cawdell D, Ishii M, Ebringer A. C-reactive protein, ESR, and klebsiella in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 1980 Feb;39(1):45-9.

Cruz BA, Reinehr-Reissman L, Wex P, Filho AC. Associação de espondilite anquilosante e aspergiloma: relato de dois casos. Rev Bras Reumatol. 1997;37(5):297-01.

Cunha MLRS, Sinzato YK, Silveira LVA. Comparison of Methods for the identification of coagulase-negative staphylococci. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99(8):860-85.

Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. The Cochrane review of physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. J Rheumatol. 2005 Oct;32(10):1899-906.

Dählen G. Microbiological diagnostics in oral diseases. Acta Odontol Scand. 2006; 64:164-8.

Dahlén G. Role of suspected periodontopathogens in microbiological monitoring of periodontitis. Adv Dent Res. 1993 Aug;7(2):163-74.

Dahlén G, Wikström M. Occurrence of enteric rods, staphylococci and Candida in subgingival samples. Oral Microbiol Immunol. 1995;10(1):42-6.

Darwazeh AMG, Al-Dosari A, Al-Bagieh NH. Oral Candida and nasal Aspergillus flora in a group of Saudi healthy dentate subjects. Int Dent J. 2002;52(4):273-7.

de Araújo Navas EA, Inocêncio AC, Almeida JD, Back-Brito GN, Mota AJ, Jorge AO, et al. Oral distribution of Candida species and presence of oral lesions in Brazilian leprosy patients under multidrug therapy. J Oral Pathol Med. 2009;38(10):764-7.

De Keyser F, Van den Bosch F, Mielants H. Anti-TNF-alpha therapy in ankylosing spondylitis. Cytokine. 2006;33(5):294-98.

Dongari-Bagtzoglou A, Dwivedi P, Ioannidou E, Shaqman M, Hull D, Burleson J. Oral Candida infection and colonization in solid organ transplant recipients. Oral Microbiol Immunol. 2009 Jun;24(3):249-54.

Donnelly SM, Sullivan DJ, Shanley DB, Coleman DC. Phylogenetic analysis and rapid identification of *Candida dubliniensis* based on analysis of ACT1 intron and exon sequences. *Microbiology*. 1999;145(8):1871-82.

Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, Huitfeldt B, Juhlin R, Veys E et al. Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*. 1995 May;38(5):618-27.

Dreizen S, Keating MJ, Beran M. Orofacial fungal infections. Nine pathogens that may invade during chemotherapy. *Postgrad Med*. 1992;91(5):349-50, 353-4, 357-60.

Ebringer A, Rashid T, Tiwana H, Wilson C. A possible link between Crohn's disease and ankylosing spondylitis via *Klebsiella* infections. *Clin Rheumatol*. 2007 Mar;26(3):289-97.

Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *Med Microbiol*. 2000 Apr;49(4):305-11.

Edwards JC, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: the transformation of HLA-B27. *Immunol Today*. 2000 Jun;21(6):256-60.

Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):685-702.

Fabiano TLT, Ávila BHP, Dias CC, Maluta RP, Ávila FA. Genetic similarity between *Staphylococcus* sp isolated from human and hospital settings, and susceptibility to different antimicrobials. 2008;39:652-57.

Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended-spectrum β -lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect*. 2009 Dec;73(4):345-54.

Figueiredo RLQ. Estudo microbiológico da prevalência de enterobactérias na cavidade bucal de pacientes HIV positivos e sua relação com gênero *Candida*. J Bras Clin Estet Odontol. 2001;5(26):111-5.

Flynn MJ, Slots J. Beta – hemolytic streptococci in advanced periodontitis. Oral Microbiol Immunol. 1993 Oct;8(5):295-7.

Fox RI, Tornwall J, Maruyama T, Stern M. Evolving concepts of diagnosis, pathogenesis, and therapy of Sjogrens syndrome. Curr Opin Rheumatol. 1998 Sep;10(5):446-56.

Freeston J, Barkham N, Hensor E, Emery P, Fraser A.. Ankylosing spondylitis, HLA-B27 positivity and the need for biologic therapies. Joint Bone Spine. 2007 Mar;74(2):140-3.

Furlett VF. Suscetibilidade de isolados orais de *Candida* spp. provenientes de pacientes com doença periodontal aos antifúngicos azólicos e anfotericina B. (dissertação) Universidade Estadual de Campinas, 2006.

Garcia-Cortés, Medina-Solis CE, Loyola-Rodriguez JP, Mejía-Cruz JA, Medina-Cerda E, Patiño-Marin N, et al. Dental caries experience, prevalence and severity in mexican adolescents and young adults. Rev Salud Publica. 2009; 11(1):82-91.

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.

Granfors K. Host-microbe interaction in HLA-B27-associated diseases. Ann Med. 1997;29(2):153-7.

Gratacós J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmartí R, Roqué M, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. Arthritis Rheum. 1999 Nov;42(11):2319-24.

Grimoud AM, Marty N, Bocquet H, Andrieu S, Lodter JP, Chabanon G. Colonization of the oral cavity by *Candida* species: risk factors in long-term geriatric care. *J Oral Sci.* 2003;45(1):51-5.

Hägg, U, Kaveewatcharanont P, Samaranayake YH, Samaranayake LP. The effect of fixed orthodontic appliances on the oral carriage of *Candida* species and Enterobacteriaceae. *Eur J Orthod.* 2004;26(6):623-9.

Hazen KC. New and emerging yeast pathogens. *Clin Microbiol Rev.* 1995;8(4):462-78.

Hazza'a AM, Darwazeh AM, Museedi OS. Oral *Candida* flora in a group of Jordanian patients with beta-thalassemia major. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(2):252-6.

Helenius LM, Meurman JH, Helenius I, Kari K, Hietanen J, Suuronen R et al. Oral and salivary parameters in patients with rheumatic diseases. *Acta Odontol Scand.* 2005;63(5):284-93.

Helenius LM, Tervahartiala P, Helenius I, Al-Sukhun J, Kivisaari L, Suuronen R et al. Clinical and radiographic and MRI findings of the temporomandibular joint in patients with different rheumatic diseases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(11):983-9.

Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögrens syndrome: Prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989;68(3):324-9.

Hibino K, Wong RW, Hägg U, Samaranayake LP. The effects of orthodontic appliances on *Candida* in the human mouth. *Int J Paediatr Dent.* 2009;19(5):301-8.

Hoban DJ, Bouchillon SK, Hawser SP, Badal RE. Trends in the frequency of multiple drug-resistant Enterobacteriaceae and their susceptibility to ertapenem, imipenem, and other antimicrobial agents: data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends 2002 to 2007. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66(1):78-86.

Hoffman IE, Demetter P, Peeters M, De Vos M, Mielants H, Veys EM, et al. Anti-saccharomyces cerevisiae IgA antibodies are raised in ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 May;62(5):455-9.

Inman RD. Mechanisms of disease: infection and spondyloarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 Mar;2(3):163-9.

Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*. 2008 Nov;58(11):3402-12.

Iwase M, Slots J, Berthold P, Taichman NS. Leukocidal activity of staphylococci isolated from human periodontal lesions. *Oral Microbiol Immunol*. 1990 Aug;5(4):233-6.

Jabra-Rizk MA, Falkler WA Jr, Merz WG, Baqui AA, Kelley JI, Meiller TF. Retrospective identification and characterization of *Candida dubliniensis* isolates among *Candida albicans* clinical laboratory isolates from human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected individuals. *J Clin Microbiol*. 2000;38(6):2423-6.

Jackson MS, Bagg J, Gupta MN, Sturrock RD. Oral carriage of staphylococci in patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 1999;38(6):572-5.

Jackson MS, Bagg J, Kennedy H, Michie J. Staphylococci in the oral flora of healthy children and those receiving treatment for malignant disease. *Microbial Ecol Health Dis*. 2000 Sep; 12(1):60-4.

Janeway JrCA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. Auto Imunidade e Transplante. In: *Imunobiologia: o sistema Imune na saúde e na doença*. 5.ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 527-578.

Jobbins J, Bagg J, Parsons K, Finlay I, Addy M, Newcombe RG. Oral carriage of yeasts, coliforms and staphylococci in patients with advanced malignant disease. *J Oral Pathol Med*. 1992 Aug;21(7):305-8.

Jones DJ, Munro C. Oral Care and the risk of bloodstream infections in mechanically ventilated adults: A review. *Intensive Crit Care Nurs*. 2008 June;24(3):152-61.

Jorge AOC, Martins CAP, Koga-Ito CY, Oliveira LD, Junqueira JC, Rego MA et al. *Princípios de Microbiologia e Imunologia*. São Paulo: Santos; 2006. p 219-235.

Jorge AOC, Santos SSF. Sensibilidade "in vitro" de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae isoladas da cavidade bucal humana a espiramicina, metronidazol e tetraciclina. *Revista Biociências (Taubaté)*, 2000;6:7-9.

Jorgensen JH. Who defines resistance? The clinical and economic impact of antimicrobial susceptibility testing breakpoints. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004 Apr;15(2):105-8.

Kapasi K, Chui B, Inman RD. HLA-B27/microbial mimicry: an in vivo analysis. *Immunology*. 1992 Nov;77(3):456-61.

Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 Jun 18;136(12):896-907.

Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CWI, Franklin C, Sheffield UK. A comparison of intraoral *Candida* carriage in Sjögren's syndrome patients with healthy xerostomic controls. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod*. 1998;85(2):162-67.

Kobak S, Kobak AC, Kabasakal Y, Doganavsargil E. Sjögren's syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 Feb;26(2):173-5.

Koga-Ito CY, Paiva Martins CA, Loberto JC, dos Santos SS, Jorge AO. In vitro antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolates from patients with chronic periodontitis and from control patients. *Braz Oral Res*. 2004; 18(1):80-4.

Koneman E. W. The Gram – positive cocci: *Staphylococcus* and related organisms. In: *Color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott, 1997, p. 539-576.

Koneman EW, Winn WC, Allen SD, Janda WM, Procop GW, Schreckenberger PC. *Diagnóstico Microbiológico. Texto e atlas colorido*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 1565p.

Krasse B. Biological factors as indicators of future caries. *Int Dent J*. 1988 Dec;38(4):219-25.

Lacaz CS. Leveduras de interesse médico. In: ____. *Tratado de micologia médica* 9.ed. São Paulo: Sarvier , 2002. Cap 6, p.123-54.

López de Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Immunol Lett*. 2007 Jan 15;108(1):27-33.

Lass-Flörl C, Perkhofer S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses*. 2010 Jan;53(1):1-11.

Laupland KB, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assessment. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(3): 532-7.

Ledder RG, Gilbert P, Huws Sa, Aarons L, Ashley MP, Hull PS, et al. Molecular analysis of the subgingival microbiota in health and disease. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Jan.; 73(2):516-23.

Lee D, Howlett J, Pratten J, Mordan, Mc Donald A, Wilson M, et al. Susceptibility of MRSA biofilms to denture-cleansing agents. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 291(2):241-6.

Loesche WJ, Giordano JR, Hujoel P, Schwarcz J, Smith BA. Metronidazole in periodontitis: reduced need for surgery. *J Clin Periodontol*. 1992 Feb;19(2):103-12.

Lund RG, da Silva Nascente P, Etges A, Ribeiro GA, Rosalen PL, Del Pino FA. Occurrence, Isolation and differentiation of *Candida* spp. and prevalence of variables associated to chronic atrophic candidiasis. *Mycoses*. 2009 Mar; 7

Mac Farlane TW, Mason DK. Changes in the oral flora in Sjögren s syndrome. *J Clin Pathol*. 1974;27(5):416-19.

MacGowan AP, Wise R. Establishing MIC breakpoints and the interpretation of in vitro susceptibility tests. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Jul;48 Suppl 1:17-28.

Maestre Vera JR. Opciones terapéuticas em la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2004;9:19-31.

Maestre Vera JR, Gómez-Lus Centelles ML. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007 Jan 1;12(1):E44-52.

Mähnß B, Stehr F, Schäfer W, Neuber K. Comparison of standard phenotypic assays with a PCR method to discriminate *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Mycoses*. 2005 Jan;48(1):55-61.

Marcos-Arias C, Vicente JL, Sahand IH, Eguia A, De-Juan A, Madariaga L, Aguirre JM, Eraso E, Quindós G. Isolation of *Candida dubliniensis* in denture stomatitis. *Arch Oral Biol*. 2009 Feb;54(2):127-31.

Marsou R, Bes M, Boudouma M, Brun Y, Meugnier H, Freney J, et al. Distribution of *Staphylococcus sciuri* subspecies among human clinical specimens, and profile of antibiotic resistance. *Res Microbiol*. 1999;150(8):531-44.

Martins CAP. Presença de microrganismos dos gêneros *Staphylococcus* e *Candida* na cavidade bucal humana [dissertação]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos (SP): UNESP - Univ Estadual Paulista; 2001.

Meatherall BL, Gregson D, Ross T, Pitout JDD, Laupland KB. Incidence, risk factors, and outcomes of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *The Am J of Medicine*. 2009;122(9):866-873.

Meyer U, Kleinheinz J, Gaubitz M, Schulz M, Weingart D, Joos U. Oral Manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Mund Kiefer Gesichtschir*. 1997 Mar;1(2):90-4.

Miranda TT, Vianna CR, Rodrigues L, Monteiro AS, Rosa CA, Corrêa A Jr. Diversity and frequency of yeasts from the dorsum of the tongue and necrotic root canals associated with primary apical periodontitis. *Int Endod J*. 2009 Sep;42(9):839-44.

Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ: Prevalence of vertebral compression fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology*. 2000 Jan;39(1):85-9.

Montacer Kchir M, Mehdi Ghannouchi M, Hamdi W, Azzouz D, Kochbati S, Saadellaoui K, et al. Impact of the ankylosing spondylitis on the professional activity. *Joint Bone Spine*. 2009 Jul; 76(4): 378-82.

Mundwiler ML, Mei L, Landers CJ, Reveille JD, Targan S, Weisman MH. Inflammatory bowel disease serologies in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(6):R177.

Murray PR. Enterobacteriaceae In : __. *Microbiologia médica* 3 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan;2000. Cap.29; p .193-203 .

NCCLS. Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica das leveduras: norma aprovada – 2ed. NCCLS document M27-A2 [ISBN 1- 56238 – 469 – 4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 Estados Unidos, 2002).

Nittayananta W, Chanowanna N, Jealae S, Nauntofte B, Stoltze K. Hyposalivation, xerostomia and oral health status of HIV-infected subjects in Thailand before HAART era. *J Oral Pathol Med.* 2010 Jan;39(1):28-34.

Olczak-Kowalczyk D, Pawloska J, Cukrowska B, Kluge P, Witkowska-Vogt E, Dzierzanowska-Fangrat K, et al. Local presence of cytomegalovirus and *Candida* species vs oral lesions in liver and kidney transplant recipients. *Ann Transplant.* 2008;13(4):28-33.

Oliveira LF, Jorge AOC, Santos SSF. In vitro minocycline activity on superinfecting microorganisms isolated from chronic periodontitis patients. *Braz Oral Res.* 2006;20(3):202-6.

Oplustil CP. *Procedimentos básicos em microbiologia clínica.* São Paulo: Sarvier, 2000.

Ohara-Nemoto Y, Haraga H, Kimura S, Nemoto TK. Occurrence of staphylococci in the oral cavities of healthy adults and nasal-oral trafficking of the bacteria. *J Med Microbiol.* 2008; 57:95-9.

Ohkusu, K. Cost-effective and rapid presumptive identification of Gram-negative bacilli in routine urine, pus, and stool cultures: evaluation of the use of CHROMagar orientation medium in conjunction with simple biochemical tests. *J Clin Microbiol.* 2000;38(12):4586-92.

Parahitiyawa NB, Jin LJ, Leung WK, Yam WC, Samaranayake LP. Microbiology of odontogenic bacteremia: beyond endocarditis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(1):46-64.

Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(3):134-8.

Pinheiro PG, Salani R, Aguiar ASW, Pereira SLS. Perfil periodontal de indivíduos adultos traqueostomizados com pneumonia nosocomial. *Rev Periodontia.* 2007;17(3):67-72.

Pinto VG. Saúde Bucal Coletiva. 4 ed. São Paulo: Ed. Santos, 2000. Cap. 5, p. 181-6.

Pöllänen R, Sillat T, Pajarinen J, Levón J, Kaivosoja E, Konttinen YT. Microbial antigens mediate HLA-B27 diseases via TLRs. *J Autoimmun.* 2009 May-Jun;32(3-4):172-7.

Qin L, Long X, Li X, Deng M. Bilateral fibrous ankylosis of temporomandibular joint associated with ankylosing spondylitis: a case report. *Joint Bone Spine.* 2006 Oct;73(5):576-8.

Querido SMR. Microrganismos superinfectantes na cavidade bucal de indivíduos submetidos a antibioticoterapia para tratamento de tuberculose pulmonar [tese] São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP - Universidade Estadual Paulista; 2006.

Raffeiner B, Dejaco C, Duftner C, Kullich W, Goldberger C, Vega SC, et al. Between adaptive and innate immunity: TLR4-mediated perforin production by CD28null T-helper cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(6):1412-20.

Rams TE, Andriolo M Jr, Feik D, Abel SN, McGivern TM, Slots J. Microbiological study of HIV-related periodontitis. *J Periodontol.* 1991 Jan;62(1):74-81.

Rams TE, Feik D, Slots J. Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 1990 Feb;5(1):29-32.

Randhawa HS, Paliwal DK. Occurrence and significance of *Cryptococcus neoformans* in the oropharynx and on the skin of a healthy human population. *J Clin Microbiol.* 1977 Oct;6(4):325-7.

Rashid T, Ebringer A. Ankylosing spondylitis is linked to *Klebsiella*--the evidence. *Clin Rheumatol.* 2007 Jun;26(6):858-64.

Rautemaa R, Richardson M, Pfaller MA, Perheentupa J, Saxén H. Activity of amphotericin B, anidulafungin, caspofungin, micafungin, posaconazole, and voriconazole against *Candida albicans* with decreased susceptibility to fluconazole from APECED patients on long-term azole treatment of chronic mucocutaneous candidiasis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008 Oct;62(2):182-5.

Reichart PA. Facial and oral manifestations in leprosy: an evaluation of seventy cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1976; 41:385-99.

Ribeiro PM. Presença de leveduras do gênero *Candida* na cavidade bucal de receptores de transplante cardíaco [dissertação]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP - Univ Estadual Paulista; 2003.

Rybar I, Rozborilova E, Zanova E, Micekova D, Solovic I, Rovensky J. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Bratisl Lek Listy*. 2008;109(4):164-7.

Rynes RI, Volastro PS, Bartholomew LE. Exacerbation of B27 positive spondyloarthropathy by enteric infections. *J Rheumatol*. 1984 Feb;11(1):96-7.

Robbins SL, Cotran RS, *Patologia Estrutural e Funcional*; 2.ed . Rio de Janeiro; Interamericana, 1348 p. 1983.

Roos JC, Ostor AJ. Orbital Cellulitis in a Patient Receiving Infliximab for Ankylosing Spondylitis. *Am J Ophthalmol*. 2006 Apr;141(4):767-9.

Salvana EMT, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: An emerging disease in infliximab-treated patients. *J Infect*. 2007 Dec;55(6):484-7.

Samaranayake LP, MacFarlane TW, Lamey PJ, Ferguson MM. A comparison of oral rinse and imprint sampling techniques for the detection of yeast, coliform and *Staphylococcus aureus* carriage in the oral cavity. *J Oral Pathol*. 1986 Aug;15(7):386-8.

Samaranayake YH, Wu PC, Samaranayake LP, So M, Yuen KY. Adhesion and colonization of *Candida krusei* on host surfaces. J Med Microbiol. 1994;4:250-8.

Samaranayake LP, Fidel PL, Naglik JR, Sweet SP, Teanpaisan R, Coogan MM, et al. Fungal infections associated with HIV infection. Oral Dis. 2002;8(2):151-60.

Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. Scand J Rheumatol. 2000;29(3):160-2.

Sampaio-Barros PD, Azevedo VF, Bonfiglioli R, Campos WR, Carneiro SCS, Carvalho MAP et al. Consenso Brasileiro de Espondiloartropatias: Espondilite Anquilosante e Artrite Psoriásica Diagnóstico e Tratamento – Primeira Revisão. Rev Bras Reumatol. 2007 Jul;47(4):233-42.

Sanchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, et al. Oral *Candida* isolates colonizing or infecting human immunodeficiency virus-infected and healthy persons in Mexico. J Clin Microbiol. 2005; 43(8):4159-62.

Sánchez-Vargas LO, Ortiz-López NG, Villar M, Moragues MD, Aguirre JM, Cashat-Cruz M, et al. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. Rev Iberoam Micol. 2005;22(2):83-92.

Santos SSF. Presença de Enterobacteriaceae e bactérias do gênero *Pseudomonas* na cavidade bucal e bolsa periodontal de pacientes com periodontite crônica [dissertação]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos: UNESP - Univ Estadual Paulista; 2001.

Santos SSF, Jorge AOC. Presença de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae na cavidade bucal humana. Rev Odontol UNESP. 1998 Jul-Dez;27(2):473-84.

Santos SSF, Jorge AOC. Sensibilidade *in vitro* de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae isoladas da cavidade bucal humana a agentes antimicrobianos. Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos. 1999 Jan;2(1):41-5.

Santos SSF, Jorge AOC. Sensibilidade *in vitro* de Enterobacteriaceae e Pseudomonadaceae isoladas da cavidade bucal humana a espiramicina, metronidazol e tetraciclina. Rev Biociênc. 2000;6(1):07-10.

Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. Neurosurg Focus. 2008;24(1):E3.

Schmid DA, Campi P, Pichler WJ. Hypersensitivity reactions to quinolones. Curr Pharm Des. 2006;12(26):3313-26.

Schmidt-Westhausen A, Schiller RA, Pohle HD, Reichart PA. Oral Candida and Enterobacteriaceae in HIV-1 infection: correlation with clinical candidiasis and antimycotic therapy. J Oral Pathol Med. 1991 Nov;20(10):467-72.

Senpuku H, Sogame A, Inoshita E, Tsuha Y, Miyazaki H, Hanada N. Systemic disease in association with microbial species in oral biofilm from elderly requiring care. Gerontology. 2003 Sep-Oct;49(5):301-9.

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Ann Rheum Dis. 2002; 61: 8-18

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68 Suppl 2:ii1-44.

Silva AP, Miranda IM, Lisboa C, Pina-Vaz C, Rodrigues AG. Prevalence, distribution, and antifungal susceptibility profiles of Candida parapsilosis, C. orthopsilosis, and C. metapsilosis in a tertiary care hospital. J of Clinical Microbiology. 2009;47(8):2392-2397.

Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus*. 2008;24(1):E3.

Shinjo SK, Gonçalves R, Gonçalves CR. Medidas de Avaliação Clínica em Pacientes com Espondilite Anquilosante: revisão da literatura. *Rev Bras Reumatol*. 2006 Set-Out;46(5):340-46.

Ship JA, Vissink A, Challacombe SJ. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103 Suppl:S6.e1-14.

Slots J, Rams TE, Listgarten M A. Yeast, enteric rods and pseudomonads in the subgingival flora of severe adult periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1988 Jun;3(2):47-52.

Slots J, Feik D, Rams TE. Prevalence and antimicrobial susceptibility of Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae and *Acinetobacter* in human periodontitis. *Oral Microbiol Immunol*. 1990 Jun;5(3):149-54.

Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of Staphylococcus species in the oral cavity. *J Med Microbiol*. 2001;50(11):940-6.

Smith AJ, Robertson D, Tang MK, Jackson MS, Mackenzie D, Bagg J, et al. Staphylococcus aureus in the oral cavity: a three-year retrospective analysis of clinical laboratory data. *Brit Dent J*. 2003 Dec; 195(12):701-3.

Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Jun;20(3):571-91.

Soysa NS, Ellepola ANB. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: an review. *Oral Dis*. 2005;11:268-73.

Souto R, Andrade AFB, Uzeda M, Colombo APV. Prevalence of "non-oral" pathogenic bacteria in subgingival biofilm of subjects with cronic periodontitis. *Bras J of Microbiology*. 2006;37:208-15.

Sutton PA, Fothergill AM, Rinaldi MG. Clinically significant fungi. Baltimore: William & Wilkins; 1998.

Szabó Z, Szilágyi J, Tavanti A, Kardos G, Rozgonyi F, Bayegan S et al. In vitro efficacy of antifungal agents against *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* as determined by time-kill methodology. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2009;64:283-8.

Ten Cate JM, Klis FM, Pereira-Cenci T, Crielaard W, de Groot PW. Molecular and cellular mechanisms that lead to *Candida* biofilm formation. 2009; 88(2):105-15.

Tarkowski A, Collins LV, Gjertsson I, Hultgren OH, Jonsson IM, Sakiniene E, et al. Model systems: modeling human staphylococcal arthritis and sepsis in the mouse. Trends Microbiol. 2001;9(7):321-6.

Tavares, W. Antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1996. p. 792.

Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. Quintessence Int. 2008; 39(2):52-7.

Thein ZM, Seneviratne CJ, Samaranayake YH, Samaranayake LP. Community lifestyle of *Candida* in Mixed biofilms: a mini review. Mycoses. 2009; 52(6):467-75.

Tiwana H, Walmsley RS, Wilson C, Yiannakou JY, Ciclitira PJ, Wakefield AJ, et al. Characterization of the humoral immune response to *Klebsiella* species in inflammatory bowel disease and ankylosing spondylitis. Br J Rheumatol. 1998;37(5):525-31.

Torres TM, Ciconelli RM. Instrumentos de Avaliação em Espondilite Anquilosante. Rev Bras Reumatol. 2006;46(1):52-9.

Tokajian S, Hashwa F. Incidence of antibiotic resistance in coliforms from drinking water and their identification using the Biolog and the API identification systems. *J Chemother.* 2004;16(1):45-50.

Tosun M, Karkucak M, Capkin E, Cakirbay H, Guler M, Topbas M. Coexisting ankylosing spondylitis and Sjögren's syndrome: a case report. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):478-80.

Trull A, Ebringer A, Panayi G, Ebringer R, James DC. HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol.* 1984;55(1):74-80.

Tsang, CSP; Samaranayake, L.P. Oral yeasts and coliforms in HIV-infected individuals in Hong Kong. *Mycoses.* 2000; 43(7/8):303-8.

Ueno M, Jorge AOC. Cocos Gram-negativos. In: Jorge, AOC. *Princípios de Microbiologia e Imunologia.* São Paulo: Livraria Santos; 2006. Cap.9, p.115-42.

van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.

van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* 1998 Nov;24(4):663-76.

van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M et al.: Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1205-15.

van der Heijde D, Baraf HS, Ramos-Remus C, Calin A, Weaver AL, Schiff M et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Apr;52(4):1205-15.

van der Horst-Bruinsma IE, Crusius JBA. New insights in understanding the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12: 102).

van Winkelhoff AJ, Rams TE, Slots J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. *Periodontol* 2000. 1996 Feb;10:45-78.

Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1756-65.

Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacología clínica para dentistas*. 2 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1999. p.349.

Watamoto T, Samaranayake LP, Jayatilake JAMS, Egusa H, Yatani H, Seneviratne CJ. Effect of filamentation and mode of growth on antifungal susceptibility of *Candida albicans*. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Oct;34(4):333-9.

Webb BC, Thomas CJ, Willcox MD, Harty DW, Knox KW. Candida-associated denture stomatitis. A etiology and management: a review. Part 1. Factors influencing distribution of Candida species in the oral cavity. *Aust Dent J.* 1998;43(1)45-50.

Wunder PR. Doenças Auto-Imunes. In Ferreira AW e Ávila, SLM. *Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Auto-Imunes*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, Cap 35, p. 414-435, 2001.

Yu D, Kuipers JG. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003 Feb;29(1):21-36.

Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Aug;21(4):699-712.

Zuanazzi D, Souto R, Mattos MB, Zuanazzi MR, Tura BR, Sansone C, Colombo AP. Prevalence of potential bacterial respiratory pathogens in the oral cavity of hospitalised individuals. *Arch Oral Biol.* 2010 Jan;55(1):21-8.

Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu, Daniel Freitas Alves Pereira, Cirurgião Dentista, CRO 91524, sob orientação da Prof^a. Adj. Dr^a. Cristiane Yumi Koga Ito, portadora do CPF 157453 278-20, RG 19491 653-4, CRO 52286; estabelecida na Rua Armando de Oliveira Cobra, 99, CEP 12 240-610, na cidade de São José dos Campos, cujo telefone de contato (12)3947 9033, vou desenvolver uma pesquisa cujo título é PREVALÊNCIA SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE MICRORGANISMOS POTENCIALMENTE SUPERINFECTANTES NA CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM USO DE TERAPIA ANTI-TNF.

O objetivo deste estudo é avaliar a presença de alguns tipos de microrganismos na boca de pacientes com Espondilite Anquilosante. Desta forma, é necessário coletar amostras por meio de enxágüe bucal em recipientes descartáveis e que serão levados ao laboratório de Microbiologia da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos para serem processados. Este enxágüe consiste em bochechar solução fisiológica durante 1 minuto. Este processamento será de passar a amostra para meios de cultura específicos e verificar a presença destes microrganismos. Logo após o bochecho, será realizado uma coleta da saliva estimulada no qual será necessário mascar um filme de parafina por 5 minutos e desprezar no coletor universal estéril. O trabalho é de extrema importância, pois vai fornecer aos médicos e aos dentistas informações necessárias para a prevenção de doenças causadas por estes microrganismos nos pacientes com este tipo de patologia.

O Sr(a) tem a garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e sobre o andamento do trabalho. Se tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Odontologia de São José dos Campos – UNESP, situada na Av. Eng. Francisco José Longo, 777, CEP 12 245-000, em São José dos Campos, Fone: 39479033 e comunique-se com o coordenador Profa. Dra. Suely Mutti Naressi. Informo que será garantida a liberdade de retirada do consentimento a qualquer momento e assim deixar de participar do estudo. Também não haverá custo nem pagamento pela colaboração.

Acredito ter sido esclarecido a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo PREVALÊNCIA E SENSIBILIDADE AOS ANTIMICROBIANOS DE MICRORGANISMOS POTENCIALMENTE SUPERINFECTANTES NA CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES COM ESPONDILITE ANQUILOSANTE EM USO DE TERAPIA ANTI-TNF, e concordo em participar sabendo quais os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes, e que a minha participação não implicará em nenhuma despesa. Concordo em participar voluntariamente deste estudo e com a publicação anônima dos dados gerados por ele. Poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Data: ____/____/____

Nome do paciente: _____ RG: _____

Endereço: _____

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Apêndice B – Ficha clínica utilizada na anamnese e exame clínico dos pacientes.**FICHA CLÍNICA**

Nome: _____
 Sexo: () Fem () Masc Cor: ()branca ()não branca Idade: _____
 Residência: _____ Bairro: _____
 Cidade: _____ Estado: _____ Fone: _____
 Natural de: _____ Nacionalidade: _____
 Coleta: ___/___/___ PRONTUÁRIO MÉDICO: _____

Tempo de Doença _____ Doenças Associadas _____
 Drogas em uso atualmente:
 () MTX: dose: () SSZ: dose:
 () AINH nome: dose: () anti-TNF dose:
 () MTC: dose:
 outros: _____

HLA B27: () positivo () negativo
 Reabilitação: () sim: _____ () não
 Cirurgias prévias: _____
 Queixas atuais: _____

1) Avaliação da Mobilidade da Coluna:

a) Schöber (cm): _____ b) Distância occipito-parede (cm) _____
 c) Distância dedo-chão (cm): _____ d) Expandibilidade torácica (cm): _____

2) Escala de Dor: perguntar ao paciente: se o (a) Sr (a) tivesse que dar uma nota para a sua dor na última semana onde zero = sem dor de dez = dor insuportável, que nota daria?

(sem dor) 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10 (dor extrema)

3) CLASSIFICAÇÃO FUNCIONAL (ACR – 1991)

I	II	III	IV
capaz de realizar tudo sem limitações p/ qualquer atividades	capaz de realizar quase tudo exceto atividades recreativas / lazer	capaz de realizar higiene pessoal mas limitado para atividade profissionais e recreativas / lazer	incapaz de realizar todas atividades cad. rodas / maca

4) Entesopatias/ Artrite periférica

a) local: _____

5) Manifestações Extra-articulares: _____

() ocular () mucocutânea () pulmonar () cardiovascular () neuropatia () nefropatia
 outros: _____

6) Avaliação Global do Estado de Saúde do Paciente:

Na sua opinião (Médico e paciente, independentemente), numa escala de 0 – 10 (0 = bom, sem atividade a 10 = mal, atividade intensa), em relação a última consulta, qual o estado de saúde do paciente quanto a intensidade da atividade da doença.

MÉDICO 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10
 (SEM ATIV.) (ATIV. INTENSA)
 PACIENTE 0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10
 (SEM ATIV.) (ATIV. INTENSA)

Apêndice B – Ficha clínica utilizada na anamnese e exame clínico dos pacientes.

(continuação)

BASDAI = _____

7) EXAMES LABORATORIAIS E RADIOGRÁFICOS:

Hb = Ht = GB = Distribuição Plaquetas = PCR =
 VHS = TGP = TGO = Fosf. Alc. = Gama-GT =

ANAMNESE- HISTÓRIA MÉDICA

01. Está grávida? () Sim () Não

02. É diabético? () Sim () Não

03. Algum destes hábitos? () Fumo () Álcool () Dependência química

04. Medicamentos (últimos 60 dias): () Antidepressivos () Antibióticos () Antifúngicos

ANAMNESE - HISTÓRIA DENTAL

01. Sente a boca seca? () Sim () Não

02. Escova os dentes? () Sim () Não Quantas vezes ao dia? _____

EXAME CLÍNICO

01. Medida de Fluxo salivar: _____

02. Prótese: _____

03. Aparelho Ortodôntico: _____

04. CPOD: _____

05. Lesões presentes: _____

Anexo 1

Quadro 1 - Dados individuais dos membros do Grupo anti-TNF

Paciente	Gênero - Idade	Tempo de doença	BASDAI	VHS	PCR	HLAB27
Pt 1	F – 63 anos	5 anos	5	50	8,06	*
Pt 2	M – 42 anos	13 anos	1,4	20	0,10	*
Pt 3	F – 29 anos	16 anos	0	40	7,68	*
Pt 4	F – 27 anos	6 anos	0	26	0,77	negativo
Pt 5	F – 29 anos	8 anos	1,4	3	1,2	negativo
Pt 6	M – 17 anos	9 anos	1,8	3	2,19	*
Pt 7	F – 33 anos	16 anos	0	2	0,41	*
Pt 8	F – 34 anos	9 anos	5	15	14,7	positivo
Pt 9	M – 42 anos	17 anos	0	3	6,26	negativo
Pt 10	M – 27 anos	12 anos	1,8	22	5,5	positivo
Pt 11	M – 44 anos	20 anos	3	4	8,06	positivo
Pt 12	M – 39 anos	21 anos	0,8	3	3	negativo
Pt 13	M – 49 anos	26 anos	2,6	26	37,03	*
Pt 14	M – 30 anos	7 anos	4,5	3	0,8	*
Pt 15	M – 32 anos	15 anos	1,78	5	1,5	positivo
Pt 16	M – 33 anos	16 anos	1,6	14	0,88	*
Pt 17	F – 27 anos	4 anos	1,6	*	*	*
Pt 18	M – 34 anos	4 anos	0,8	8	0,14	*
Pt 19	M – 27 anos	12 anos	2,5	11	2,84	positivo
Pt 20	F – 37 anos	7 anos	5	3	0,10	negativo
Pt 21	F – 35 anos	13 anos	1,45	55	9,61	negativo
Pt 22	F – 44 anos	20 anos	1,6	30	2,88	positivo
Pt 23	M – 56 anos	10 anos	0,6	8	0,1	positivo
Pt 24	M – 48 anos	17 anos	2	35	*	*
Pt 25	M – 61 anos	5 anos	1,1	3	6	negativo
Pt 26	M – 37 anos	5 anos	0	10	13,2	*
Pt 27	M – 38 anos	14anos	1	5	0,47	*
Pt 28	M – 38 anos	13 anos	2,8	7	2,49	positivo
Pt 29	M – 38 anos	18 anos	0	9	1,56	*
Pt 30	M – 42 anos	13 anos	4,9	22	40,9	*
Pt 31	M – 31 anos	15 anos	2,12	2	6	negativo
Pt 32	M – 34 anos	16 anos	0	8	0,9	positivo
Pt 33	M – 51 anos	16 anos	3,65	11	0,61	*
Pt 34	M – 54 anos	16 anos	1,1	2	0,64	*
Pt 35	M – 38 anos	14 anos	0	28	5,08	*

* Dado não disponível na avaliação médica

Quadro 2 – Dados individuais dos membros do Grupo anti-TNF

Paciente	CPOD	Fluxo Salivar (ml/min)
Pt 1	14	1,8
Pt 2	7	2
Pt 3	6	2,2
Pt 4	9	1,6
Pt 5	8	2
Pt 6	0	2
Pt 7	7	2
Pt 8	11	2,2
Pt 9	2	2
Pt 10	5	2
Pt 11	15	2
Pt 12	15	2
Pt 13	9	1,6
Pt 14	4	1,6
Pt 15	10	1,6
Pt 16	2	1,6
Pt 17	2	2
Pt 18	6	2
Pt 19	5	1,6
Pt 20	14	2
Pt 21	11	1,6
Pt 22	8	2,2
Pt 23	11	1,6
Pt 24	5	2
Pt 25	13	1,6
Pt 26	4	2,4
Pt 27	7	1,6
Pt 28	8	2
Pt 29	2	1,6
Pt 30	8	1,8
Pt 31	11	2
Pt 32	12 + PPR	1,8
Pt 33	8	1,6
Pt 34	19 + PPR	2
Pt 35	12	1,6

Anexo 2

Quadro 1 – Dados individuais dos indivíduos controle/ anti-TNF

Numeração	Gênero - Idade	Fluxo Salivar (ml/min)	CPOD
Ct.1	F – 61 anos	2	16
Ct.2	M – 42 anos	2	9
Ct.3	F – 27 anos	2	6
Ct.4	F – 27 anos	2	10
Ct.5	F – 29 anos	2	9
Ct.6	M – 19 anos	1,8	0
Ct.7	F – 32 anos	1,6	8
Ct.8	F – 35 anos	1,8	9
Ct.9	M – 42 anos	2,5	4
Ct.10	M – 27 anos	2	6
Ct.11	M – 44 anos	2	16
Ct.12	M – 38 anos	2	13
Ct.13	M – 50 anos	2	10
Ct.14	M – 30 anos	2	6
Ct.15	M – 34 anos	1,6	12
Ct.16	M – 33 anos	1,8	0
Ct.17	F – 27 anos	2	0
Ct.18	M – 32 anos	2	6
Ct.19	M – 27 anos	1,8	8
Ct.20	F – 36 anos	1,6	12
Ct.21	F – 33 anos	2	12
Ct.22	F – 42 anos	1,8	6
Ct.23	M – 53 anos	2	13
Ct.24	M – 48 anos	2	4
Ct.25	M – 59 anos	1,8	13
Ct.26	M – 35 anos	2,2	6
Ct.27	M – 37 anos	2	9
Ct.28	M – 40 anos	2,5	10
Ct.29	M – 38 anos	2	4
Ct.30	M – 43 anos	1,8	10
Ct.31	M – 31 anos	2	13
Ct.32	M – 34 anos	2	14+ PPR
Ct.33	M – 49 anos	2	10
Ct.34	M – 54 anos	2	20+ PPR
Ct.35	M – 36 anos	2	10

PPR – Prótese parcial removível

Anexo 3

Quadro 1 – Dados individuais dos membros do Grupo Convencional

Paciente	Gênero - Idade	Tempo de doença	BASDAI	VHS	PCR	HLAB27
Pd 1	M – 30 anos	8 anos	1,8	15	9	positivo
Pd 2	M – 48 anos	14 anos	3,2	6	1,36	*
Pd 3	M – 33 anos	13 anos	2,6	14	31,2	*
Pd 4	M – 25 anos	8 anos	3,4	*	*	positivo
Pd 5	F – 24 anos	1 ano	2,25	55	2,5	*
Pd 6	M – 25 anos	4 anos	0,4	10	0,2	*
Pd 7	M – 38 anos	19 anos	0,75	30	8,89	negativo
Pd 8	M – 43 anos	25 anos	3,95	45	1,14	*
Pd 9	M – 23 anos	13 anos	1	27	2,57	positivo
Pd 10	M – 59 anos	36 anos	2,1	50	19	*
Pd 11	M – 29 anos	6 anos	2,64	16	11,5	positivo
Pd 12	M – 21 anos	7 anos	3,1	43	2,06	positivo
Pd 13	F – 27 anos	6 anos	3,6	9	3,4	positivo
Pd 14	M – 21 anos	4 anos	3	6	0,86	*
Pd 15	M – 29 anos	8 anos	0,4	5	2,04	*
Pd 16	M – 44 anos	21anos	2,22	30	*	*
Pd 17	M – 26 anos	12 anos	3,2	95	89,9	positivo
Pd 18	F – 42 anos	7 anos	4,1	23	1,67	*
Pd 19	F – 46 anos	20 anos	6,7	46	28	negativo
Pd 20	F – 41 anos	5 anos	8,5	19	10,9	*
Pd 21	M – 35 anos	9 anos	0,4	7	0,94	*
Pd 22	M – 45 anos	8 anos	1,6	30	4,45	*
Pd 23	M – 39 anos	15 anos	0	7	3,6	negativo
Pd 24	M – 41 anos	28 anos	0	25	1,22	negativo
Pd 25	M – 51 anos	15 anos	0,4	20	13,05	positivo
Pd 26	M – 47 anos	6 anos	3	27	16,5	*
Pd 27	M – 61 anos	9 anos	0,8	8	7,32	*
Pd 28	M – 74 anos	1 ano	2,5	56	38,09	*
Pd 29	M – 45 anos	30 anos	0	21	7,48	*
Pd 30	M – 42 anos	16 anos	4,6	10	13,2	negativo
Pd 31	M – 41 anos	11 anos	1	*	*	positivo
Pd 32	M – 57 anos	14 anos	6,1	5	5,19	*
Pd 33	M – 56 anos	16 anos	3,6	6	33,71	*
Pd 34	M – 57 anos	20 anos	1,8	73	19,95	*
Pd 35	M – 37 anos	18 anos	1,6	10	17,4	positivo

* Dado não disponível na avaliação médica

Quadro 2 - Dados individuais dos membros do Grupo Convencional

Paciente	CPOD	Fluxo Salivar (ml/min)
Pd 1	9	2
Pd 2	6	1,6
Pd 3	7	1,6
Pd 4	2	2,2
Pd 5	1	1,6
Pd 6	6	1,8
Pd 7	15	2
Pd 8	8	2
Pd 9	0	2
Pd 10	13	1,5
Pd 11	13	1,8
Pd 12	1	2
Pd 13	1	2
Pd 14	6	2
Pd 15	2	2,5
Pd 16	16	2
Pd 17	5	1,6
Pd 18	1	1,8
Pd 19	14	1,4
Pd 20	11	2
Pd 21	4	1,6
Pd 22	14	1,6
Pd 23	16	2
Pd 24	7	1,6
Pd 25	7	2
Pd 26	18	1,5
Pd 27	10	1,6
Pd 28	10	2
Pd 29	8	2
Pd 30	9	2
Pd 31	6	2
Pd 32	12 + PPR	1,8
Pd 33	18 + PPR	1,6
Pd 34	17	1,6
Pd 35	14	2

Anexo 4

Quadro 1 – Dados individuais dos indivíduos controle/Convencional

Numeração	Gênero - Idade	Fluxo Salivar (ml/min)	CPOD
Cd.1	M – 29 anos	2	8
Cd.2	M – 48 anos	2	4
Cd.3	M – 31 anos	2,5	6
Cd.4	M – 26 anos	2	0
Cd.5	F – 25 anos	2	0
Cd.6	M – 27 anos	2	6
Cd.7	M – 39 anos	1,6	15
Cd.8	F – 45 anos	2,5	10
Cd.9	M – 23 anos	2	0
Cd.10	M – 56 anos	2	13
Cd.11	M – 29 anos	2	13
Cd.12	M – 20 anos	2	0
Cd.13	F – 29anos	2	3
Cd.14	M – 21 anos	2	4
Cd.15	M – 27 anos	1,8	4
Cd.16	M – 44 anos	1,8	14
Cd.17	M – 24 anos	2	6
Cd.18	F – 45 anos	2	0
Cd.19	F – 46 anos	1,8	11
Cd.20	F – 41 anos	2	13
Cd.21	M – 36 anos	2	6
Cd.22	M – 44 anos	2	16
Cd.23	M – 38 anos	2	13
Cd.24	M – 42 anos	2	9
Cd.25	M – 50 anos	2	10
Cd.26	F – 49 anos	2,2	15
Cd.27	M – 59 anos	2	13
Cd.28	M – 72 anos	2,5	12
Cd.29	M – 46 anos	1,8	10
Cd.30	M – 40 anos	2,5	10
Pd.31	M – 42 anos	2,5	9
Pd.32	F – 55 anos	2	14 + PPR
Pd.33	M – 54 anos	2	20 + PPR
Pd.34	M – 58 anos	2	18
Pd.35	M – 34 anos	2	16

PPR – Prótese parcial removível

Anexo 5

Quadro 1 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo anti-TNF (continua)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias	UFC
Pt.1	<i>C. Parapsilosis</i> <i>C. Parapsilosis</i>	50	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	625	X	0
Pt.2	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. capitis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1200	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	650
Pt.3	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	500	X	0
Pt.4	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1150	<i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	450
Pt.5	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. lugdunensis</i> <i>S. aureus</i>	2550	<i>Pseudomonas luteola</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	675
Pt.6	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1350	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	475
Pt.7	X	0	<i>S. hominis</i> <i>S. hominis</i>	900	X	0
Pt.8	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	4275	X	0
Pt.9	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	5125	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	275
Pt.10	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	300	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	1125	X	0
Pt.11	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	75	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	8500	X	0
Pt.12	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1050	<i>S. lugdunensis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	875	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	500
Pt.13	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	475	<i>S. capitis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1600	X	0

Quadro 2 - Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo anti-TNF

(continua)

Pt.14	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1025	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	14200	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i>	2275
Pt.15	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	2400	X	0
Pt.16	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	100	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1050	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	1300
Pt.17	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1050	X	0
Pt.18	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	2450	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	1300
Pt.19	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1450	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	1175
Pt.20	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	500	<i>S. aureus</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1575	X	0
Pt.21	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	14225	X	0
Pt.22	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	350	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1700	X	0
Pt.23	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1000	X	0
Pt.24	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	500	<i>S. aureus</i> <i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	1350	<i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i>	3200
Pt.25	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	2225	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	2800	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	2750
Pt.26	<i>C. albicans</i>	25	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1100	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	250

Quadro 3 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo anti-TNF

(conclusão)

Pt.27	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	725	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3550	X	0
Pt.28	<i>C. Parapsilosis</i> <i>C. Parapsilosis</i> <i>C. Parapsilosis</i> <i>C. Parapsilosis</i> <i>C. Parapsilosis</i>	1000	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3200	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3500
Pt.29	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	800	X	0
Pt.30	X	0	<i>S. chromogenes</i> <i>S. epidermidis</i>	2350	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	675
Pt.31	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	3000	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	2450
Pt.32	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3550	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	2150
Pt.33	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	1400	X	0
Pt.34	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1675	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1475	X	0
Pt.35	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	950	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	925	X	0

Anexo 6

Quadro 1 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/anti-TNF

(continua)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Ct.1	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	500	<i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1125	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	800
Ct.2	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	300	X	0
Ct.3	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	150	X	0
Ct.4	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	100	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	500
Ct.5	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	200	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	12
Ct.6	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1975	<i>Escherichia coli</i> <i>Escherichia coli</i>	37
Ct.7	<i>C. Kefyr</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. Kefyr</i>	3900	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	550	X	0
Ct.8	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	50	X	0
Ct.9	X	0	<i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3200	X	0
Ct.10	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i>	1300	X	0
Ct.11	X	0	<i>S. capitis</i> <i>S. capitis</i>	575	X	0
Ct.12	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i> <i>S. hominis</i>	200	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	300
Ct.13	X	0	<i>S. xyloso</i> <i>S. aureus</i>	3100	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	4600
Ct.14	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	225	<i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i>	925	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	3275
Ct.15	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	237	X	0

Quadro 2 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/anti-TNF

(continua)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Ct.16	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	187	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	1762	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	2850
Ct.17	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. capitis</i>	750	X	0
Ct.18	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	12	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	2213	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>	137,5
Ct.19	<i>C. albicans</i>	12	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1625	X	0
Ct.20	X	0	X	0	X	0
Ct.21	X	0	<i>S. capitis</i> <i>S. aureus</i>	475	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	450
Ct.22	<i>C. albicans</i>	25	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	125	<i>Pseudomonas luteola</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	400
Ct.23	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	125	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	800	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	475
Ct.24	X	0	<i>S. sciuri</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	200	X	0
Ct.25	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	300	<i>S. epidermidis</i>	1150	X	0
Ct.26	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. xylosum</i>	400	<i>Enterobacter amnigenus</i> <i>Enterobacter amnigenus</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	200
Ct.27	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>C. albicans</i>	25	<i>S. lugdunensis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i> <i>S. capitis</i>	975	X	0

Quadro 3 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/anti-TNF

(conclusão)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Ct.28	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	400	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. xylosum</i> <i>S. aureus</i>	300	X	0
Ct.29	<i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i>	75	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	475	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	25
Ct.30	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. haemolyticus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	975	X	0
Ct.31	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1950	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1800	<i>Pantoea</i> spp 3 <i>Pantoea</i> spp 3	25
Ct.32	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	625	X	0
Ct.33	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	250	X	0
Ct.34	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1500	X	0
Ct.35	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1225	X	0

Anexo 7

Quadro 1 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo Convencional

(continua)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Pd.1	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. xylosus</i> <i>S. epidermidis</i>	1675	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	2675
Pd.2	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	550	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	25
Pd.3	<i>C. famata</i> <i>C. famata</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>C. famata</i> <i>C. famata</i>	150	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	325	X	0
Pd.4	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. famata</i> <i>C. albicans</i> <i>C. famata</i>	125	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	650	X	0
Pd.5	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	100	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	675	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	300
Pd.6	<i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1550	<i>S. warneri</i> <i>S. hominis</i> <i>S. hominis</i> <i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	2100	X	0
Pd.7	<i>C. albicans</i>	25	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	2550	X	0
Pd.8	X	0	<i>S. saprophyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	800	X	0
Pd.9	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. xylosus</i>	1200	X	0
Pd.10	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. capitis</i> <i>S. capitis</i>	13550	<i>Serratia odorifera</i> <i>Serratia odorifera</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	975
Pd.11	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	50	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	800	X	0
Pd.12	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	850	X	0

Quadro 2 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo Convencional

(continuação)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Pd.13	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. aureus</i>	625	X	0
Pd.14	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. xylosus</i> <i>S. capitis</i> <i>S. simulans</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	2450	X	0
Pd.15	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	2200	<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Kluyvera</i> spp	400
Pd.16	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	100	<i>S. xylosus</i> <i>S. aureus</i>	12450	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	5900
Pd.17	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	500	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	2025
Pd.18	X	0	<i>S. cohnii</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1000	X	0
Pd.19	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	3200	X	0
Pd.20	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. caprae</i>	225	X	0
Pd.21	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. lugdunensis</i>	1100	X	0
Pd.22	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. lugdunensis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3800	X	0
Pd.23	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	875	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	8100	X	0

Quadro 3 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo Convencional

(conclusão)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Pd.24	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	1500	<i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1450	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	150
Pd.25	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. saprophyticus</i>	575	X	0
Pd.26	X	0	<i>S.aureus</i> <i>S.aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. xylosus</i>	3050	X	0
Pd.27	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	2550	<i>Leclercia</i> <i>adecarboxylata</i> <i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	200
Pd.28	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	2025	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	6675	<i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	3225
Pd.29	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1700	X	0
Pd.30	X	0	<i>S. lugdunensis</i> <i>S. lugdunensis</i>	550	<i>Enterobacter</i> <i>cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	300
Pd.31	X	0	<i>S.epidermidis</i> <i>S.epidermidis</i>	12075	<i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	1500
Pd.32	<i>C. albicans</i> <i>Criptococcus</i> <i>neoformans</i>	50	<i>S.xylosus</i> <i>S.xylosus</i>	7550	<i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	2625
Pd.33	X	0	<i>S.aureus</i> <i>S. warneri</i>	5625	X	0
Pd.34	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	900	<i>S.aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	2800	<i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	250
Pd.35	X	0	<i>S.aureus</i> <i>S.aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3850	<i>Klebsiella oxytoka</i> <i>Klebsiella oxytoka</i>	300

Anexo 8

Quadro 1 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/Convencional

(continua)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Cd.1	<i>C. albicans</i>	12	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	1425	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	87
Cd.2	X	0	<i>S. sciuri</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	200	X	0
Cd.3	X	0	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	125	X	0
Cd.4	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	750	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25
Cd.5	X	0	<i>S. epidermidis</i>	25	X	0
Cd.6	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	525	X	0
Cd.7	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	75	X	0
Cd.8	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	500	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	300	<i>Escherichia vulneris</i> <i>Pantora</i> spp.	800
Cd.9	X	0	X	0	X	0
Cd.10	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	125	<i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	800	<i>Raoultella ornithinolytica</i> <i>Raoultella ornithinolytica</i> <i>Enterobacter amnigenus</i>	475
Cd.11	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	950	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	3487	<i>Serratia liquefaciens</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	1300
Cd.12	X	0	X	0	X	0
Cd.13	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	12	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	850	X	0
Cd.14	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	1775	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	850
Cd.15	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	537	X	0
Cd.16	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1325	X	0

Quadro 2 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/Convencional

(continuação)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Cd.17	X	0	<i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	75	X	0
Cd.18	X	0	X	0	X	0
Cd.19	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i>	350	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Hafnia alvei</i>	125
Cd.20	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	350	X	0
Cd.21	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	650	X	0
Cd.22	X	0	<i>S. capitis</i> <i>S. capitis</i>	575	X	0
Cd.23	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. capitis</i> <i>S. hominis</i>	200	<i>Pseudomonas</i> <i>oryzihabitans</i> <i>Pseudomonas</i> <i>oryzihabitans</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	300
Cd.24	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	300	X	0
Cd.25	X	0	<i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	3200	X	0
Cd.26	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	150	<i>Pseudomonas</i> <i>luteola</i> <i>Pseudomonas</i> <i>luteola</i>	700
Cd.27	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	300	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1150	X	0
Cd.28	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i> <i>C. tropicalis</i>	375	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1550	X	0
Cd.29	X	0	<i>S. xylosum</i> <i>S. xylosum</i>	800	X	0
Cd.30	<i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i> <i>C. albicans</i>	400	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. xylosum</i> <i>S. aureus</i>	300	X	0
Cd.31	X	0	<i>S. xylosum</i> <i>S. aureus</i>	3100	<i>Enterobacter</i> <i>aerogenes</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	4600

Quadro 3 – Contagens e identificações de leveduras do gênero *Candida*, *Staphylococcus* spp. e Enterobactérias/*Pseudomonas* spp. no grupo controle/Convencional

(conclusão)

Número	<i>Candida</i>	UFC	<i>Staphylococcus</i>	UFC	Enterobactérias / <i>Pseudomonas</i>	UFC
Cd.32	<i>C. albicans</i> <i>C. famata</i> <i>C. albicans</i> <i>C. famatas</i> <i>C. famata</i>	225	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	125	<i>Pseudomonas</i> <i>luteola</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	250
Cd.33	X	0	<i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	2500	X	0
Cd.34	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	1500	X	0
Cd.35	X	0	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	116	X	0

Anexo 9

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados do gênero *Candida* do grupo anti-TNF (concentrações - valores em µg/mL)

(continua)

Paciente /Espécies		anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina
Pt.1	<i>C. parapsilosis</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. parapsilosis</i>	[0,125]	[0,125]	[0,5]	[0,125]
Pt.10	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[0,5]
Pt.11	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[1]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[1]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,25]	[1]	[0,125]
Pt.12	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,25]	[2]
Pt.13	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]
Pt.14	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,5]
Pt.16	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[1]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[1]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[1]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[1]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[1]	[0,25]
Pt.20	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,125]	[0,25]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,25]	[0,125]
Pt.22	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[2]*	[0,0625]	[0,5]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,0625]	[0,5]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[2]*	[0,0625]	[0,5]	[0,0625]
Pt.24	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados do gênero *Candida* do grupo anti-TNF (concentrações - valores em µg/mL)

(conclusão)

Paciente /Espécies		anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina
Pt.25	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
Pt.26	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[0,25]
Pt.27	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,125]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,25]	[1]	[4]
Pt.28	<i>C. parapsilosis</i>	[0,0625]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. parapsilosis</i>	[0,0625]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. parapsilosis</i>	[0,0625]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. parapsilosis</i>	[0,0625]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. parapsilosis</i>	[0,0625]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
Pt.34	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,25]	[0,0625]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,125]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,125]
Pt.35	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,0625]	[0,0625]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[1]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,125]	[0,125]

* cepas resistentes; + cepas intermediárias

Anexo 10

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de leveduras do gênero *Candida* dos isolados do grupo controle (concentrações - valores em µg/mL)

Pacientes/Espécies		anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina
Ct.1	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,125]	[0,125]
Ct.7	<i>C. kefir</i>	[1]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
	<i>C. kefir</i>	[1]	[0,25]	[0,5]	[0,25]
Ct.14	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,5]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,5]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,5]
Ct.16	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,125]
Ct.18	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,125]	[0,125]
Ct.19	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,25]	[0,25]	[0,125]
Ct.22	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[0,25]
Ct.23	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[1]
Ct.25	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,125]
Ct.27	<i>C. albicans</i>	[1]	[0,125]	[0,25]	[1]
Ct.28	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
Ct.29	<i>C. tropicalis</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,0625]	[8] ⁺
	<i>C. tropicalis</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,0625]	[8] ⁺
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,0625]	[8] ⁺
Ct.31	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,03125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,03125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,03125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,03125]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,25]	[0,25]	[0,03125]

* cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 11

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de leveduras do gênero *Candida* dos isolados do grupo Convencional (concentrações - valores em µg/mL)

Pacientes/Espécies	anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina	
Pc.3	<i>C. famata</i>	[0,25]	[0,0625]	[1]	[0,0625]
	<i>C. famata</i>	[0,25]	[0,0625]	[1]	[0,0625]
	<i>C. famata</i>	[0,25]	[0,0625]	[1]	[0,0625]
	<i>C. famata</i>	[0,5]	[0,0625]	[1]	[0,125]
Pc.4	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. famata</i>	[1]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. famata</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[2]
Pc.5	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,5]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,0625]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,0625]	[2]
Pc.6	<i>C. tropicalis</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,0625]	[0,125]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,0625]	[0,125]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. albicans</i>	[0,0625]	[0,125]	[0,5]	[0,125]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,5]	[0,25]
Pc.7	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,03125]	[0,5]	[0,5]
Pc.11	<i>C. albicans</i>	[0,03125]	[0,125]	[0,25]	[0,25]
	<i>C. albicans</i>	[0,03125]	[0,125]	[0,25]	[0,25]
Pc.16	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[4]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[4]
Pc.23	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[8]+
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[8]+
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[8]+
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[8]+
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[8]+
Pc.24	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[2]
Pc.28	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[2]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
Pc.32	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[0,25]	[0,5]
Pc.34	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,125]	[1]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]

Anexo 12

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de leveduras do gênero *Candida* dos isolados do grupo controle (concentrações - valores em µg/mL)

Pacientes/Espécies	anfotericina	cetoconazol	fluconazol	5-fluorocitosina	
Cc.1	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
Cc.8	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,125]	[1]
Cc.10	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,5]	[1]
Cc.11	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,125]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,125]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,125]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,125]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,125]	[0,0625]	[0,125]	[0,5]
Cc.13	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,25]	[1]
Cc.27	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
Cc.28	<i>C. albicans</i>	[0,0625]	[0,125]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[0,5]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,25]	[0,125]	[0,5]	[1]
	<i>C. tropicalis</i>	[0,125]	[0,125]	[1]	[1]
Cc.30	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. albicans</i>	[0,25]	[0,03125]	[0,25]	[1]
Cc.32	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[1]
	<i>C. famata</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. albicans</i>	[0,5]	[0,0625]	[0,25]	[0,5]
	<i>C. famatas</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]
	<i>C. famata</i>	[0,25]	[0,0625]	[0,5]	[1]

* cepas resistentes; * cepas intermediárias

Anexo 13

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continua)

Paciente /Espécie		CIM												
		Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pt.1	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	<1	<1	[1]	[1]	<1	<1	[2]	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	<1	<1	[1]	[1]	<1	<1	[2]	[1]	<0,25	<1	
Pt.2	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. capitis</i>	[2]	[2]	[2]	[4]	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.3	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[4]	[2]	[1]	<1	<1	<1	[1]	[2]	[1]	[2]*	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[4]	[2]	[1]	<1	<1	<1	[1]	[2]	[1]	[2]*	<1	
Pt.4	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	[1]	<1	<1	[2]	[4]*	[1]	[2]	[1]	[0,5]*	[4] ⁺	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	[1]	<1	<1	[2]	[4]*	[1]	[2]	[1]	[0,5]*	[4] ⁺	
Pt.5	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	[1]	<1	[4]*	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. lugdunensis</i>	[2]	[2]	[4]	[4]	<1	[4]	[4]*	[1]	[1]	<1	[2]*	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[4]*	[2]	[1]	<1	[0,5]*	<1	
Pt.6	<i>S. aureus</i>	[2]	[2]	[4]	[4]	<1	[4]	[1] ⁺	<1	[2]	[8]	[8]*	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	[4]	<1	<1	<1	[1] ⁺	<1	[4]	[8]	[2]*	<1	
Pt.7	<i>S. hominis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. hominis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.8	<i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[64]	[64]	[8]*	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[64]	[64]	[8]*	<1	

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton. (continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pt.9 <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[8]	<1	[2]	[32]	<1	[2]	<1	<1	[16]*	<1	<0,25	[64]*	
	[8]	<1	[2]	[32]	<1	[2]	<1	<1	[16]*	<1	<0,25	[64]*	
	[8]	<1	[2]	[32]	<1	[16]	<1	<1	[16]*	<1	<0,25	[64]*	
	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.10 <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
	[1]	[2]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
Pt.11 <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	[16]*	[2]	[1]	<1	<1	[16]	[2]	<1	[8]*	<1	
	[2]	[4]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
	[2]	[4]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.12 <i>S. lugdunensis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	[2]	[4]	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.13 <i>S. capitis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	[8]*	[2]	[16]	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	[2]	<1	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.14 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	[8]	<1	<1	[8]*	<1	
	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
Pt.15 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	[4]	<1	[1]*	<1	
	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	[4]	<1	[1]*	<1	

Quadro 3 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pt.16	<i>S. aureus</i>	[4]	[4]	[2]	<1	[32]	[2] ⁺	[8]	[2]	<1	[2] [*]	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	[2] ⁺	[8]	[2]	<1	<0,25	<1	
Pt.17	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
Pt.18	<i>S. aureus</i>	<1	[4]	[64]	<1	[2]	<1	<1	<1	[8] ⁺	[1] [*]	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	[4]	[64]	<1	[2]	<1	<1	<1	[8] ⁺	[1] [*]	<1	
Pt.19	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.20	<i>S. aureus</i>	[256]	[32] [*]	<1	<1	[16]	[64] [*]	[1]	[32] [*]	<1	[1] [*]	[64] [*]	
	<i>S. warneri</i>	[1]	[4]	[4]	<1	<1	[2] ⁺	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.21	<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.22	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	<1	<1	[4]	[64] [*]	<1	[2]	<1	<0,25	[16] [*]	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	<1	<1	<1	[64] [*]	<1	[2]	<1	<0,25	[16] [*]	
Pt.23	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	<0,25	[2] ⁺	
	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	<0,25	[2] ⁺	
Pt.24	<i>S. aureus</i>	<1	[8] [*]	[4]	[2]	[4]	<1	[1]	[8] ⁺	<1	[8] [*]	<1	
	<i>S. capitis</i>	[1]	<1	[2]	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pt.25	<i>S. capitis</i>	<1	[2]	[2]	<1	[32]	[8] [*]	[2]	[8]	<1	[2] [*]	[4] ⁺	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[2] ⁺	[8]	[2]	<1	[2] [*]	[4] ⁺	

Quadro 4 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pt.26	S. aureus	[16]	[4]	[16]*	[2]	<1	[4]	<1	<1	[2]	[8]+	<0,25	[2]+
	S. aureus	[16]	[4]	<1	[2]	<1	[2]	<1	[2]	[8]+	<0,25	<0,25	[16]*
	S. aureus	[16]	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	[2]	[8]+	<0,25	<0,25	[16]*
Pt.27	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
Pt.28	S. epidermidis	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
	S. epidermidis	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
Pt.29	S. aureus	<1	[2]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
	S. aureus	<1	[2]	[2]	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1
	S. aureus	<1	[2]	[16]*	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1
	S. epidermidis	[4]	[8]*	[16]*	[2]	[2]+	<1	[1]	[8]+	<1	<1	<0,25	[8]*
	S. epidermidis	[4]	[8]*	[16]*	[2]	[2]+	<1	[1]	[8]+	<1	<1	[1]*	[8]*
	S. aureus	<1	[2]	[4]	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]*	<1
Pt.30	S. chromogenes	[2]	[2]	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
	S. epidermidis	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
Pt.31	S. epidermidis	[4]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1
	S. aureus	[2]	<1	[4]	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1
Pt.32	S. epidermidis	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1
	S. epidermidis	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1
Pt.33	S. epidermidis	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
	S. aureus	[4]	<1	[4]	[2]	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1
Pt.34	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[16]	<1	<1	[2]*	<1
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[16]	<1	<1	[2]*	<1
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[16]	<1	<1	[2]*	<1
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[16]	<1	<1	[2]*	<1

Quadro 5 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton.

(conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Pt.35	[1]	[4]	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1
<i>S. epidermidis</i>	[1]	[4]	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; + cepas intermediárias

Anexo 14

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Ct.1 <i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[2]	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	[1]	[1]	[2]	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[1]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[1]	<1	<0,25	<1	
Ct.2 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[1]	<0,25	<1	
	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[1]	<0,25	<1	
Ct.3 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.4 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
Ct.5 <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<0,25	<1	
	[1]	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	[4]	<0,25	<1	
Ct.6 <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	[2]	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	[2]	[2]	<1	[4]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.7 <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	[1]	[2]	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Ct.8 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.9 <i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[2]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<1	[1]	[2]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[1]	<0,25	<1	
Ct.10 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. warneri</i> <i>S. warneri</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	<1	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Ct.11	S. capitis	[2]	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. capitis	[2]	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
Ct.12	S. epidermidis	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	[1]	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	[1]	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. capitis	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	[2]	<0,25	<1	
	S. hominis	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	[2]	<0,25	<1	
Ct.13	S. xyloso	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<0,25	<1	
	S. aureus	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<0,25	<1	
Ct.14	S. warneri	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	[2]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[2]	<1	<1	<1	<1	[1]	[1]	[2]	<0,25	<1	
Ct.15	S. epidermidis	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.16	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. aureus	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Ct.17	S. aureus	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. capitis	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.18	S. epidermidis	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	S. aureus	<1	[2]	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.19	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	S. aureus	[2]	[4]	<1	[2]	[2]	<1	[4]	[4]	[2]	<0,25	<1	
	S. aureus	[2]	[4]	<1	[2]	[2]	<1	[4]	[4]	[2]	<0,25	<1	
Ct.21	S. capitis	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	S. aureus	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
Ct.22	S. epidermidis	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	

Quadro 3 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Ct.23	<i>S. haemolyticus</i>	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. hominis</i>	<1	[4]	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[1]	<1	<1	[2]	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[1]	<1	<1	[2]	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.24	<i>S. sciuri</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	[1]	<1	<1	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	[1]	<1	<1	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
Ct.25	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.26	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. xyloso</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
Ct.27	<i>S. lugdunensis</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. capitis</i>	[2]	<1	[2]	[4]	<1	[2]	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1	
	<i>S. capitis</i>	[2]	<1	[2]	[4]	<1	[2]	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1	
Ct.28	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. xyloso</i>	<1	[8]*	[8] ⁺	[2]	[1]	<1	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	[2]	[2]	[2]	[1]	<1	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1	
Ct.29	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[1]	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[1]	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	

Quadro 4 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton

(conclusão)

ESPÉCIE	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Ct.30	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[8]	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. haemolyticus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
Ct.31	<1	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
<i>S. aureus</i>	<1	[1]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<0,25	<1	
<i>S. aureu</i>	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.32	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Ct.33	[1]	<1	[1]	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	[1]	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	[1]	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
Ct.34	<1	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
<i>S. aureus</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
<i>S. aureus</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
Ct.35	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; + cepas intermediárias.

Anexo 15

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Pc.1 <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i> <i>S. xyloso</i> <i>S. epidermidis</i>	[8]	[2]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	[4]	<0,25	<1
	[8]	[2]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	[4]	<0,25	<1
	[4]	[2]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1
	[4]	[2]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1
	<1	<1	[4]	[1]	[1]	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1
	<1	<1	[4]	[1]	[1]	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	0,25	<1
Pc.2 <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<1	[2]	[2]	<1	<1	[2]	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1
	<1	[2]	[2]	<1	<1	[2]	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1
Pc.3 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1
	<1	[4]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1
Pc.4 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	<1	<1	<0,25	<1
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	<1	[2]*	<1	<1
Pc.5 <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[4]	<1	[1]	<1	[4]*	<1	[4]	<1	<0,25	<1
	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	[4]*	<1	[4]	<1	<0,25	<1
Pc.6 <i>S. warneri</i> <i>S. hominis</i> <i>S. hominis</i> <i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[1]	[2]	[4]	[4]	<1	<1	[1]*	[1]	<1	<1	<0,25	<1
	[1]	[2]	[4]	[4]	<1	[16]	[1]*	[1]	[8] ⁺	<1	<0,25	<1
	[1]	[2]	[4]	<1	<1	[16]	[1]*	[1]	[8] ⁺	<1	<0,25	<1
	[1]	[2]	[4]	<1	<1	[16]	[1]*	[1]	[8] ⁺	<1	<0,25	<1
	[4]	[2]	[4]	[4]	<1	[4]	<1	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1
	[4]	[2]	[4]	[4]	<1	[4]	<1	[2]	[4]	[4]	<0,25	<1
Pc.7 <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1
	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1
Pc.8 <i>S. saprophyticus</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1
	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pc.9	S. aureus	[32]	[2]	[8]	<1	[2]	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1	
	S. xyloso	[32]	[2]	[4]	<1	[2]	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1	
Pc.10	S. aureus	[1]	[8]*	<1	<1	<1	<1	[1]	[4]	[1]	<0,25	<1	
	S. aureus	[1]	[8]*	<1	<1	<1	<1	[1]	[4]	[1]	<0,25	<1	
	S. capitis	[1]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	[1]	[2]	[1]	<0,25	<1	
	S. capitis	[1]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	[1]	[2]	[1]	<0,25	<1	
Pc.11	S. epidermidis	<1	[4]	[16]*	[1]	<1	<1	[2]	[2]	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	[2]	[2]	<1	<0,25	<1	
Pc.12	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
Pc.13	S. epidermidis	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[4]	[2]	<1	<0,25	<1	
	S. warner	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	[8]	[2]	<1	<0,25	<1	
	S. aureus	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	[8]	[2]	<1	<0,25	<1	
Pc.14	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1	
	S. xyloso	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1	
	S. capitis	[8]	[4]	[1]	<1	<1	<1	[2]	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. simulans	[4]	[4]	[1]	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	<0,25	<1	
Pc.15	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. aureus	[2]	[4]	<1	<1	[4]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	

Quadro 3 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pc.16	<i>S. xyloso</i>	<1	[16]*	[2]	<1	<1	[2] ⁺	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	[2] ⁺	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.17	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.18	<i>S. cohnii</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[8] ⁺	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[8] ⁺	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
Pc.19	<i>S. aureus</i>	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.20	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. caprae</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.21	<i>S. epidermidis</i>	[64]	[2]	[4]	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. lugdunensis</i>	[64]	[2]	<1	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.22	<i>S. aureus</i>	<1	[16]*	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	[16]*	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[16]*	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	[16]*	
	<i>S. lugdunensis</i>	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.23	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	[64]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[16]*	[2]*	[2] ⁺	[2] ⁺	
	<i>S. aureus</i>	[64]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[4]	[1]	<0,25	[2] ⁺	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	[1]	<0,25	<1	
<i>S. aureus</i>	[64]	[2]	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1		

Quadro 4 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pc.24	<i>S. warneri</i>	<1	[4]	<1	[4]	<1	<1	[2]	[8] ⁺	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	[2]	[2]	<1	[2]	[2]	[8] ⁺	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	[2]	[2]	[2]	[2]	[2]	[8] ⁺	<0,25	<1	
Pc.25	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	[32]	[2] ⁺	[8]	[2]	<1	[2] [*]	[4] ⁺	
	<i>S. saprophyticus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[2] ⁺	[8]	<1	<1	<0,25	[4] ⁺	
Pc.26	<i>S. aureus</i>	[16]	[4]	[16] [*]	[2]	4	<1	[1]	<1	[8] ⁺	<0,25	[16] [*]	
	<i>S. aureus</i>	[16]	[4]	[2]	[2]	<1	<1	[1]	<1	[8] ⁺	<0,25	[16] [*]	
	<i>S. epidermidis</i>	[16]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	[16] [*]	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. xylosus</i>	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.27	<i>S. aureus</i>	[4]	[16] [*]	[16] [*]	2	[4]	<1	[2]	<1	[8] ⁺	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	[4]	[4]	<1	2	<1	<1	[2]	<1	[8] ⁺	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	2	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Pc.28	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.29	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	[2]	<1	[1]	<1	[1]	[4]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[16] [*]	<1	[1]	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	[16] [*]	[2]	<1	[1] ⁺	[2]	[8] ⁺	<1	<0,25	[8] [*]	
	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	<1	[2]	<1	[1] ⁺	[2]	[8] ⁺	<1	<0,25	[8] [*]	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[16] [*]	<1	[1]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Pc.30	<i>S. lugdunensis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. lugdunensis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	

Quadro 5 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton

(conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pc.31	S. epidermidis	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	[1]	[2]	<1	<1	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
Pc.32	S. xylosus	[1]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
	S. xylosus	[1]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	
Pc.33	S. aureus	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	S. warneri	[1]	[1]	[2]	<1	[1]	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
Pc.34	S. aureus	[1]	[1]	[2]	<1	[1]	<1	[1]	[2]	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[1]	[1]	[2]	<1	[1]	<1	[1]	[2]	[1]	<0,25	<1	
Pc.35	S. aureus	[2]	[4]	[2]	[16]*	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	S. aureus	[2]	[4]	[2]	[16]*	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; + cepas intermediárias

Anexo 16

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Cc.1 <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>S. aureus</i>	[4]	[2]	<1	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	[4]	[1]	[1]	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	<1	<1	[4]	[1]	[1]	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
Cc.2 <i>S. sciuri</i> <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[4]	[8]*	[4]	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<1	[8]+	<0,25	<1	
	[4]	[4]	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[8]+	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.3 <i>S. capitis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	[4]	[2]	<1	<1	[2]	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
Cc.4 <i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.5 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	<1	[4]	<1	[1]	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<0,25	<1	
Cc.6 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	[2]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.7 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1	
	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	[1]	[2]	<0,25	<1	
Cc.8 <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1	
	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	<1	[2]	[4]	<1	<0,25	<1	
Cc.10 <i>S. haemolyticus</i> <i>S. hominis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	[4]	[16]*	[16]*	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<1	[4]	<0,25	<1	
	[4]	[4]	<1	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<1	[4]	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.11 <i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	[2]	<1	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.13 <i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	<1	<1	<0,25	<1	

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton.

(continuação)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Cc.14	S. aureus	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	[2]	[2]	[2]	<0,25	<1	
Cc.15	S. aureus	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.16	S. epidermidis	<1	<1	<1	<1	<1	[4]*	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.17	S. capitis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[1]	<1	<1	[1]	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.19	S. epidermidis	<1	[4]	[1]	[2]	<1	[1] ⁺	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. warneri	<1	<1	[4]	<1	<1	[1] ⁺	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.20	S. epidermidis	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.21	S. aureus	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[4]	<0,25	<1	
	S. aureus	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	[4]	<0,25	<1	
Cc.22	S. capitis	[1]	[1]	<1	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. capitis	[1]	[1]	<1	<1	[1]	<1	[1]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.23	S. epidermidis	[4]	[4]	[1]	[2]	[2]	<1	[2]	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[4]	[4]	[1]	[2]	[2]	<1	[2]	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. capitis	<1	[1]	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. hominis	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.24	S. epidermidis	[2]	[2]	<1	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
	S. epidermidis	[2]	[2]	<1	[1]	<1	<1	[2]	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.25	S. warneri	[4]	[4]	[1]	[2]	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
	S. warneri	[4]	[4]	[1]	[2]	[2]	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	S. epidermidis	<1	[1]	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.26	S. epidermidis	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	S. aureus	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	

Quadro 3 – Valores de CIM dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton.

(conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Cc.27	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.28	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[8] ⁺	<1	[2] [*]	[1] ⁺	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<0,25	[1] ⁺	
Cc.29	<i>S. xyloso</i>	[2]	<1	<1	[4]	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. xyloso</i>	[2]	<1	<1	[4]	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.30	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[4]	<1	<1	[2]	<1	<1	[2]	<1	[2]	<0,25	<1	
	<i>S. xyloso</i>	<1	<1	<1	[4]	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.31	<i>S. xyloso</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
	<i>S. aureus</i>	[2]	<1	<1	<1	[2]	<1	<1	<1	<1	<0,25	<1	
Cc.32	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.33	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	[1]	[1]	[1]	[1]	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<0,25	<1	
Cc.34	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[1]	[2]	<1	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[1]	[2]	<1	<1	[1]	[1]	[1]	<0,25	<1	
Cc.35	<i>S. epidermidis</i>	<1	[1]	[1]	<1	[1]	<1	<1	[1]	<1	<0,25	<1	

CIM = Concentração inibitória mínima em µg/mL; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias.

Anexo 17

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continua)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Pt.1	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Pt.2	<i>S. aureus</i>	20 ⁺
	<i>S. aureus</i>	20 ⁺
	<i>S. capitis</i>	24
	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
Pt.3	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pt.4	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.5	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. lugdunensis</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	22
Pt.6	<i>S. aureus</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	29
Pt.7	<i>S. hominis</i>	22
	<i>S. hominis</i>	22
Pt.8	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pt.9	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pt.10	<i>S. epidermidis</i>	28
	<i>S. aureus</i>	30
Pt.11	<i>S. aureus</i>	28
	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.12	<i>S. lugdunensis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pt.13	<i>S. capitis</i>	22
	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Pt.14	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27

Quadro 2 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continuação)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Pt.15	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pt.16	<i>S. aureus</i>	20 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pt.17	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.18	<i>S. aureus</i>	30
	<i>S. aureus</i>	30
Pt.19	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pt.20	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. warneri</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pt.21	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pt.22	<i>S. epidermidis</i>	30
	<i>S. epidermidis</i>	30
Pt.23	<i>S. epidermidis</i>	30
	<i>S. epidermidis</i>	30
Pt.24	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. capitis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pt.25	<i>S. capitis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pt.26	<i>S. aureus</i>	28
	<i>S. aureus</i>	28
	<i>S. aureus</i>	28
Pt.27	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.28	<i>S. epidermidis</i>	28
	<i>S. epidermidis</i>	28
Pt.29	<i>S. aureus</i>	27
	<i>S. aureus</i>	27
	<i>S. aureus</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. aureus</i>	27
Pt.30	<i>S. chromogenes</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.31	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. aureus</i>	20 ⁺

Quadro 3 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo anti-TNF pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(conclusão)

Paciente/ Espécie		HALOS (mm)
		espiramicina
Pt.32	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pt.33	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. aureus</i>	22
Pt.34	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Pt.35	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24

* cepas resistentes; † cepas intermediárias

Anexo 18

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continua)

Paciente/ Especie		Halos (mm)
		Espiramicina
Ct.1	<i>S. warneri</i>	27
	<i>S. warneri</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Ct.2	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Ct.3	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Ct.4	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Ct.5	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. aureus</i>	26
Ct.6	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. aureus</i>	25
Ct.7	<i>S. aureus</i>	24
	<i>S. aureus</i>	24
Ct.8	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
Ct.9	<i>S. warneri</i>	25
	<i>S. warneri</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Ct.10	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. warneri</i>	24
	<i>S. warneri</i>	24
Ct.11	<i>S. capitis</i>	23
	<i>S. capitis</i>	23
Ct.12	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. capitis</i>	26
	<i>S. hominis</i>	27
Ct.13	<i>S. xylosus</i>	23
	<i>S. aureus</i>	25
Ct.14	<i>S. warneri</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Ct.15	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	21
Ct.16	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. aureus</i>	24
Ct.17	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. capitis</i>	24
Ct.18	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. aureus</i>	23

Quadro 2 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continuação)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		Espiramicina
Ct.19	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. aureus</i>	25
Ct.21	<i>S. capitis</i>	26
	<i>S. aureus</i>	22
Ct.22	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Ct.23	<i>S. haemolyticus</i>	22
	<i>S. hominis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	28
	<i>S. epidermidis</i>	28
Ct.24	<i>S. sciuri</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Ct.25	<i>S. epidermidis</i>	22
Ct.26	<i>S. aureus</i>	21 ⁺
	<i>S. xylosus</i>	22
Ct.27	<i>S. lugdunensis</i>	30
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. capitis</i>	26
	<i>S. capitis</i>	26
Ct.28	<i>S. epidermidis</i>	20 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	20 ⁺
	<i>S. xylosus</i>	22
	<i>S. aureus</i>	25
Ct.29	<i>S. aureus</i>	24
	<i>S. aureus</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
Ct.30	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. haemolyticus</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
Ct.31	<i>S. aureus</i>	24
	<i>S. aureu</i>	24
Ct.32	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
Ct.33	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25

Quadro 3 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(conclusão)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		Espiramicina
Ct.34	<i>S. aureus</i>	30
	<i>S. aureus</i>	30
Ct.35	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23

* cepas resistentes; † cepas intermediárias

Anexo 19

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continua)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		Espiramicina
Pc.1	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. xylosus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pc.2	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. aureus</i>	23
Pc.3	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Pc.4	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pc.5	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.6	<i>S. warneri</i>	22
	<i>S. hominis</i>	22
	<i>S. hominis</i>	23
	<i>S. hominis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.7	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. aureus</i>	22
Pc.8	<i>S. saprophyticus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.9	<i>S. aureus</i>	18 ⁺
	<i>S. xylosus</i>	20 ⁺
Pc.10	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. capitis</i>	22
	<i>S. capitis</i>	22
Pc.11	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.12	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Pc.13	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. warner</i>	23
	<i>S. aureus</i>	23
Pc.14	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. xylosus</i>	24
	<i>S. capitis</i>	19 ⁺
	<i>S. simulans</i>	18 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23

Quadro 2 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continuação)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		Espiramicina
Pc.15	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. aureus</i>	19 ⁺
Pc.16	<i>S. xylosus</i>	24
	<i>S. aureus</i>	19 ⁺
Pc.17	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.18	<i>S. cohnii</i>	19 ⁺
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.19	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	23
Pc.20	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. caprae</i>	21 ⁺
Pc.21	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. lugdunensis</i>	23
Pc.22	<i>S. aureus</i>	19 ⁺
	<i>S. aureus</i>	19 ⁺
	<i>S. lugdunensis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pc.23	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. aureus</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. aureus</i>	25
Pc.24	<i>S. warneri</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pc.25	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. saprophyticus</i>	22
Pc.26	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. xylosus</i>	23
Pc.27	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24

Quadro 3 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Convencional pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(conclusão)

Paciente/ Espécie		HALOS (mm)
		Espiramicina
Pc.28	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	24
Pc.29	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pc.30	<i>S. lugdunensis</i>	22
	<i>S. lugdunensis</i>	22
Pc.31	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Pc.32	<i>S. xylosus</i>	22
	<i>S. xylosus</i>	22
Pc.33	<i>S. aureus</i>	23
	<i>S. warneri</i>	22
Pc.34	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	25
Pc.35	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	25

* cepas resistentes; + cepas intermediárias

Anexo 20

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina.

(continua)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Cc.1	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. aureus</i>	27
	<i>S. aureus</i>	27
Cc.2	<i>S. sciuri</i>	21 ⁺
	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.3	<i>S. capitis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.4	<i>S. epidermidis</i>	24
	<i>S. aureus</i>	23
Cc.5	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
Cc.6	<i>S. epidermidis</i>	30
	<i>S. epidermidis</i>	30
Cc.7	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.8	<i>S. epidermidis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	23
Cc.10	<i>S. haemolyticus</i>	22
	<i>S. hominis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	28
	<i>S. epidermidis</i>	28
Cc.11	<i>S. aureus</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.13	<i>S. aureus</i>	25
Cc.14	<i>S. aureus</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	28
Cc.15	<i>S. aureus</i>	24
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.16	<i>S. epidermidis</i>	23
Cc.17	<i>S. capitis</i>	23
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.19	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. warneri</i>	25
Cc.20	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
Cc.21	<i>S. aureus</i>	30
	<i>S. aureus</i>	30
Cc.22	<i>S. capitis</i>	26
	<i>S. capitis</i>	26
Cc.23	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. epidermidis</i>	27
	<i>S. capitis</i>	26
	<i>S. hominis</i>	27

Quadro 2 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de *Staphylococcus* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina.

(conclusão)

Paciente/ Espécie		Halos(mm)
		espiramicina
Cc.24	<i>S. epidermidis</i>	26
	<i>S. epidermidis</i>	26
Cc.25	<i>S. warneri</i>	25
	<i>S. warneri</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.26	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. aureus</i>	24
Cc.27	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.28	<i>S. epidermidis</i>	25
	<i>S. epidermidis</i>	25
Cc.29	<i>S. xylosus</i>	24
	<i>S. xylosus</i>	24
Cc.30	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
	<i>S. epidermidis</i>	21 ⁺
	<i>S. xylosus</i>	22
	<i>S. aureus</i>	25
Cc.31	<i>S. xylosus</i>	22
	<i>S. aureus</i>	24
Cc.32	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.33	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.34	<i>S. epidermidis</i>	22
	<i>S. epidermidis</i>	22
Cc.35	<i>S. epidermidis</i>	23

* cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 21

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo anti-TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pt.2 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Enterobacter aerogenes</i>	>256 [32]	[16] ⁺ [2]	[4] [8] ⁺	>256 [8]	<1 <1	[16] [8]	>256 [4]	>256 >256	[2] [2]	[2] [4]	>256* >256*	<1	
Pt.4 <i>Chromobacterium violaceum</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	>256 [8]	>256* <1	>256* [2]	>256 [2]	<1 <1	[64] [16]	[64] [64]	>256 >256	[32]* [2]	[16]* [8] ⁺	>256* >256*	[64] [8]	
Pt.5 <i>P. luteola</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	>256 [8]	[8] [16] ⁺	[4] [2]	[16] [16]	<1 <1	<1 [32]	[1] [128]	>256 >256	<1 [4]	[1] [2]	>256* [0,25]	<1 >256	
Pt.6 <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	<1 <1	>256* >256*	[4] [4]	[16] [16]	<1 <1	<1 <1	>256 >256	>256 >256	<1 <1	<1 <1	>256* >256*	<1 <1	
Pt.9 <i>Serratia liquefaciens</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	>256 >256	>256* >256*	>256* >256*	>256 >256	[2] [2]	[16] [16]	>256 >256	>256 >256	[32]* [32]*	[4] [4]	>256* >256*	>256 >256	
Pt.12 <i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	>256 >256	>256 [16] ⁺	>256* <1	>256 >256	<1 <1	>256 <1	>256 <1	>256 >256	[32]* <1	[32]* [2]	>256* >256*	>256 <1	
Pt.14 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Serratia marcescens</i>	<1 <1 <1 <1 <1	[8] [8] [16] ⁺ [2] [16] ⁺	<1 <1 <1 <1 <1	[8] [8] [16] [8] [16]	<1 <1 <1 <1 <1	<1 <1 [16] <1 [16]	[1] [1] [1] [1] [1]	>256 >256 >256 >256 >256	<1 <1 <1 <1 <1	[1] [1] [2] <1 [2]	>256* >256* [0,5] >256* >256*	<1 <1 <1 <1 <1	
Pt.16 <i>Enterobacter cloacae</i> <i>P. fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	<1 >256 <1 <1	[8] [32] [16] ⁺ [16] ⁺	<1 [32]* <1 <1	[8] [64] [128] [128]	<1 <1 <1 <1	<1 [64] <1 <1	[1] >256 [1] [1]	>256 >256 >256 >256	<1 [32]* <1 <1	[1] [16]* <1 <1	>256* >256* >256* >256*	<1 [64] <1 <1	
Pt.18 <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	[8] [8] [8]	>256* >256* >256*	[32]* [32]* [32]*	[16] [16] [16]	<1 <1 <1	[4] [4] [4]	[1] [1] [1]	>256 >256 >256	[16]* [16]* [16]*	[2] [2] [2]	>256* >256* >256*	>256 >256 >256	

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo TNF pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton. (conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Pt.19	<i>Serratia marcescens</i>	[8] <256*	[8] ⁺ >256*	[16] >256	<1 <1	>256 >256	[128] [128]	>256 >256	[16] [*] [16] [*]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.24	<i>Serratia marcescens</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	>256 [16]	[128] [64]	>256 >256	>256* [2]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	[16] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	[16] >256	[64] [128]	>256 >256	[2] >256*	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.25	<i>Serratia marcescens</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	>256 [16]	[128] [16]	>256 >256	>256* [2]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	>256 >256	[4] >256*	>256 >256	<1 <1	[16] [16]	[16] [16]	>256 >256	[2] [2]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.26	<i>Serratia marcescens</i>	>256 >256	[2] >256*	[32] >256	<1 <1	[4] [4]	>256 >256	>256 >256	[16] [*] [16] [*]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
	<i>Serratia marcescens</i>	>256 >256	[2] >256*	[32] >256	<1 <1	[4] [4]	>256 >256	>256 >256	[16] [*] [16] [*]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.28	<i>P. aeruginosa</i>	[16] >256	>256 >256*	>256 >256*	[4] [*] >256	>256 >256	[128] [128]	>256 >256	[16] [*] [16] [*]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
	<i>P. aeruginosa</i>	[16] >256	>256 >256*	>256 >256*	[4] [*] >256	>256 >256	[128] [128]	>256 >256	[16] [*] [16] [*]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.30	<i>Enterobacter cloacae</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	[32] [1]	[64] [16]	[8] >256	[4] [4]	[2] [2]	>256* >256*	[16] >256
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	[1] [1]	[16] [16]	>256 >256	[4] [4]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
Pt.31	<i>Serratia marcescens</i>	[8] >256*	[2] >256*	[16] >256	<1 <1	>256 >256	>256 >256	>256 >256	[128] [*] [128] [*]	[4] [4]	>256* >256*	>256 >256
	<i>Serratia marcescens</i>	[8] >256*	[2] >256*	[16] >256	<1 <1	>256 >256	>256 >256	>256 >256	[128] [*] [128] [*]	[4] [4]	>256* >256*	>256 >256
Pt.32	<i>Serratia liquefaciens</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	[4] [4]	[16] [16]	>256 >256	[4] [4]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256
	<i>Serratia liquefaciens</i>	[8] >256*	[2] >256*	>256 >256	<1 <1	[4] [4]	[16] [16]	>256 >256	[4] [4]	[2] [2]	>256* >256*	>256 >256

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 22

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Ct.1	<i>Enterobacter cloacae</i>	[4] [16] ⁺	[2]	>256	<1	[128]	[16]	>256	[8] ⁺	[1]	>256*	[32]
	<i>Enterobacter cloacae</i>	[4] [16] ⁺	[2]	>256	<1	[128]	[16]	>256	[8] ⁺	[1]	>256*	[32]
Ct.4	<i>Serratia marcescens</i>	[2] [16] ⁺	[2]	[16]	<1	>256	[16]	>256	[8] ⁺	[1]	>256*	[32]
	<i>Serratia marcescens</i>	[2] [16] ⁺	[2]	[16]	<1	>256	[16]	>256	[8] ⁺	[1]	>256*	[32]
Ct.5	<i>Klebsiella oxytoca</i>	>256	<1	>256	[1]	>256	[8]	>256	[16] [*]	[4]	>256*	>256
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	>256	<1	>256	[1]	>256	[8]	>256	[16] [*]	[4]	>256*	>256
Ct.6	<i>E. coli</i>	>256	[32] [*]	>256	[1]	>256	[8]	>256	[32] [*]	[4]	>256*	>256
	<i>E. coli</i>	>256	[32] [*]	>256	[1]	>256	[8]	>256	[32] [*]	[4]	>256*	>256
Ct.12	<i>Serratia marcescens</i>	>256	[2]	[128]	<1	>256	<1	>256	<1	<1	>256*	<1
	<i>Serratia marcescens</i>	>256	[2]	[128]	<1	>256	<1	>256	<1	<1	>256*	<1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	[8]	[2]	[16]	<1	[32]	[16]	>256	[4]	[1]	>256*	[16]
	<i>Enterobacter cloacae</i>	[8]	[2]	[16]	<1	[32]	[16]	>256	[4]	[1]	>256*	[16]
Ct.13	<i>Serratia liquefaciens</i>	[2]	[2]	>256	<1	[128]	<1	>256	<1	<1	>256*	<1
	<i>Serratia liquefaciens</i>	[2]	[2]	>256	<1	[128]	<1	>256	<1	<1	>256*	<1
Ct.14	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	>256	[1]	>256	>256	>256	[16] [*]	[4]	>256*	>256
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	>256	[1]	>256	>256	>256	[16] [*]	[4]	>256*	>256
Ct.16	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	[128]	[16] [*]	>256	>256	>256	[8] ⁺	[4]	>256*	>256
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	[128]	[16] [*]	>256	>256	>256	[8] ⁺	[4]	>256*	>256
Ct.18	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>256	[8] ⁺	[64]	[8] [*]	>256	[8]	>256	[32] [*]	[8] ⁺	>256*	>256
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>256	[8] ⁺	[64]	[8] [*]	>256	[8]	>256	[32] [*]	[8] ⁺	>256*	>256
Ct.21	<i>Serratia liquefaciens</i>	>256	<1	[128]	[1]	>256	>256	>256	[2]	[2]	>256*	>256
	<i>Serratia liquefaciens</i>	>256	<1	[128]	[1]	>256	>256	>256	[2]	[2]	>256*	>256

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo Controle pelo método de diluição em ágar Müeler-Hinton. (conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Ct.22	<i>Pseudomonas luteola</i> <i>Serratia liquefaciens</i>	[128] [128]*	[4] [4]	[32] [32]	[4]* [1]	>256 >256	>256 >256	>256 >256	[16]* [16]*	[8] ⁺ [8] ⁺	>256* >256*	>256 >256
Ct.23	<i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[2] [2] [16] ⁺ [16] ⁺	[2] [2] [2] [2]	>256 >256 >256 >256	<1 <1 <1 <1	[4] [4] [16] [16]	[16] [16] [16] [16]	>256 >256 >256 >256	[2] [2] [8] ⁺ [8] ⁺	[1] [1] [1] [1]	>256* >256* >256* >256*	[16] [16] [32] [32]
Ct.26	<i>Enterobacter</i> <i>amnigenus</i> <i>Enterobacter</i> <i>amnigenus</i>	[16] ⁺ [16] ⁺	[2] [2]	>256 >256	<1 <1	[128] [128]	[16] [16]	>256 >256	[8] ⁺ [8] ⁺	[1] [1]	>256* >256*	[8] [8]
Ct.29	<i>Serratia marcescens</i> <i>Serratia marcescens</i>	[16] ⁺ [16] ⁺	[2] [2]	[128] [128]	<1 <1	[2] [2]	[2] [2]	>256 >256	[2] [2]	[1] [1]	>256* >256*	[2] [2]
Ct.29	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	[2] [2]	[2] [2]	[2] [2]	<1 <1	[2] [2]	[1] [1]	>256 >256	[2] [2]	[1] [1]	>256* >256*	[2] [2]
Ct.31	<i>Pantoea spp 3</i> <i>Pantoea spp 3</i>	[16] ⁺ [16] ⁺	[2] [2]	[128] [128]	[1] [1]	>256 >256	>256 >256	>256 >256	[32]* [32]*	[8] ⁺ [8] ⁺	>256* >256*	>256 >256

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 23

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. do grupo Convencional para o método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Pc.1	<i>Serratia marcescens</i>	[32]	<1	[16]	<1	[16]	[64]	[8]	<1	[8] [†]	>256*	<1
	<i>Serratia marcescens</i>	[32]	<1	[16]	<1	[8]	[64]	[8]	<1	[8] [†]	>256*	<1
Pc.2	<i>P. aeruginosa</i>	>256	<1	[16]	<1	[16]	[4]	[1]	<1	[8] [†]	[0,25]	<1
	<i>P. aeruginosa</i>	>256	<1	[16]	<1	[16]	[4]	[1]	<1	[8] [†]	[0,25]	<1
Pc.5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	[2]	[0,5]	<1
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	[2]	[0,5]	<1
Pc.10	<i>Serratia odorifera</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[8]	<1	<1	>256*	<1
	<i>Serratia odorifera</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[1]	[8]	<1	<1	>256*	<1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	[1]	<1	[16]	<1	[8]	[1]	[64]	<1	[1]	>256*	[1]
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	[1]	<1	[16]	<1	[8]	[1]	[64]	<1	[1]	>256*	[1]
	<i>Serratia marcescens</i>	<1	<1	[64]	<1	[2]	[64]	>256	<1	[8] [†]	>256*	<1
	<i>Serratia marcescens</i>	<1	<1	[64]	<1	[2]	[64]	>256	<1	[8] [†]	>256*	<1
Pc.15	<i>Enterobacter aerogenes</i>	[4]	[2]	[128]	<1	[32]	[2]	[128]	[64] [*]	[1]	[32] [*]	[128]
	<i>Kluyvera</i> spp	[4]	[4]	[128]	<1	[32]	[4]	[128]	[64] [*]	[1]	[32] [*]	[64]
Pc.16	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<1	<1	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	[1]	[0,5]	<1
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<1	[1]	<1	<1	<1	[4]	[1]	<1	[1]	[0,5]	<1
Pc.17	<i>P. aeruginosa</i>	>256	[64] [*]	[64]	[4]	[64]	[64]	>256	[64] [*]	[16] [*]	>256*	>256
	<i>P. aeruginosa</i>	>256	[64] [*]	[64]	[4]	[64]	[64]	>256	[64] [*]	[16] [*]	>256*	>256
Pc.24	<i>Serratia liquefaciens</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	[64]	[1]	<1	<1	[0,25]	<1
	<i>Serratia liquefaciens</i>	<1	<1	[2]	<1	<1	[64]	[1]	<1	<1	[0,25]	<1

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. do grupo Convencional para o método de diluição em ágar Müeler-Hinton. (conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM												
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri	
Pc.27 <i>Leclercia adecarboxylata</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[16]	128*	[2]	>256	<1	[128]	[64]	[64]	[8] ⁺	[4]	>256*	[64]	
	[16]	>256*	[2]	>256	<1	>256	[64]	>256	[16]*	[4]	>256*	>256	
	[16]	>256*	[2]	>256	<1	>256	[64]	>256	[16]*	[4]	>256*	>256	
Pc.28 <i>Serratia marcescens</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	<1	[16] ⁺	<1	<1	<1	<1	[8]	[1]	<1	<1	>256*	<1	
	<1	[32]*	<1	[16]	<1	<1	[4]	[8]	<1	[1]	>256*	<1	
	<1	[32]*	<1	[16]	<1	<1	[4]	[8]	<1	[1]	>256*	<1	
Pc.30 <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter cloacae</i>	[4]	>256*	[2]	>256	<1	[128]	[32]	>256	[2]	[2]	>256*	>256	
	[4]	>256*	[2]	>256	<1	[128]	[32]	>256	[2]	[2]	>256*	>256	
Pc.31 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[2]	>256*	[2]	>256	<1	>256	[8]	>256	[2]	[2]	>256*	[64]	
	[2]	>256*	[2]	>256	<1	>256	[4]	[32]	[1]	[2]	>256*	[32]	
Pc.32 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[4]	>256*	[2]	>256	<1	[8]	[16]	>256	[2]	[1]	>256*	>256	
	[4]	>256*	[2]	>256	<1	[8]	[16]	>256	[2]	[1]	>256*	>256	
Pc.34 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[8]	>256*	[2]	[32]	<1	[4]	[64]	>256	[32]*	[1]	>256*	[128]	
	[8]	>256*	[2]	[64]	<1	[8]	[32]	>256	[64]*	[1]	>256*	[128]	
Pc.35 <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella oxytoca</i>	[16]	>256*	[2]	>256	<1	[8]	[64]	>256	[128]*	[1]	>256*	>256	
	[16]	>256*	[2]	>256	<1	[8]	[64]	>256	[128]*	[1]	>256*	>256	

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazol; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 24

Quadro 1 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. do grupo Controle para o método de diluição em ágar Müeler-Hinton.

(continua)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Cc.1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	>256*	[2]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[1]	>256*	>256
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	>256*	[2]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[1]	>256*	>256
Cc.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>256	[2]	[4]	[4]*	>256	>256	>256	[32]*	[2]	>256*	>256
Cc.8	<i>Escherichia vulneris</i>	[16]*	[2]	[8]	<1	[32]	[8]	[32]	[4]	<1	[0,5]	[8]
	<i>Pantoea spp.</i>	[16]*	[2]	[4]	<1	[32]	[16]	[16]	[4]	<1	[0,5]	[4]
Cc.10	<i>Raouitella ornithinolytica</i>	[16]*	[2]	[64]	<1	[4]	[16]	[64]	[2]	[8]*	[0,25]	[16]
	<i>Raouitella ornithinolytica</i>	[16]*	[1]	[64]	<1	[4]	[16]	[64]	[2]	[8]*	[0,25]	[16]
	<i>Enterobacter amnigenus</i>	[16]*	[2]	[64]	<1	[16]	[16]	[128]	[8]*	<1	<0,25	[32]
	<i>Enterobacter amnigenus</i>	[32]*	[2]	[128]	<1	[16]	[16]	[128]	[8]*	<1	<0,25	[32]
Cc.11	<i>Serratia liquefaciens</i>	>256	[4]	[8]	[1]	>256	[8]	>256	[16]*	[8]*	>256*	>256
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	[8]	[1]	>256	[8]	>256	[16]*	[2]	>256*	>256
Cc.14	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[8]*	[16]	[1]	>256	[8]	>256	[32]*	[8]*	>256*	>256
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[8]*	[16]	[1]	>256	[8]	>256	[32]*	[8]	>256*	>256
Cc.19	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256	[4]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[4]	>256*	>256
	<i>Hafnia alvei</i>	>256	[4]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[4]	>256*	>256
Cc.23	<i>P. oryzihabitans</i>	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<1	>256	<1	<1	[0,25]	<1
	<i>P. oryzihabitans</i>	[1]	<1	[1]	<1	[1]	<1	>256	<1	<1	[0,25]	<1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256*	[2]	[16]	<1	[32]	[16]	[1]	[4]	<1	>256*	[16]
	<i>Enterobacter cloacae</i>	>256*	[2]	[16]	<1	[32]	[16]	[1]	[4]	<1	>256*	[16]
Cc.26	<i>Pseudomonas luteola</i>	>256	[2]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[8]+	>256*	>256
	<i>Pseudomonas luteola</i>	>256	[2]	[8]	[1]	>256	>256	>256	[16]*	[8]+	>256*	>256

Quadro 2 – Valores de CIM dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. do grupo Controle para o método de diluição em ágar Müeller-Hinton.

(conclusão)

Paciente/ Espécie	CIM											
	Metro	Amox	Dox	Azi	Cipro	Cefa	Clin	Pen	Tetra	Nor	Amp	Eri
Cc.31 <i>Enterobacter aerogenes</i>	[2]	[16] ⁺	[2]	>256	<1	[128]	[32]	[1]	[16]*	[1]	[0,25]	[16]
<i>Serratia liquefaciens</i>	[2]	[1]	[2]	[4]	<1	[4]	<1	[8]	[16]*	<1	[2]	[16]
Cc.32 <i>Pseudomonas luteola</i>	[4]	>256	[2]	[8]	<1	[16]	[16]	[1]	[2]	<1	<0,25	[8]
<i>Enterobacter cloacae</i>	[4]	>256*	[2]	[8]	<1	[16]	[16]	[2]	[2]	[1]	[0,25]	[4]

CIM = Concentração inibitória mínima; Metro = metronidazo; Amox = amoxicilina; Dox = doxiciclina; Azi = azitromicina; Cipro = ciprofloxacina; Cefa = cefalexina; Clin = clindamicina; Pen = penicilina; Tetra = tetraciclina; Nor = norfloxacina; Amp = ampicilina; Eri = eritromicina; * cepas resistentes; ⁺ cepas intermediárias

Anexo 25

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo anti-TNF pela metodologia de disco difusão para a espiramicina.

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Pt.2	<i>Klebsiella oxytoca</i>	11
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	9
Pt.4	<i>Chromobacterium violaceum</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Pt.5	<i>Pseudomonas luteola</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Pt.6	<i>Serratia marcescens</i>	9
	<i>Serratia marcescens</i>	9
Pt.9	<i>Serratia liquefaciens</i>	11
	<i>Serratia liquefaciens</i>	11
Pt.12	<i>P. aeruginosa</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Pt.14	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Pt.16	<i>Enterobacter cloacae</i>	9
	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	9
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Pt.18	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Pt.19	<i>Serratia marcescens</i>	9
	<i>Serratia marcescens</i>	9
Pt.24	<i>Serratia marcescens</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	0
	<i>Serratia marcescens</i>	9
Pt.25	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
Pt.26	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Pt.28	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	∅
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	∅
Pt.30	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Pt.31	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Pt.32	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅

∅ - não houve formação de halo

Anexo 26

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

(continua)

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Ct.1	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Ct.4	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Ct.5	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
Ct.6	<i>E. coli</i>	∅
	<i>E. coli</i>	∅
Ct.12	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Ct.13	<i>Serratia liquefaciens</i>	9
	<i>Serratia liquefaciens</i>	9
Ct.14	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Ct.16	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Ct.18	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	∅
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	∅
Ct.21	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
Ct.22	<i>Pseudomonas luteola</i>	9
	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
Ct.23	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Ct.26	<i>Enterobacter amnigenus</i>	9
	<i>Enterobacter amnigenus</i>	9
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
	<i>Serratia marcescens</i>	∅
Ct.29	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Ct.31	<i>Pantoea spp 3</i>	9
	<i>Pantoea spp 3</i>	9

∅ - não houve formação de halo

Anexo 27

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo Convencional pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Pc.1	<i>Serratia marcescens</i>	11
	<i>Serratia marcescens</i>	11
Pc.2	<i>P. aeruginosa</i>	∅
	<i>P. aeruginosa</i>	∅
Pc.5	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	∅
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	∅
Pc.10	<i>Serratia odorifera</i>	9
	<i>Serratia odorifera</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Serratia marcescens</i>	11
	<i>Serratia marcescens</i>	11
Pc.15	<i>Enterobacter aerogenes</i>	13
	<i>Kluyvera</i> spp	9
Pc.16	<i>Klebsiella oxytoca</i>	11
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	11
Pc.17	<i>P. aeruginosa</i>	∅
	<i>P. aeruginosa</i>	∅
Pc.24	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
Pc.27	<i>Leclercia adecarboxylata</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
Pc.28	<i>Serratia marcescens</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
Pc.30	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Pc.31	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Pc.32	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	9
Pc.34	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Pc.35	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅

∅ - não houve formação de halo

Anexo 28

Quadro 1 – Médias dos valores dos halos de inibição em milímetros dos isolados de Enterobactérias e *Pseudomonas* spp. para o grupo Controle pela metodologia de disco difusão para a espiramicina

Paciente/ Espécie		Halos (mm)
		espiramicina
Cc.1	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	∅
Cc.4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	∅
Cc.8	<i>Escherichia vulneris</i>	∅
	<i>Pantoea spp.</i>	9
Cc.10	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	13
	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	12
	<i>Enterobacter amnigenus</i>	9
	<i>Enterobacter amnigenus</i>	9
Cc.11	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Cc.14	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Cc.19	<i>Enterobacter cloacae</i>	11
	<i>Hafnia alvei</i>	11
Cc.23	<i>P. oryzihabitans</i>	11
	<i>P. oryzihabitans</i>	11
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
	<i>Enterobacter cloacae</i>	∅
Cc.26	<i>Pseudomonas luteola</i>	9
	<i>Pseudomonas luteola</i>	9
Cc.31	<i>Enterobacter aerogenes</i>	∅
	<i>Serratia liquefaciens</i>	∅
Cc.32	<i>Pseudomonas luteola</i>	13
	<i>Enterobacter cloacae</i>	12

∅ - não houve formação de halo

Anexo 29 – Certificado do Comitê de Ética em Pesquisa

 **UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**
CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
Av. Eng. Francisco José Longo, 777 – Jd. São Dimas
CEP 12201-970 – F. (12) 3947-9028
Fax (12) 3947-9010 / suely@fojic.unesp.br



CERTIFICADO
Comitê de Ética em Pesquisa
Envolvendo Seres Humanos

CERTIFICAMOS, que o protocolo nº **049/2008-PH/CEP**, sobre “**Presença e sensibilidade aos antimicrobianos de microrganismos potencialmente superinfecantes na cavidade bucal de pacientes com espondilite anquilosante em uso de ANTI-TNF (anti-tumoral necrosis factor)**”, sob a responsabilidade de **CRISTIANE YUMI KOGA ITO** está de acordo com os Princípios Éticos, seguindo diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa, envolvendo seres humanos, conforme Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado por este Comitê de Ética em Pesquisa.

São José dos Campos, 02 de setembro de 2008.



Profa. Dra. Suely Carvalho Mutti Naressi
Coordenadora

Pereira DFA. Presence and sensitivity to antimicrobials of microorganisms potentially superinfects in oral cavity of patients with ankylosing spondylitis in use of therapy anti-TNF [dissertation]. São José dos Campos: Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, UNESP - Universidade Estadual Paulista; 2010.

ABSTRACT

The Ankylosing Spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology, particularly characterized by a compromise of the axial skeleton. The conventional therapy includes the use of non-hormonal anti-inflammatory and Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The use of immunobiological agents, such as anti-TNF, has been considered an excellent therapeutical option in more serious and refractory cases. However, previous studies demonstrated an increased risk of infections after the treatment is completed. Oral reservoirs of opportunist microorganisms can cause systemic infections, once that the oral cavity represents a door of entrance for pathogens, especially in immunocompromised patients. The aim of the present study was to evaluate the presence and antimicrobial susceptibility of Candida spp., Staphylococcus spp., Enterobacteriaceae and Pseudomonas spp. in the oral cavity of patients with AS treated with anti-TNF in comparison to healthy individuals. The following groups were included in the study: anti-TNF group (35 AS patients, aged between 17 and 63 years and under anti-TNF therapy); Conventional group (35 AS patients aged between 21 and 74 years under non-immunobiological conventional treatment); and respective Control groups (composed by healthy individuals paired in age, gender and oral conditions with AS groups). After clinical examination and anamnesis, oral rinses of each individual was collected. The rinses were plated in specific culture media for each microorganism. The number of colony-forming units per milliliters (CFU/mL) was obtained. Isolates were identified by API system. Next, sensitivity tests to antifungals agents were done for yeasts isolates and antibiotics for bacterial isolates. For Staphylococcus spp., the CFU counts for the anti-TNF group and Conventional group was statistically higher than the respective control groups (test of Mann-Whitney, both $p < 0,0001$). No statistical difference of CFU/mL was observed for Candida spp. and Enterobacteriaceae/Pseudomonas spp. Candida albicans and Staphylococcus epidermidis were the most frequent species observed in all the groups. Serratia marcescens was the most predominant enterobacteria in anti-TNF group and Klebsiella oxytoca were the most common in the Conventional group. For the susceptibility test to antifungal agents all the evaluated isolates were sensible to ketoconazole and to fluconazole. For amphotericin B, two yeasts isolates from anti-TNF group (2.8%) were classified as resistant. For 5-fluorocytosine five (10.8%) isolates from the Conventional group and three (6%) from the control/anti-TNF group were classified as intermediate. A high percentage of Enterobacteriaceae and Pseudomonadaceae isolates were resistant to the tested

antibiotics. However, for ciprofloxacin and norfloxacin many isolates were susceptible. A low percentage of Staphylococcus spp. isolates were resistant to amoxicillin, ciprofloxacin, doxycycline and tetracycline. The high number of Staphylococcus spp. observed in the anti-TNF and Conventional groups can suggest an increased risk of opportunistic infection in AS patients.

Keywords: Ankylosing Spondylitis. Superinfection. Anti-TNF.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)