



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

IVANA PATRÍCIA PIAULINO FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE ESTREPTOCOCOS COM RESISTÊNCIA À
AMOXICILINA NA BOCA DE CRIANÇAS COM RISCO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Teresina

2023

IVANA PATRÍCIA PIAULINO FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE ESTREPTOCOCOS COM RESISTÊNCIA À
AMOXICILINA NA BOCA DE CRIANÇAS COM RISCO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia-PPGO da Universidade Federal do Piauí- UFPI, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Ciências Odontológicas
Linha de Pesquisa: Biociências e Materiais Odontológicos

Orientador(a): Prof. Dr. Patrick Veras Queleães

Teresina

2023

IVANA PATRÍCIA PIAULINO FERREIRA

**PREVALÊNCIA DE ESTREPTOCOCOS COM RESISTÊNCIA À
AMOXICILINA NA BOCA DE CRIANÇAS COM RISCO DE
ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia-PPGO da Universidade Federal do Piauí- UFPI, na área de Ciências Odontológicas, e linha de pesquisa Bociências e Materiais Odontológicos, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador (a): Prof. Dr. Patrick Veras Queleães
Aprovada em (dia) de (mês) de (ano)

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Patrick Veras Queleães
Orientador(a)

Prof. Dr. Gláuber Campos Vale
Examinador interno

Profa. Dra. Jessa Iashmin Alcobaça Gomes Machado
Examinador externo

Profa. Dra. Thais Torres Barros Dutra
Suplente

Dedico este trabalho à minha mãe, pelo amor incondicional, compreensão e exemplo de vida; aos meus parentes e amigos pelo apoio e, a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da concretização deste trabalho.

AGRADECIMENTO

À minha mãe, meu exemplo e alicerce. Mulher guerreira que sempre esteve e, sei que estará, ao meu lado garantindo meu sucesso.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Patrick Veras Quelemes, que sempre esteve disposto a me ajudar em todas as etapas desse trabalho.

À Prof. Dra. Maria José dos Santos Soares e aos meus colegas do Laboratório de Microbiologia, que conquistei amizade e deixaram essa trajetória mais leve.

À Dra. Natália Freitas de Deus Vale, um anjo no Hospital Infantil, pela assistência na seleção dos participantes e diagnóstico cardíaco.

À equipe do Hospital Infantil Lucídio Portela, às crianças que participaram e seus responsáveis.

Ao PPGO, corpo docente, direção e administração que oportunizaram a realização do curso. E aos colegas de turma, que mesmo com pouco contato presencial, sempre me apoiaram.

À FAPEPI que financiou esse trabalho.

Todos vocês foram fundamentais no processo e consolidação desse mestrado. Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A endocardite infecciosa (EI) é uma condição que pode ser causada pela bacteremia transitória induzida por procedimentos odontológicos invasivos em indivíduos com certas doenças cardíacas. Os estreptococos que colonizam a cavidade bucal estão entre os principais causadores dessa condição, sendo a amoxicilina (AMX) o antibiótico padrão para sua prevenção. No entanto, seu uso indiscriminado tem ocasionado a detecção de cepas de estreptococos resistentes à amoxicilina (ER-AMX) colonizando a cavidade oral, inclusive em crianças. **Objetivo:** Determinar a prevalência de estreptococos com resistência à amoxicilina na cavidade oral de crianças com doenças cardíacas que as tornam susceptíveis à EI. **Métodos:** Trata-se de um estudo observacional transversal com uma amostra consecutiva de crianças atendidas em um hospital público, aprovado pelo CEP-UFPI com o nº 2.654.176. Após aplicação de questionário sobre uso de antibióticos pelas crianças, foram coletadas amostras de saliva e biofilme dental, e a condição de saúde bucal das crianças foi avaliada por uma avaliadora calibrada ($\kappa=0,78$), utilizando os índices: ceo-d/CPO-D e pufa/PUFA. No laboratório, utilizou-se o meio seletivo para estreptococos ágar Mitis salivarius suplementado com AMX, para o isolamento inicial das cepas com resistência. Com colônias isoladas, seguiu-se com os testes da catalase e coloração de Gram, para a presunção do gênero. O método de microdiluição em caldo em placas de 96 poços foi empregado para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) da AMX e de um antibiótico controle, a ceftriaxona (CEFTR). Também foi realizado o antibiograma pela técnica disco-difusão para os antibióticos: ampicilina (2 e 10 mcg) e ampicilina + sulbactam (20 mcg). Para a realização dos testes descritos e conferência dos perfis de resistências, foram consultadas as seguintes diretrizes: CLSI (*Clinical Laboratory Standard Institute*) e BrCAST (*Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Também foi realizada uma análise estatística por meio do teste exato de Fischer com nível de significância de 95%, no qual se procurou associação entre a presença de bactérias resistentes com as seguintes variáveis: sexo, idade, número de tomadas de antibióticos no último ano, índice ceo-d/CPO-D e índice pufa/PUFA. **Resultados:** Trinta e cinco pacientes pediátricos com média de idade de 4 anos, com doenças cardíacas foram examinados. A condição cardiológica mais prevalente foi o defeito do septo ventricular (42,86%). A principal razão que levava as crianças a tomar antibióticos foi relatada como “dor de garganta”. Dentre as crianças, 68,57% nunca tinham ido ao dentista. O índice ceo-d/CPO-D médio foi de 2,25 e 40% das crianças necessitaram de tratamento restaurador devido a doença cárie. O índice pufa/PUFA foi maior ou igual a 1 para treze crianças avaliadas (37,14%), indicando necessidade de tratamento odontológico possivelmente invasivo. Dentre a amostra avaliada, 6 crianças (17,14%) possuíam ER-AMX em suas bocas e 14 (40,00%) apresentaram cepas com resistência intermediária a esse antibiótico. Assim, totalizou-se 20 crianças (prevalência de 57,14%) portando cepas de estreptococos com algum nível de resistência à AMX em suas bocas. A maior CIM da AMX para duas das cepas isoladas foi de 16 $\mu\text{g/ml}$, uma concentração muito alta considerando que um valor de $\text{CIM} \leq 0,5$

$\mu\text{g/ml}$ está relacionado à sensibilidade a este antibiótico. Entre as cepas selecionadas, 4 crianças (11,42%) não foram sensíveis à CEFTR. O antibiograma mostrou que as cepas resistentes à AMX ou ampicilina não eram sensíveis quando do uso desses antibióticos associados à inibidores de betalactamases, inferindo que o mecanismo de resistência pode não estar vinculado à produção dessas enzimas pelas bactérias. Não houve relação significativa entre a presença de bactérias com resistência à AMX e as variáveis analisadas, exceto para a relação com o índice pufa/ PUFA ($p=0,027$). **Conclusão:** Existe uma alta prevalência de crianças portando estreptococos com algum nível de resistência à AMX em suas bocas. Este pioneiro estudo brasileiro destaca a necessidade de uma maior atenção a esse grupo, que permanece com risco de acometimento de EI após tratamentos odontológicos invasivos, mesmo sob o uso prévio de AMX.

PALAVRAS-CHAVES: Endocardite Bacteriana. Resistência à Amoxicilina. Bactérias Orais. Estreptococos. Crianças.

ABSTRACT

Introduction: Infectious endocarditis (IE) is a condition that can be caused by transient bacteremia induced by invasive dental procedures in individuals with certain heart diseases. Streptococci colonizing the oral cavity are among the main culprits of this condition, with amoxicillin (AMX) being the standard antibiotic for its prevention. However, the indiscriminate use of AMX has led to the detection of amoxicillin-resistant streptococcal strains (AMX-RS) colonizing the oral cavity, even in children. **Objective:** To determine the prevalence of ER-AMX in the mouths of children with heart diseases that make them susceptible to IE. **Methods:** This is a cross-sectional observational study with a consecutive sample of children treated at a public hospital, approved by the CEP-UFPI (#2.654.176). After applying a questionnaire focus on the use of antibiotics by the children, saliva and dental biofilm samples were collected, and the children's oral health condition was evaluated by a calibrated examiner using the indices dmft/DMFT and pufa/PUFA. In the laboratory, a selective medium for streptococci, Mitis salivarius agar supplemented with AMX, was used for the initial isolation of resistant strains. After isolating colonies, catalase and Gram staining tests were performed for genus presumption. The microdilution method in 96-well plates was employed to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) of AMX and a control antibiotic, ceftriaxone (CEFTR). The antibiogram was also performed using the disk diffusion technique for the following antibiotics: ampicillin (2 e 10 mcg) and ampicillin + sulbactam (20 mcg). The following guidelines were consulted for conducting the tests and confirming resistance profiles: CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) and BrCAST (Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Statistical analysis was performed using Fischer's exact test with a significance level of 95% to investigate associations between the presence of resistant bacteria and the following variables: gender, age, number of antibiotic courses taken in the last year, dmft/DMFT index, and pufa/PUFA index. **Results:** Thirty-five pediatric patients with heart diseases were examined. The most prevalent cardiac condition was ventricular septal defect (42,86%). The main reason for antibiotic use among children was reported as "sore throat." Among the children, 68.57% had never visited the dentist. The mean dmft/DMFT index was 2.25, and 40% of the children required restorative treatment due to dental caries. The pufa/PUFA index was equal to or greater than 1 for thirteen evaluated children (37.14%), indicating a need for possibly invasive dental treatment. Among the evaluated sample, 6 children (17.14%) harbored AMX-RS in their mouths, and 14 (40.00%) had strains with intermediate resistance to this antibiotic. Thus, a total of 20 children (prevalence of 57.14%) carried strains of streptococci with some level of AMX resistance in their mouths. The highest MIC of AMX for two of the isolated strains was 16 µg/mL, a very high concentration considering that a $CIM \leq 0.5$ µg/mL is related to sensitivity to this antibiotic. Among the selected strains, 4 children (11.42%) were not sensitive to CEFTR. The antibiogram showed that strains resistant to AMX or ampicillin were not sensitive when these antibiotics were used in combination with beta-lactamase inhibitors, suggesting that the resistance mechanism may not be linked to the production of these enzymes by

the bacteria. There was no significant relationship between the presence of AMX-resistant bacteria and the analyzed variables, except in relation to the pufa/PUFA index ($p=0.027$). **Conclusion:** There is a high prevalence of children harboring streptococci with some level of AMX resistance in their mouths. This pioneering Brazilian study highlights the need for greater attention to this group, which remains at risk of developing IE after invasive dental treatments, even under the previous use of AMX.

KEYWORDS: Bacterial Endocarditis. Amoxicillin Resistance. Oral Bacteria. Streptococci. Children.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A-CA - Amoxicilina -ácido clavulânico

AHA - *American Heart Association*

AMP - Ampicilina

AMP/SB - Ampicilina/Sulbactam

AMX - Amoxicilina

CEFTR - Ceftriaxona

ceo-d/CPO-D – dentes cariados, extraídos/perdidos, obturados

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

DBC - Diretrizes Brasileiras de Cardiologia

EI - Endocardite Infeciosa

ER-AMX - Cepas resistentes à Amoxicilina

NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*

PA - Profilaxia Antibiótica

pufa/PUFA – envolvimento pulpar, úlcera, fístula, abscesso

TSA - Ágar Tripticaseína De Soja

TSB – Caldo Trípico De Soja

UFC - unidades formadoras de colônias

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Análise descritiva da amostra, referente a aspectos de saúde bucal...47	47
TABELA 2 - Condição cardiovascular de 35 crianças em risco para EI.....48	48
TABELA 3 - Rastreamento da frequência do uso prévio de antibióticos.....49	49
TABELA 4 - Concentrações Inibitórias Mínimas - CIM ($\mu\text{g/ml}$) dos antibióticos frente às cepas isoladas50	50
TABELA 5 - Distribuição das características sociodemográficas e clínicas das crianças e relação à presença de estreptococos com resistência à AMX na boca.....51	51
TABELA 6 - Cruzamento das características sociodemográficas e clínicas das crianças em relação à presença de estreptococos com resistência à AMX na boca.....52	52
TABELA 7 - Resultado do Antibiograma (halo em mm) dos antibióticos frente às cepas isoladas53	53

SUMÁRIO

REVISÃO DE LITERATURA.....	12
ARTIGO CIENTÍFICO FORMATADO PARA O PERIÓDICO BRAZILIAN ORAL RESEARCH.....	27
RESUMO.....	29
INTRODUÇÃO.....	30
METODOLOGIA.....	31
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	36
CONCLUSÃO.....	41
AGRADECIMENTOS.....	42
REFERÊNCIAS.....	42
FIGURA.....	46
TABELAS.....	47
ANEXO A - Normas para submissão do artigo.....	54
ANEXO B - Parecer Consubstanciado do CEP.....	57
ANEXO C - Anuência da Instituição Associada.....	60
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	61
APÊNDICE B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).....	62
APÊNDICE C - Questionário.....	63
APÊNDICE D - Ficha clínica.....	64
PRODUÇÃO CIENTÍFICO/ACADÊMICA DURANTE O CURSO.....	65

1. REVISÃO DE LITERATURA

Foi realizada pesquisa bibliográfica na base de dados PUBMED de artigos publicados entre os anos de 2002 a 2023. Foram utilizando-se os seguintes descritores: *amoxicillin*, *Streptococcus OR streptococci*, *oral OR mouth AND children AND endocarditis* utilizando-se, também, o operador booleano *NOT* para os termos *pneumoniae* e *pyogenes*. Foram selecionados 19 artigos que estão descritos em ordem cronológica, de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí - UFPI.

Ferrieri *et al.* (2002) realizaram uma revisão de literatura, com o objetivo de descrever as características únicas da EI (Endocardite Infecçiosa) em crianças e fornecer orientações para o diagnóstico e tratamento adequados. O artigo destaca que a EI em crianças tem uma apresentação clínica diferente da observada em adultos, é muitas vezes mais difícil de diagnosticar e está mais frequentemente associada a infecções por *Streptococcus viridans*, em comparação com adultos onde as infecções por *Staphylococcus aureus* são mais comuns. O artigo descreve as diretrizes de tratamento para a EI em crianças, sendo a penicilina o antibiótico de primeira escolha. Destaca também a importância de prevenir a EI em crianças através da prática de boa higiene dental e tratamento imediato de infecções de garganta ou pele.

Ready *et al.* (2004) buscaram os efeitos da Amoxicilina (AMX) na microbiota oral coletando amostras de placa bacteriana da boca de 40 crianças entre 4 e 5 anos de idade. Amostras de placa supragengival foram retiradas da dentição de cada sujeito, usando um *swab*. No total, 224 bactérias resistentes à AMX (faixa de Concentração Inibitória Mínima (CIM) variando de 8 a 128 µg/ml) foram isoladas das

40 crianças. Destes 224 isolados, 128 bactérias resistentes à AMX (9 gêneros e 25 espécies) foram isoladas das 25 crianças que não haviam tomado antibióticos e 96 bactérias resistentes à AMX (6 gêneros e 19 espécies) foram isoladas das 15 crianças com AMX anterior uso, com 5 gêneros e 13 espécies comuns a ambos. A porcentagem média da microbiota oral resistente à AMX aumentou de 2,4% em indivíduos que não usaram antibióticos para 10,9% em indivíduos que usaram AMX nos 03 meses anteriores à amostragem. A biodiversidade da microbiota oral resistente à AMX foi semelhante nos isolados de crianças com e sem uso prévio de AMX. Dos isolados resistentes à AMX recuperados de crianças com e sem uso de AMX, a maioria, 83,5 e 81,3%, respectivamente, compreendia três gêneros principais: *Haemophilus sp.*, *Streptococcus sp.* e *Veillonella spp.*

Rotimi *et al.* (2005) avaliaram a prevalência de estreptococos do grupo viridans resistentes à antibióticos na boca de crianças o Kwait. Um total de 102 crianças saudáveis, com idades entre 5-12 anos foram incluídas na pesquisa. Amostras de biofilme foram coletadas com curetas estéreis dos molares decíduos e permanentes, bem como do dorso da língua. As amostras foram diluídas e inoculadas em Agar Mitis Salivarius com e sem bacitracina. O E-test foi utilizado para determinar a CIM dos antibióticos. Entre todos os isolados *Streptococcus* do grupo viridans (VGS), 60,7% eram resistentes ao trimetoprim, 40,8% para AMX, 34,7% para piperacilina; 32,6% para eritromicina; 27,5% para cefuroxima; 25,3% para cefalotina; 22,3% para tetraciclina; 18,4% para penicilina e 15,4% para clindamicina. Os antibióticos mais ativos foram imipenem, para que apenas 2,3% eram resistentes, e a vancomicina, 5,4%. Ao todo, 45,8% e 54,2% dos resistentes à penicilina isolados foram obtidos de dentes e superfícies da língua, respectivamente.

Salako *et al.* (2007) avaliaram a sensibilidade à antibióticos de cepas do grupo viridans. Para isso, coletaram amostras de placa bacteriana supragengival dos molares decíduos e permanentes em 204 crianças entre 5 e 12 anos de idade, das quais 102 eram saudáveis e 102 tinham algum tipo de deficiência. A identificação das colônias ocorreu por coloração de Gram, morfologia e características hemolíticas em ágar sangue e Kits de teste API 20 Strep usados para identificação de colônias em nível de espécie. As CIMs foram determinadas usando fitas de E-test com AMX, cefalotina, clindamicina, eritromicina, penicilina G, tetraciclina e vancomicina. Os resultados apontam para um alto nível de resistência à AMX por todas as espécies estreptocócicas, exceto *S. mutans*, a qual foi observada em 18% dos isolados das crianças saudáveis e 21% das crianças com deficiência.

Nemoto *et al.* (2011) coletaram placa dental de 253 indivíduos sistematicamente saudáveis para avaliar a presença de estreptococos orais resistentes à AMX. As amostras foram diluídas em série em solução salina estéril, semeadas em placas de ágar Mitis Salivarius, com ou sem AMX (32 µg/mL) e incubado anaerobicamente a 37°C por 48h. Colônias representativas foram retiradas de cada placa com ágar MS com AMX. As CIMs para as cepas isoladas foram avaliadas e as espécies foram confirmadas genotipicamente. As espécies identificadas foram: *S. oralis* (n= 8), *S. mitis* (n=5), *S. salivarius* (n= 2), *S. sanguinis* (n=1), *S. parasanguinis* (n =1) e *S. australis* (n=1). Tais cepas forma provenientes de 14 pacientes (5,5%) e os CIMs de AMX Para essas cepas variaram de 16 a 64 µg/mL. As amostras de placa dentária foram coletadas mais de duas vezes em períodos diferentes, e 8 dos 14 indivíduos com cepas resistentes à AMX (ER-AMX) foram identificados na primeira coleta. Apenas dois participantes possuíam ER-AMX

persistentes, mas apenas um apresentou ER-AMX em três coletas consecutivas. Assim, percebe-se que as cepas com altos valores de CIMs encontradas são provenientes de bacteremia transitória. Entretanto, se tais cepas forem identificadas em pacientes com risco de EI, a Profilaxia Antibiótica (PA) não deve ser realizada com AMX.

Pasquantonio *et al.* (2012) isolaram 550 estreptococos orais a partir de placa dentária e conteúdo do sulco gengival de pacientes para testar sua suscetibilidade a antibióticos β -lactâmicos e não-lactâmicos, utilizando o método de microdiluição. A sensibilidade reduzida à penicilina foi registrada em 13,4% dos casos. A porcentagem de cepas resistentes à penicilina foi significativamente maior em *S. mitis* (24%), seguido de *S. sanguis* (19%), *S. mutans* (14%) e *S. salivarius* (10%). Nenhum nível de resistência à penicilina foi mostrado por 90 cepas de *S. anginosus*. No teste de sensibilidade aos antibióticos, o imipenem foi a droga mais ativa testada, confirmando sua boa atividade geral contra os estreptococos orais.

Nemoto *et al.* (2013) realizaram outro estudo para identificar a prevalência de ER-AMX, dessa vez em 34 crianças e adolescentes com risco de desenvolvimento de EI. As amostras de placa dentária coletadas foram semeadas em placas de ágar Mitis Salivarius, com ou sem AMX (16 μ g/ml). Nove cepas com uma CIM \geq 16 μ g/ml foram isoladas de 7 dos indivíduos (20,6%), cada um dos quais também foi resistente a outros antibióticos analisados, exceto para novas drogas quinolonas (levofloxacina e tosufloxacina). Amostras de placa dentária coletadas de cinco participantes após um intervalo adicional de 3-4 meses mostraram que dois abrigavam os mesmos clones, em diferentes momentos. Com teste de Fisher, os dados dessa pesquisa foram comparados aos encontrados no estudo anterior (2011) e sugerem uma prevalência

maior de ER-AMX em crianças e adolescentes em risco para EI, em comparação com indivíduos sistemicamente saudáveis.

Fysal *et al.* (2013) realizaram um estudo para avaliar a diversidade da microflora oral e a susceptibilidade antibiótica em 50 crianças de 6 a 12 anos. As amostras foram coletadas esfregando a cavidade oral girando o esfregaço estéril e, onde havia limitações, sondas dentais e curetas foram usados e, em seguida, foram colocados em frascos de plástico e levados ao laboratório para o processamento. Uma vez que as amostras dispersas foram colhidas e a coloração de Gram foi feita, elas também foram espalhadas em uma série de placas de ágar preparadas e inoculadas pela técnica de estrias. Após o período de incubação, as colônias foram identificadas pela sua morfologia, por coloração de Gram e por testes bioquímicos. Os resultados mostram que o número de bactérias determinado por contagens microscópicas foi duas vezes maior em pacientes com cárie do que em locais saudáveis. Além disso, a maioria dos isolados apresentaram atividade sensível à AMX, ampicilina (AMP), amicacina, eritromicina, vancomicina, clindamicina, tetraciclina e atividade resistente contra metronidazol, ciprofloxacina e gentamicina. Muito embora boa parte fosse sensível, uma fração de *S. mutans* apresentou diâmetro <24mm, sendo considerada resistente aos antibióticos supracitados.

Rexhepi *et al.* (2014) avaliaram *Streptococcus* da placa dentária e sua resistência à AMX em crianças com anomalias cardíacas congênitas. As amostras foram obtidas da placa dentária das superfícies vestibulares da primeira (decídua ou permanente) molares da mandíbula inferior e incisivos (decíduos ou permanentes) da mandíbula superior usando os *swabs*. A população foi formada por 90 crianças entre 6 e 15 anos de idade, das quais 30 eram saudáveis, 30 tinham cardiopatias congênitas

e não haviam usado antibióticos nos últimos 90 dias e 30 cardiopatas que fizeram o uso de antibióticos nos últimos três meses. As amostras retiradas da placa dentária foram inicialmente diluídas em solução salina 0,9% e depois colocada em placa de ágar nutriente ou sangue. A placa de ágar nutriente para cultivo bacteriano foi colocada na incubadora microbiológica por 24 horas à temperatura de 37°C. Após o cultivo bacteriano o material foi retirado da placa de ágar nutriente e colocado em um béquer especial para a criação da bactéria em suspensão. A suspensão foi feita pelo material misturado com o soro fisiológico 0,9% na quantidade de 2 a 3 ml, para posterior identificação de cepas bacterianas. Para a determinação da resistência à AMX (CIM), os cocos foram submetidos ao método de difusão em disco. Os resultados apontaram para resistência de alto nível à AMX observada para *Streptococcus sanguinis* (20%), em seguida, *Streptococcus oralis* (13,6%), *Streptococcus mitis* (12,9%) e *S. salivarius* (11,1%).

Loyola-Rodriguez *et al.* (2014) identificaram bactérias de infecções dentárias e determinaram a resistência bacteriana aos antibióticos prescritos para crianças. O procedimento de desinfecção de campo e dente para a coleta das amostras foi realizado com 30% de H₂O₂, seguido de 5% de tintura de iodo e 5% de NaOCl. A cárie dentária foi removida com uma broca estéril e o acesso foi realizado sem refrigeração de água para garantir contaminação mínima. Em dentes purulentos, solução salina estéril foi introduzida nos canais e o biofilme bacteriano rompido com uma lima endodôntica estéril. O instrumento com a amostra bacteriana aderente foi então transferido assepticamente para um frasco *ependorf* contendo 1 ml de solução estéril de salina tamponada com fosfato. Todas as amostras coletadas foram armazenadas a -40 °C até a realização dos ensaios microbianos e moleculares. A resistência

bacteriana aos antibióticos foi determinada pela seleção de colônias em placas de ágar contendo AMX, clindamicina e AMX-ácido clavulânico (A-CA), testadas em concentrações de 8 ou 16 µg/ml. A clindamicina nas duas concentrações testadas apresentou a maior resistência bacteriana (85,9%), seguida pela AMX (43,7%) e A-CA (12,0%). Este estudo demonstrou que A-CA tem maior efetividade antimicrobiana sobre bactérias isoladas de infecções da dentição decídua.

Para avaliar a possibilidade de transmissão de cepas resistentes à AMX Nemoto *et al.* (2015) coletou amostras das cavidades bucais de crianças e suas mães. Cepas resistentes foram isoladas de 320 espécimes de saliva coletadas de 150 pares mãe-criança saudáveis em ágar Mitis Salivarius com AMX (32 µg/ml). As CIMs foram avaliadas por microdiluição em caldo. A análise de DNA polimórfico amplificado aleatoriamente foi realizada para comparar os padrões de semelhança clonal das cepas isoladas de mães e filhos. Cepas estreptocócicas altamente resistentes à AMX foram encontradas em 11 crianças e 7 mães, que incluíram quatro pares mãe-filho, embora os padrões de semelhança clonal fossem consistentes em apenas três pares. Os resultados sugeriram que ER-AMX podem ser transmitidas entre mães e seus filhos e cuidados devem ser adotados caso as crianças tenham condições cardíacas que favoreçam a EI.

Palma *et al.* (2016) observaram que, em cavidades orais de bebês saudáveis, existam alta proporções de cepas de *Streptococcus salivarius* com resistência fenotípica e genotípica a múltiplas classes de antibióticos. As amostras orais foram coletadas com *swabs* estéreis da mucosa oral (fendas gengivais, bochechas, palato e dorso da língua) de 22 bebês saudáveis sistêmica e oralmente com idade de 2 a 16 meses. Os resultados apontaram para uma grande proporção de crianças abrigando

cepas com fenótipos de resistência à eritromicina (n = 20; 90,9%), incluindo aqueles com 2 a 8 meses de idade (n = 5; 83,3%). Altas frequências de lactentes portando cepas com resistência intermediária à penicilina G (n = 11, 50,0%) e AMX (n = 16, 72,7%) também foram observadas, embora menores percentuais de lactentes portassem cepas com fenótipos de resistência a essas drogas (22,7 e 13,6%, respectivamente). Dois bebês com 2 a 8 meses de idade (33,3%) apresentavam cepas resistentes à penicilina G. Entre os 95 isolados testados, 75 cepas (78,9%) apresentaram resistência a pelo menos um antibiótico e 27 (28,4%) apresentaram resistência a duas ou mais classes de antibióticos. As porcentagens de crianças que abrigam isolados com diferentes perfis de resistência aos antibióticos à penicilina G, ER-AMX, tetraciclina, doxiciclina e eritromicina foram 40,9; 63,6; 36,4; 27,3 e 54,5%, respectivamente, indicando diversidade fenotípica dentro desses colonizadores iniciais de *Streptococcus salivarius*.

Krzyściak *et al.* (2017) verificaram os métodos de Biotipagem de *Streptococcus mutans* com o teste de rotina como valor prognóstico na cárie na primeira infância. Um total de 142 espécimes de *S. mutans* foram coletados, com o auxílio de curetas estéreis, da superfície dentária de molares decíduos de crianças com cárie precoce o para posteriores análises. Colônias individuais cultivadas foram inoculadas no meio Ágar Trípico De Soja (TSA) com 5% de sangue de ovelha e incubadas por 24 horas nas condições acima. Em seguida, foram avaliadas as características morfológicas das colônias individuais cultivadas no meio com sangue de ovelha, bem como o tipo de hemólise causada por essas colônias. As colônias foram contadas para determinar as unidades formadoras de colônias (UFC) e suas culturas foram realizadas em microaerofilia. Após os testes, as cepas ficaram enquadradas em biotipos e, a partir

da CIM média, as cepas pertencentes ao biótipo IV foram mais sensíveis à AMX e cefazolina do que a teicoplanina e eritromicina. Entre as cepas isoladas de crianças com cárie (grupo cavitado), as cepas dos biótipos II e IV foram as mais sensíveis à AMX. Os resultados mostraram que as cepas dos biótipos III e IV, que eram menos sensíveis à eritromicina, mostraram-se sensíveis à AMX. Observou-se que 13% dos isolados de *S. mutans* foram resistentes à penicilina, enquanto todas são sensíveis à vancomicina.

Ali-Mahmood *et al.* (2018) realizaram um trabalho ao qual buscaram avaliar o efeito do uso de AMX sobre *S. mutans* em crianças. Um total de 60 amostras de placa dentária provenientes da boca de pacientes com idades entre 3 e 5 anos foram coletadas e analisadas. Foram utilizados 100 µL de uma suspensão 125 mg/5 ml de AMX comercializada de quatro marcas. Após os mecanismos de isolamento e análise microbiológico das amostras, se observou que os diâmetros das zonas de inibição para *S. mutans* variou entre 37 mm e 38 mm para o antibiótico Glomox - Emirados Árabes Unidos; Brumox - Índia (35 mm a 37 mm); AMX - Iraque (33 mm a 36 mm); Rivamox - Egito (31 mm a 33 mm). Os resultados mostraram que a atividade antibacteriana da suspensão oral foi o diferencial dos fármacos comerciais, testada pela técnica de difusão em ágar e são apresentadas informações sobre o diâmetro das áreas de inibição geradas na cepa de *S. mutans*. As informações mostraram que a atividade antibacteriana nas placas de ágar variou consideravelmente entre os medicamentos em suspensão testados. Os autores afirmam que, seguindo os critérios do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), os espécimes de *S. mutans* são considerados ligeiramente suscetíveis a esses medicamentos.

Al-shami *et al.* (2019) avaliaram a eficácia de alguns antibióticos contra *S. mutans* associados à cárie dentária em crianças e suas mães. Um total de 87 amostras de placa dentária foram coletadas de mães entre 35 e 44 anos com cárie ativas e 87 amostras foram coletadas de seus filhos entre 2 e 5 anos de idade com cárie ativa. As amostras foram transportadas para o laboratório imediatamente após coleta em caldo tioglicolato e processada no mesmo dia. Uma alíquota foi inoculada no ágar Mitis Salivarius com telurito de potássio, bacitracina e 20% de sacarose. Após a anaerobiose de 72 horas, as características das colônias foram estudadas e identificadas. O perfil do antibiograma foi realizado para determinar a susceptibilidade de 6 antibióticos β -lactâmicos e de 6 não β -lactâmicos pelo método de difusão em disco. Os resultados encontrados apontam para a AMP, Cefotaxina, Cefazolina e a Meticilina como os antibióticos mais eficazes contra isolados de *S. mutans* e a taxa de resistência não ultrapassou 2,3%. A taxa de resistência contra AMX foi de 14,9% em isolados das mães e 12,6% em isolados das crianças.

Loyola-Rodriguez *et al.* (2019) discutiram sobre as recomendações da *American Heart Association* (AHA) para a prevenção da EI por um protocolo de PA e sua relação com a resistência bacteriana aos antibióticos. Visto a complexidade do biofilme dental, que inclui diversas espécies bacterianas (Gram-negativas e Gram-positivas) é essencial considerar a frequência, magnitude e duração da bacteremia associada às infecções dentárias ativas antes da aplicação da PA. Os autores sugerem assim que, as diretrizes atuais devem ser revisadas de acordo com evidências recentes de resistência bacteriana aos antibióticos do protocolo, que inclui AMX (2 g) ou clindamicina (600 mg) administrados uma hora antes dos procedimentos odontológicos. Os dados dos estudos analisados variam sobre resistência bacteriana

a esses antibióticos, mas os autores sugerem que A-CA e Moxifloxacina devem ser incluídos, considerando a alta suscetibilidade de bactérias associadas a infecções orais, do trato gastrointestinal ou geniturinário e sua baixa resistência a esses antibióticos.

Araújo Júnior et al (2022) realizaram uma revisão sistemática e meta-análise sobre a presença de ER-AMX na boca de crianças, através da análise de estudos publicados entre 2000 e 2021. Foi constatado que os testes antimicrobianos mais realizados foram microdiluição (46,2% dos artigos) e difusão em disco (38,3%). E as principais bactérias com o fenótipo de resistência foram *Streptococcus mitis* e *S. sanguinis*, com CIM de até de 128µg/ml. A prevalência de crianças portadoras de ER-AMX na boca, variou de 5,5% a 86,3%, e a meta-análise evidenciou prevalência de 21,3% (I²= 0%, p= 0,705).

Referência	País	Principais resultados
Ferrieri, P., et al. Unique Features of Infective Endocarditis in Childhood. <i>PEDIATRICS</i> , 2002. 109(5), 931–943.	EUA	Revisão que destaca que a EI em crianças está mais frequentemente associada a infecções por <i>Streptococcus viridans</i> ; a penicilina é o antibiótico de primeira escolha para tratamento da EI.
Ready D, Lancaster H, Qureshi F, Bedi R, Mullany P, Wilson M. Effect of amoxicillin use on oral microbiota in young children. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2004; 48(8): 2883–7.	Reino Unido	A biodiversidade da microbiota oral resistente à AMX foi semelhante nos isolados de crianças com e sem uso prévio de AMX. E a maioria, compreendia a três gêneros principais: <i>Haemophilus sp.</i> , <i>Streptococcus sp.</i> e <i>Veillonella spp.</i>
Rotimi VO, Salako NO, Mokaddas E, Philip L, Rajan P. High frequency of isolation of antibiotic-resistant oral viridans streptococci from children in Kuwait. <i>J Chemother.</i> 2005;17(5):493–501.	Kuwait	Avaliaram por E-test os <i>Streptococcus</i> do grupo viridans isolados da boca de crianças e destes, 60,7% eram resistentes ao trimetoprim, 40,8% para AMX, 34,7% para piperacilina; 32,6% para eritromicina; 27,5% para cefuroxima; 25,3% para cefalotina; 22,3% para tetraciclina; 18,4% para penicilina e 15,4% para clindamicina. Os antibióticos mais ativos foram imipenem e vancomicina.
Salako N, Rcps FDS, Rotimi V. The prevalence and antibiotic sensitivity of oral Viridans streptococci in healthy children and children with disabilities in Kuwait. <i>Spec care Dent.</i> 2007;27(2):67–72.	Kuwait	Com uso de E-test encontraram alto nível de resistência à AMX por todas as espécies estreptocócicas, exceto <i>S. mutans</i> .
Nemoto H, Nakano K, Masuda K, Wada K, Ardin AC, Nomura R, et al. Distribution of oral streptococci highly resistant to amoxicillin in dental plaque specimens from Japanese children and adolescents. <i>J Med Microbiol.</i> 2011;60(12):1853–9.	Japão	Avaliaram a presença de estreptococos orais resistentes à AMX em indivíduos sistematicamente saudáveis por coleta de placa dental. As CIMs de AMX para essas cepas variaram de 16 a 64 µg/mL, principalmente provenientes de bacteremia transitória
Pasquantonio G, Condo S, Cerroni L, Bikiq L, Nicoletti M, Prenna M, et al. Antibacterial	Itália	Avaliaram suscetibilidade de estreptococos orais coletados de placa dentária e do sulco gengival a antibióticos β-lactâmicos e não-

<p>activity of various antibiotics against oral streptococci isolated in the oral cavity. <i>Int J Immunopathol Pharmacol.</i> 2012;25(3):805–9.</p>		<p>lactâmicos, por microdiluição. A sensibilidade reduzida à penicilina foi registrada em 13,4% dos casos e, significativamente maior em <i>S. mitis</i> (24%), <i>S. sanguis</i> (19%), <i>S. mutans</i> (14%) e <i>S. salivarius</i> (10%).</p>
<p>Nemoto H, Nomura R, Ooshima T, Nakano K. Distribution of amoxicillin-resistant oral streptococci in dental plaque specimens obtained from Japanese children and adolescents at risk for infective endocarditis. <i>J Cardiol.</i> 2013;62(5):296–300.</p>	<p>Japão</p>	<p>Concluiu que há prevalência maior ER-AMX em crianças e adolescentes em risco para EI, em comparação com indivíduos sistemicamente saudáveis.</p>
<p>Fysal N, Jose S, Kulshrestha R, Arora D, Abdul Hafiz KA, Vasudevan S. Antibioqram pattern of oral microflora in periodontic children of age group 6 to 12 years: A clinicomicrobiological study. <i>J Contemp Dent Pract.</i> 2013;14(4):595–600.</p>	<p>Índia</p>	<p>Concluíram que o número de bactérias determinado por contagens microscópicas foi duas vezes maior em pacientes com cárie. E uma fração de <i>S. mutans</i> foi considerada resistente aos antibióticos utilizados.</p>
<p>Rexhepi A, Niko R, Begzati A, Loxha MP, Krasniqi V, Agani Z, et al. Dental Plaque Streptococci and Their Amoxicillin Resistance in Children with Congenital Heart Anomalies: Results of a Prospective Study. <i>Open J Stomatol.</i> 2014;04(07):345–51.</p>	<p>Kosovo</p>	<p>O método de difusão em disco apontou para resistência de alto nível à AMX para <i>Streptococcus sanguinis</i> (20%), em seguida, <i>Streptococcus oralis</i> (13,6%), <i>Streptococcus mitis</i> (12,9%) e <i>S. salivarius</i> (11,1%) em crianças com anomalias cardíacas congênitas.</p>
<p>Loyola-Rodriguez JP, Garcia-Cortes JO, Martinez-Martinez RE, Patiño-Marin N, Martinez-Castañon GA, Zavala-Alonso N V., et al. Molecular identification and antibiotic resistant bacteria isolated from primary dentition infections.</p>	<p>México</p>	<p>Concluiu que A-CA tem maior efetividade antimicrobiana sobre bactérias isoladas de infecções da dentição decídua.</p>

Aust Dent J. 2014;59(4):497–503.		
Nemoto H, Nomura R, Nakano K. Isolation of amoxicillin-resistant oral streptococci from children and their mothers. <i>Pediatr Dent J.</i> 2015;25(1):8–13.	Japão	Concluíram que ER-AMX podem ser transmitidas entre mães e seus filhos e cuidados devem ser adotados caso as crianças tenham condições cardíacas que favoreçam a EI.
Palma TH, Harth-Chú EN, Scott J, Stipp RN, Boisvert H, Salomão MF, et al. Oral cavities of healthy infants harbour high proportions of <i>Streptococcus salivarius</i> strains with phenotypic and genotypic resistance to multiple classes of antibiotics. <i>J Med Microbiol.</i> 2016;65(12):1456–64.	Brasil	Observaram que, em cavidades orais de bebês saudáveis, existem alta proporções de cepas de <i>Streptococcus salivarius</i> com resistência fenotípica e genotípica a múltiplas classes de antibióticos, como eritromicina e penicilinas.
Krzyściak W, Kościelniak D, Papiez M, Jurczak A, Vyhouskaya P. Methods of Biotyping of <i>Streptococcus mutans</i> Species with the Routine Test as a Prognostic Value in Early Childhood Caries. <i>Evidence-based Complement Altern Med.</i> 2017.	Polônia	As cepas de <i>Streptococcus mutans</i> em cárie na primeira infância dos biótipos II e IV mostraram-se mais sensíveis à AMX. 13% dos isolados foram resistentes à penicilina, mas todas foram sensíveis à vancomicina.
Ali Mahmood R, Abidali A-SZ. Effect of amoxicillin use on <i>Streptococcus mutans</i> in children. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2018;54(1):1148–51.	Iraque	Os resultados mostraram que os diâmetros das zonas de inibição da AMX sobre o <i>S. mutans</i> variaram entre as diferentes marcas comerciais testadas. Os autores consideram que <i>S. mutans</i> é ligeiramente suscetível aos medicamentos de acordo com os critérios do CLSI.
Al-shami IZ, Al-Hamzi MA, Al-Shamahy HA, Majeed ALAA. Efficacy of some Antibiotics against <i>Streptococcus Mutans</i> Associated with Tooth decay in Children and their Mothers. <i>Online J Dent Oral Heal.</i> 2019;2(1):0–3	Iémen	Em mães e crianças com cárie dentária, AMP, Cefotaxima, Cefazolina e Metecilina foram os antibióticos mais eficazes contra <i>S. mutans</i> , com uma taxa de resistência inferior a 2,3%. A resistência à AMX foi de 14,9% nas mães e 12,6% nas crianças.

<p>Loyola-Rodriguez JP, Franco-Miranda A, Loyola-Leyva A, Perez-Elizalde B, Contreras-Palma G, Sanchez-Adame O. Prevention of infective endocarditis and bacterial resistance to antibiotics- A brief review. Spec Care Dentist. 2019 Nov;39(6)-603-609</p>	<p>México</p>	<p>Os autores sugerem revisar as diretrizes atuais com base em evidências recentes de resistência bacteriana. Eles propõem incluir A-CA e moxifloxacina devido à alta suscetibilidade das bactérias associadas a infecções orais, gastrointestinais ou geniturinárias e sua baixa resistência a esses antibióticos.</p>
<p>Araújo Júnior, A.G.; Costa, M.L.V.A.; Silva, F.R.P.; Arcanjo, D.D.R.; Moura, L.F.A.D.; Oliveira, F.A.A.; Soares, M.J.S.; Quelemes, P.V. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathogens 2022, 11, 1114.</p>	<p>Brasil</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análise sobre a presença de ER-AMX na boca de crianças. Os testes mais comuns foram microdiluição (46,2%) e difusão em disco (38,3%). <i>Streptococcus mitis</i> e <i>S. sanguinis</i> apresentaram resistência com CIM de até 128 µg/mL. A prevalência de ER-AMX variou de 5,5% a 86,3%, com meta-análise mostrando prevalência de 21,3% (I2=0%, p=0,705).</p>

**ARTIGO CIENTÍFICO FORMATADO PARA O PERIÓDICO BRAZILIAN ORAL
RESEARCH**



Informações básicas

Qualis Capes (Odontologia) - A2

Fator de ImpactoTM 2.674 (Institute for Scientific Information - ISI)

A **Brazilian Oral Research** - BOR é a publicação oficial da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO.

**PREVALÊNCIA DE ESTREPTOCOCOS ORAIS COM RESISTÊNCIA À
AMOXICILINA EM CRIANÇAS COM RISCO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA**

Ivana Patrícia Piauilino FERREIRA¹, Marina Lua Vieira de Abreu COSTA², Ayrton Galvão de ARAÚJO JÚNIOR³, Alyne Pereira LOPES⁴, Felipe Araújo de Alcântara OLIVEIRA⁵; Lúcia de Fátima Almeida de Desus MOURA⁶, Maria José dos Santos SOARES⁷, Patrick Veras QUELEMES⁸.

¹ Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: ivanapatriciapf@gmail.com

² Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: marinaluabareu@hotmail.com

³ Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: dr.ayrtonjunior@hotmail.com

⁴ Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: alyne.lobes21@gmail.com

⁵ Departamento de Morfofisiologia Veterinária, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: oliveira2201@gmail.com

⁶ Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: mouraiso@uol.com.br

⁷ Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: mrsapijf@gmail.com

⁸ Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Universidade Federal do Piauí – Teresina, Piauí, Brasil. E-mail: pquelemes@gmail.com

Área temática: Microbiologia

RESUMO

Este estudo objetivou determinar a prevalência de estreptococos orais com resistência à amoxicilina de crianças com doenças cardíacas suscetíveis à endocardite infecciosa (EI). Para tanto, foram coletadas amostras de saliva e biofilme dental, sendo também registrados dados clínicos da saúde bucal, bem como o histórico de uso de antibióticos. As amostras foram cultivadas em ágar Mitis salivarius+Amoxicilina (AMX), isoladas e testadas para a presunção do gênero. Foi determinada a Concentração Inibitória Mínima (CIM) da AMX e ceftriaxona (CEFTR) e realizado o antibiograma com ampicilina e ampicilina/sulbactam de acordo com o CLSI e BrCAST. A amostra foi composta por 35 crianças, das quais, 68,57% nunca tinham ido ao dentista. A média dos índices ceo-d/CPO-D e pufa/PUFA foram 2,25 e 0,22, respectivamente. Observamos que 20 crianças (57,14%) portavam estreptococos com algum nível de resistência à AMX em suas bocas. Entre as cepas selecionadas, 4 (16%) crianças não foram sensíveis à CEFTR. O resultado do antibiograma sugere que o mecanismo de resistência pode não estar vinculado à produção de beta-lactamases pelas bactérias. Houve relação significativa entre a presença de bactérias resistentes e o índice pufa/PUFA ($p=0,027$). Este estudo pioneiro destaca a alta prevalência da presença de estreptococos resistentes à amoxicilina na cavidade oral de crianças com cardiopatias, indicando a necessidade de maior atenção a esse grupo de risco.

Descritores: Endocarditis. Streptococcus. Drug Resistance, Bacterial. Pediatric Dentistry.

INTRODUÇÃO

A endocardite infecciosa (EI) é uma condição rara, porém grave, que pode afetar adultos e crianças portadores de determinadas cardiopatias.¹ Essa doença pode ser causada pela bacteremia transitória originada por procedimentos odontológicos invasivos,² especialmente por bactérias do gênero *Streptococcus* que colonizam a cavidade bucal.^{3,4} Isso acontece pois, ao entrar na corrente sanguínea durante o atendimento odontológico, podem formar biofilme na superfície de válvulas cardíacas e/ou próteses valvares de tais pacientes, sendo dificilmente debeladas por condutas medicamentosas, aumentando os índices de morbi-mortalidade.^{5,6}

Deste modo, uma profilaxia antibiótica (PA) é comumente administrada em indivíduos com certos tipos de condições cardíacas, antes da realização de tratamentos odontológicos invasivos, sendo a amoxicilina (AMX), o medicamento padrão amplamente utilizado para esse fim.^{7,8} A AHA (*American Heart Association*)⁸ e as Diretrizes Brasileiras de Cardiologia (DBC)⁹ recomendam o uso de PA com dosagem de 50 mg/kg de AMX para crianças, uma hora antes de procedimentos odontológicos invasivos.

No entanto, devido ao uso excessivo e/ou indiscriminado dessa droga para tratamento de infecções que acometem, principalmente, a boca, ouvido e garganta,¹⁰ bactérias resistentes à AMX têm sido detectadas colonizando, também, a cavidade bucal,^{4,7,11} o que resultaria em uma PA ineficaz e a manutenção do risco de EI. Estudos japoneses, por exemplo, constataram a presença de estreptococos resistentes e/ou altamente resistentes à AMX na boca de crianças e adolescentes com alterações cardíacas.¹¹

A resistência antibiótica é um tema de relevância global, de grande impacto na saúde pública e deve ser continuamente vigiada, especialmente em pacientes suscetíveis a infecções.¹² Entretanto, até o momento, estudos que avaliaram a presença de estreptococos resistentes à AMX na boca de crianças com risco de EI são escassos, e no Brasil, inexistentes.²⁰ Portanto, o

objetivo deste trabalho é determinar prevalência de estreptococos orais com resistência à AMX na cavidade bucal de crianças portadoras de cardiopatias moderadas e graves.

METODOLOGIA

Os protocolos utilizados neste trabalho foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (UFPI) (número do parecer: 2.654.176), seguindo a Resolução 466/12 (Conselho Nacional de Saúde) que estabelece as diretrizes para pesquisas envolvendo seres humanos. Foi realizado um estudo observacional transversal com amostra consecutiva composta por crianças voluntárias com situações cardiovasculares consideradas de risco para EI, atendidas no Hospital Lucídio Portella, especializado em Pediatria, que presta atendimento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), no estado do Piauí. O período de coleta foi entre agosto de 2022 e janeiro de 2023 e todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e receberam informações sobre uso consciente de antibióticos e manutenção da saúde bucal.

Visto que as DBC⁹ consideram a necessidade de profilaxia antibiótica para todo paciente com valvopatia moderada a importante, foram incluídas todas as crianças com idade entre 1 e 12 anos, atendidas e diagnosticadas por médico especialista em cardiologia pediátrica no hospital, com alguma das condições destacadas pela AHA^{8,13} consideradas de risco alto ou moderado:

- Risco alto: válvulas cardíacas protéticas, história prévia de endocardite (mesmo na ausência de outra doença cardíaca), doença cardíaca congênita cianótica complexa ou shunts ou condutos pulmonares sistêmicos construídos cirurgicamente.
- Risco moderado: condições não corrigidas como persistência do canal arterial, comunicação interventricular, defeitos do septo atrial, coarctação da aorta e válvula aórtica

bicúspide. Disfunção valvar adquirida (por exemplo, devido a doença cardíaca reumática ou doença vascular do colágeno) e cardiomiopatia hipertrófica.

Foram excluídas crianças que fizeram uso de aparelho ortodôntico fixo e que fizeram uso de antibiótico em menos de um mês antes da coleta, para que não sejam selecionadas bactérias resistentes advindas de bacteremia transitória.

Coleta dos dados e amostras / exame clínico

Para coleta de dados, foi aplicado um questionário que continha perguntas sobre informações sociodemográficas da criança, da mãe/responsáveis, focando no histórico do uso de antibióticos pela criança. Para diminuir o viés de memória, um portfólio de imagens com diferentes formas comerciais dos antibióticos comumente prescritos em Pediatria foi exibido e explicado aos responsáveis.

O material proveniente da boca das crianças, saliva e biofilme dental, foi coletado com o auxílio de um *swab* estéril de todos os dentes, mucosa jugal, dorso da língua e região sublingual. Os *swabs* com as amostras coletadas foram acondicionados no interior de tubos de ensaio estéreis contendo caldo tríptico de soja (TSB) e foram mantidos refrigerados e transportados em embalagem térmica para o laboratório em até duas horas após coleta.

A condição de saúde bucal das crianças foi avaliada por um único cirurgião-dentista calibrado ($\kappa=0,78$) por meio de exame clínico, utilizando-se a posição “joelho-a-joelho”, com auxílio de iluminação artificial, sonda da Organização Mundial de Saúde (OMS), espelho clínico estéreis e algodão para a secagem das superfícies dentárias. A ficha clínica foi preenchida com dados para avaliação dos índices: ceo-d/CPO-D para cárie dentária e o índice pufa/PUFA para consequências de cárie não tratadas. As crianças com necessidades de tratamento odontológico foram encaminhadas para a Clínica Infantil da Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Isolamento e cultivo bacteriano

As amostras coletadas das crianças foram plaqueadas em ágar Mitis Salivarius contendo AMX (Sigma-Aldrich®) na concentração de 8 µg/ml para o isolamento inicial de cepas consideradas resistentes ao antibiótico. As placas foram então incubadas a 37°C por 48h em microaerofilia. As colônias isoladas resistentes à AMX foram testadas por Gram e catalase para presunção do gênero *Streptococcus*, repassadas para ágar tripticaseína de soja (TSA) e incubadas como já descrito, sendo então, estocadas para demais testes.

Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos

Para a realização dos testes, foram seguidas as recomendações do CLSI¹⁴ e BrCAST¹⁵. A resistência bacteriana foi avaliada por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) pelo método de microdiluição com AMX, sendo utilizada como controle positivo a Ceftriaxona (CEFTR) (TEUTO®). Em placas de 96 poços de fundo chato, um inóculo ao padrão de turbidez de 0,5 McFarland foi diluído em caldo Mueller-Hinton com 4% de sangue lisado de cavalo de modo que a concentração bacteriana final em cada poço foi de 5×10^5 UFC/ml. Para o teste, foi realizada uma diluição seriada de razão 2, sendo que as concentrações de AMX nos poços variaram de 16 a 0,125 µg/ml. Já as concentrações de CEFTR variaram de 8 a 0,0625 µg/ml. As placas foram então incubadas a 37°C por 24 horas em microaerofilia.

O antibiograma foi realizado pela técnica de disco-difusão. Foram utilizados os seguintes discos de antibióticos: Ampicilina (AMP) 2 mcg (Liofilchem®), AMP 10 mcg (SENSIFAR®) e AMP/Sulbactam (AMP/SB) 20 mcg (10/10 mcg) (CECON®). Com auxílio de *swab* estéril, foram inoculadas as bactérias de uma suspensão equivalente a 0,5 da escala de McFarland em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton com 5% de sangue de carneiro. Em seguida, foram acondicionados os discos de antibióticos. As placas foram, então, incubadas

como na microdiluição e, após 24h, o diâmetro da zona de inibição foi medido com auxílio de paquímetro digital.

Análise estatística

A associação entre a presença ou não presença de estreptococos com resistência à AMX na boca das crianças avaliadas com as variáveis sociodemográficas e clínicas foi feita por intermédio do teste de Exato de Fisher, por apresentar resultados mais confiáveis com amostras pequenas.¹⁶ O programa utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 20. O valor de p foi fixado em $<0,05$.

Para identificação das diferenças significativas entre os grupos de cada associação, foi avaliado os Resíduos Padronizados Ajustados, valores acima de $\pm 1,96$ foram considerados estatisticamente significativos.¹⁷ Como medida de tamanho de efeito foi adotado o V de Cramer, seguindo os seguintes pontos de corte: $>0,1$ – pequeno; $>0,3$ – médio; e $>0,5$ – grande.¹⁸

RESULTADOS

Um total de 35 pacientes pediátricos com doenças cardíacas suscetíveis a EI, com idade variando de 1 a 12 anos (idade média de 4 anos), foram examinados neste estudo. A Tabela 1 apresenta a caracterização da amostra com a maioria dos participantes do sexo feminino e com dentição decídua. Verificou-se que a frequência média de escovação entre os participantes foi de 1,4 vezes ao dia. A maioria das crianças nunca visitou um dentista e, entre as que já visitaram, o motivo mais citado foi a presença de cárie.

Conforme especificado na Tabela 2, todas as crianças apresentavam cardiopatias congênitas, sendo a mais prevalente o defeito do septo ventricular. Apenas três delas haviam sido submetidas a cirurgias cardíacas que resultaram em shunt residual.

A Tabela 3 apresenta o rastreamento da frequência do uso prévio de antibióticos. Em geral, a frequência de uso de antibióticos durante o ano anterior à coleta de dados foi baixa, sendo que 77,1% haviam tomado no máximo dois ciclos no ano anterior. O principal motivo do uso de antibióticos é a “inflamação na garganta”, e o mais citado na categoria "outros" foi infecção do trato urinário. Destaca-se a alta porcentagem de responsáveis que relataram nunca fazerem o uso de antibiótico sem a prescrição médica.

A Tabela 4 contém os resultados da CIM da AMX e CEFTR frente aos estreptococos isolados. A maioria das CIMs da AMX apresentou valores entre 1 e 2 µg/ml, valores considerados de resistência intermediária, segundo o BrCAST.¹⁵ O valor de CIM mais alto encontrado foi de 16 µg/ml para duas cepas, isoladas de duas crianças. Já para a CEFTR, o valor mais alto foi de 4 µg/ml, isolado da boca de uma criança.

Em relação à prevalência da presença de estreptococos orais com algum nível de resistência à AMX em crianças, observou-se que seis (17,14%) apresentam bactérias orais consideradas resistentes (CIM > 2 µg/ml). Tais crianças possuíam as idades de 6, 4, 1, 9, 4 e 1 ano. Ademais, 14 crianças (40%) apresentaram cepas com resistência intermediária (CIM = 1-2 µg/ml). Tais resultados apontam para uma prevalência de 57,14% (n=20) de crianças que portam estreptococos com algum nível de resistência à AMX na boca (Figura 1A). Baseando-se nos resultados da CIM da CEFTR, e nos valores de corte estabelecidos pelo CLSI¹⁴, apenas uma criança (4%) portava uma cepa considerada resistente. Ademais, em três (12%) encontramos cepas com resistência intermediária, totalizando quatro crianças (11,42%), portando estreptococos não sensíveis à CEFTR (Figura 1B).

O ceo-d/CPO-D médio foi de 2,25 e 40% das crianças necessitaram de tratamento restaurador devido à cárie dentária. O índice pufa/PUFA médio foi de 0,22, e 11% das crianças apresentaram sinais e sintomas de cárie não tratada antes dos 13 anos de idade. A tabela 5

mostra que 61% das crianças possuem índice ceo-d/CPO-D = 0 e que 20% das crianças que apresentaram um índice pufa/PUFA >1.

A Tabela 6 apresenta o cruzamento das características sociodemográficas e clínicas com a presença ou não de bactéria resistente na boca das crianças analisadas. Foi possível observar que somente a associação com o índice pufa/PUFA foi estatisticamente significativa ($p = 0,027$) com força média ($V_{\text{cramer}} = 0,428$). Dentre as crianças que apresentaram índice pufa/PUFA entre 1 e 5, 100% tinham bactérias resistentes na boca.

A Tabela 7 apresenta o resultado do antibiograma por disco-difusão, seguindo os pontos de corte do BrCAST¹⁵. Observou-se que quatro cepas, sendo duas delas oriundas da mesma criança, não apresentaram nenhum halo de inibição devido o efeito do disco da AMP 2 mcg. Outras cinco cepas também se apresentaram como resistentes à AMP 2 mcg, com halos variando de 12 a 14 mm. Não se observaram maiores padrões de diâmetros de halos de inibição produzidos pelos discos de AMP/SB 20 mcg, em relação aos produzidos pela AMPC 10 mcg.

DISCUSSÃO

As bactérias orais comensais e oportunistas são as principais componentes da microbiota oral.¹⁹ Dentre elas, estudos apontam os *Streptococcus* do grupo viridans, principalmente *S. mutans*, *S. oralis*, *S. sanguinis* e *S. mitis*, como parte das principais bactérias patogênicas associadas ao desenvolvimento de EI.^{3,4,19,20} Infecções orais estão associadas a 14 a 20% dos casos de EI, com estreptococos gram-positivos respondendo por 50% dessas infecções.²¹ Isso acontece principalmente porque essas bactérias tem grande capacidade de formação de biofilme em válvulas e próteses cardíacas,^{22,23} estando também associadas à incidência de EI em pacientes com cardiopatias congênitas.^{3,24} Esse grupo de patologias cardíacas estava presente em todas as crianças participantes deste estudo. Assim como no estudo de Nemoto et al.,¹¹ a condição cardíaca mais comum foi o defeito do septo ventricular.

Nesse trabalho, para definir as condições cardíacas das crianças que seriam suscetíveis ao desenvolvimento de EI, nos baseamos na AHA⁸ e DBC⁹. Essas duas diretrizes discordam, em alguns pontos, sobre quais condições cardíacas se enquadrariam na necessidade de PA. As DBC⁹ indicam a sua necessidade para pacientes de risco moderado e alto, e as últimas recomendações da AHA⁸ incluem somente condições mais graves, de alto risco. Em 2008 foram publicadas pelo *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*²⁵ do Reino Unido, diretrizes que recomendavam a suspensão total da PA para prevenção de EI com o objetivo de evitar o aumento da resistência bacteriana. Entretanto, o estudo retrospectivo de Daye et al.²⁶ avaliou as consequências dessa recomendação e verificou um grande declínio no número de prescrições de PA e um significativo aumento na incidência de EI na Inglaterra, tanto em pacientes de alto risco quanto de baixo risco. Através de uma revisão sistemática, outros pesquisadores verificaram que a incidência de EI na Europa duplicou nas últimas duas décadas, e também apontam as recomendações do NICE como uma das causas para esse aumento de casos.²⁷

O antibiótico de primeira escolha indicado pelas DBC⁹ e AHA⁸ para PA direcionada às crianças em risco de EI é a AMX na dose de 50 mg/kg, 30 a 60 minutos antes de procedimentos odontológicos invasivos. A AMX é utilizada mundialmente, muitas vezes de forma indiscriminada,²⁸ é comumente prescrita principalmente para afecções de garganta.¹⁰ Fato este também observado em nossos dados (Tabela 3). Destaca-se em relação ao rastreamento da frequência do uso de antibióticos pelas crianças, que os responsáveis afirmaram só fazer o uso destes medicamentos sob prescrição médica.

A AHA⁸ e DBV⁹ indicam a manutenção de uma excelente saúde bucal como forma de prevenção não medicamentosa da EI. No Brasil, ainda é ressaltada a necessidade de aumento de consultas odontológicas periódicas para quatro atendimentos anuais para esse público.⁹ Assim, nesse estudo, buscamos averiguar o estado de saúde bucal das crianças com risco de EI.

Por ter apenas uma criança participante de 12 anos e com dentição permanente, todas as crianças foram agrupadas para o cálculo dos índices ceo-d/CPO-D e pufa/PUFA. Como a idade média das crianças participantes é de 4 anos e o índice ceo-d/CPO-D encontrado foi de 2,25, compatível com o índice de 2,3 em crianças de cinco anos, obtido na última Pesquisa Nacional de Saúde Bucal.²⁹ Por seguir padrões internacionais, a idade de 12 anos é o parâmetro para classificação desse ceo-d/CPO-D valor médio, considerando baixo (1,2 e 2,6)²⁹ o valor que encontramos, mesmo que quase metade das crianças necessitem de tratamento restaurador devido à cárie dentária. Problemas periodontais como a presença de cálculo dentário e sangramento gengival é mais comum aos 12 anos e entre os adolescentes.²⁹ Isso explica porque para a maioria das crianças (82,86%) o relato da presença de sangramento gengival foi negada (Tabela 1).

O índice pufa/PUFA médio foi baixo (0,22), apesar de terem sido examinadas crianças cujo índice pufa/PUFA foi maior ou igual a 1 (Tabela 5), o que gera preocupação, visto que tais crianças necessitam de tratamento odontológico invasivo. Por conseguinte, para essas, deverá se prescrever PA com AMX que pode não ter eficácia para inibir a bacteremia transitória ocasionando o risco de EI.

Pela análise dos resultados obtidos da CIM (Tabela 4) e sendo analisados os pontos de corte de resistência orientados pela BrCAST¹⁵, encontramos uma preocupante prevalência de 57,14% de crianças portando estreptococos com alguma de resistência à AMX na boca, sendo que tal prevalência para a presença de bactérias consideradas resistentes foi de 17,14%. Em outros estudos, essa prevalência apresentou grande variação, entre 5,5% e 86,3%, o que pode estar relacionada a uma discrepância também no valor de corte considerado como resistente, sendo considerados valores de $>0.25 \mu\text{g/ml}$ a $\geq 8 \mu\text{g/ml}$.¹⁷ Apesar do reconhecimento e uso internacional do CLSI¹⁴, nesse estudo optamos por considerar os valores de corte do

BrCAST¹⁵ para a CIM da AMX por acreditar que são determinados de acordo com a realidade nacional.

No teste da determinação da CIM, como controle, optamos por utilizar a CEFTR, uma cefalosporina de terceira geração, de amplo espectro, com excelente atividade contra bactérias gram-negativas e gram-positivas,³⁰ além de possuir baixa toxicidade.³¹ Este antibiótico é indicado como opção para PA pelas DBC⁹ e AHA⁸ na dose de 50 mg/kg, administrado de forma intramuscular ou intravenosa. Nossos resultados encontraram 11,42% de crianças que portavam estreptococos com algum nível de resistência à CEFTR para além da resistência já apresentada para AMX. Essa resistência cumulativa de tais bactérias ao antibiótico padrão para PA e à sua opção como terapêutica alternativa é um dado bastante alarmante.

Não foi encontrada associação entre a presença de bactérias com resistência à AMX com as variáveis sexo, idade, número de ciclos de antibióticos no último ano e o índice ceo-d/CPO-D. Houve relação significativa entre a presença de bactérias resistentes e o índice pufa/PUFA. Esses dados sugerem que essas bactérias resistentes provavelmente não estejam sendo adquiridas em função do tempo e da contaminação microbiana na boca das crianças. Isso infere que a aquisição dessas bactérias pode estar relacionada a uma transmissão de mãe/cuidador para seus filhos. Palma et al.³² também encontraram cepas estreptocócicas resistentes na boca de bebês saudáveis.

Nemoto et al.³³ constataram que essa transmissão é possível ao comparar o DNA de estreptococos altamente resistentes à AMX colhidas de bocas de mães e filhos e, assim como nós, sugere que cuidados sejam adotados para evitar a transferência dessas bactérias principalmente para crianças em risco de EI. Outro dado identificado relevante e grave foi a prevalência de 40% das crianças com cepas de resistência intermediária. Esse tipo de resistência

é considerado pelo BrCAST¹⁵ dose dependente e, para a realização de PA, os dentistas não teriam o conhecimento da necessidade de aumento de dose para as crianças específicas.

Visto que foi encontrada uma associação entre a saúde bucal, indicada pelo índice pufa/PUFA e a presença de resistência bacteriana dos participantes (Tabela 6), os autores recomendam e enfatizam a importância da manutenção da saúde bucal para esses pacientes, com o objetivo de diminuir a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos e, conseqüentemente, diminuir o risco de desenvolvimento de EI.

Numa intenção de procurar-se indicar um possível mecanismo de ação da resistência antibiótica dos estreptococos isolados por esse estudo, em relação a AMX, realizamos o antibiograma com AMP e AMP/SB. A concentração de 2 mcg da AMP pode ser utilizada para aferir a resistência bacteriana¹⁵, mas para manter o padrão de avaliação internacional e comparação com demais estudos que utiliza a CIM^{14,20} como método preditivo da presença de resistência, optamos por utilizá-la apenas como controle para ratificar nossos resultados da CIM. Com grande semelhança, o antibiograma apresentou apenas um leve aumento de 5,71% na prevalência da presença de estreptococos resistentes na boca de crianças. Destaca-se que as cepas com maior CIM se mantiveram altamente resistente também no teste antibiograma, o que indica que ambos os testes têm o potencial de apresentar resultados que se relacionam.

A AMP 10 mcg e a AMP/SB 20 mcg (10 mcg/10 mcg) foram utilizadas para identificar algum mecanismo de resistência relacionado à produção de beta-lactamases. Antibióticos beta-lactâmicos formulados com inibidores de beta-lactamases como o sulbactam (associado a AMP) e o ácido clavulânico (associado a AMX) foram desenvolvidos na intenção de combater bactérias resistentes aos antibióticos das classes das penicilinas, por meio da produção de enzimas beta-lactamases.^{34,35} Assim, como os nossos resultados não mostraram um aumento do efeito antimicrobiano com o uso da AMP/SB em relação ao efeito da AMP 10

mcg consideramos que provavelmente, o mecanismo da resistência antibiótica presente nas cepas isoladas nesse estudo, não está relacionada à produção de penicilinas.

As limitações desse estudo incluem o período de crise sanitária e pandemia da COVID-19 que coincidiu com a coleta dos dados, onde houve a diminuição da quantidade de consultas realizadas no hospital escolhido como local da pesquisa. Assim, conseguimos uma amostra consecutiva de 35 indivíduos para esse estudo. Deve-se levar em consideração um possível viés de memória dos responsáveis durante o procedimento da coleta de dados. Além disso, mais estudos são necessários para elucidar os mecanismos de resistência às penicilinas e cefalosporinas dos estreptococos isolados nesse estudo.

Até o momento, não existiam dados publicados sobre a prevalência de bactérias resistentes em crianças brasileiras, tornando essa pesquisa ainda mais relevante. Diante dessa situação e da falta de informações, esse foco na vigilância de microorganismos orais resistentes em crianças no país pode contribuir para a implementação de estratégias de saúde pública que enfrentem essa questão e reduzam seus impactos na sociedade. Profissionais de saúde, tanto médicos, quanto dentistas, devem ter uma maior atenção a esse grupo em risco de acometimento de EI após tratamentos odontológicos invasivos. Devem ser também conscientes sobre o assunto e conversar sobre resistência bacteriana com seus pacientes, ressaltando o uso consciente de antibióticos e utilização desses medicamentos apenas sob prescrição, além da importância de manutenção de uma excelente saúde bucal.

CONCLUSÃO

Existe uma alta prevalência da presença de estreptococos orais com resistência à AMX em crianças suscetíveis a EI. O que evidencia o risco de acometimento de EI após tratamentos odontológicos invasivos, mesmo sob o uso prévio de AMX.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Piauí (FAPEPI). PROGRAMA PRIMEIROS PROJETOS-PPP/EDITAL FAPEPI/MCT/CNPq/CT-INFRA N°007/2018 (PROJETO DE PESQUISA 006/2019) pelo financiamento desse trabalho. À Dra. Natália Freitas de Deus Vale pela assistência na seleção dos participantes e diagnóstico cardíaco e também à equipe do Hospital Infantil Lucídio Portela, às crianças que participaram e seus responsáveis.

REFERÊNCIAS

1. Sun LC, Lai CC, Wang CY, Wang YH, Wang JY, Hsu YL, et al. Risk factors for infective endocarditis in children with congenital heart diseases - A nationwide population-based case control study. *International Journal of Cardiology*. 2017 Dec;248:126–30.
2. Bumm CV, Folwaczny M. Infective endocarditis and oral health—a Narrative Review. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2021 Dec 1;11(6):1403–15.
3. Snygg-Martin U, Giang KW, Dellborg M, Robertson J, Mandalenakis Z. Cumulative Incidence of Infective Endocarditis in Patients with Congenital Heart Disease: A Nationwide, Case-Control Study Over Nine Decades. *Clinical Infectious Diseases*. 2021 May 24;73(8):1469–75.
4. Nemoto H, Nakano K, Masuda K, Wada K, Ardin AC, Nomura R, et al. Distribution of oral streptococci highly resistant to amoxicillin in dental plaque specimens from Japanese children and adolescents. *Journal of Medical Microbiology*. 2011 Dec 1;60(12):1853–9.
5. Fujita Y, Haruka Hishiki, Nagasawa K, Ryota Ebata, Naoki Shimojo. Infectious endocarditis with abdominal pain after shedding of deciduous teeth. *Pediatrics International*. 2020 Mar 1; 62(3), 414–416.
6. Murdoch DR. Clinical Presentation, Etiology, and Outcome of Infective Endocarditis in the 21st Century. *Archives of Internal Medicine*. 2009 Mar 9;169(5):463.

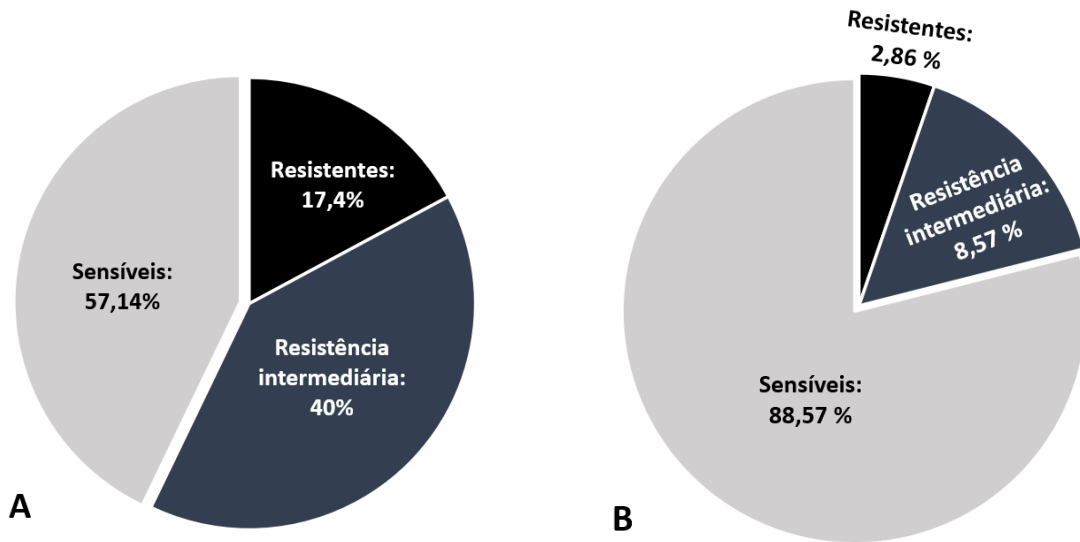
7. Masuda K, Nemoto H, Nakano K, Naka S, Nomura R, Ooshima T. Amoxicillin-resistant oral streptococci identified in dental plaque specimens from healthy Japanese adults. *Journal of Cardiology*. 2012 May 1;59(3):285–90.
8. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 18;143(20).
9. Tarasoutchi F, Montera MW, Ramos AIDO, et al. Update of the Brazilian Guidelines on Valvulopathies-2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2020; 115:720-775.
10. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lund B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicillin. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016 Nov;22(11):949.e1–4.
11. Nemoto H, Nomura R, Ooshima T, Nakano K. Distribution of amoxicillin-resistant oral streptococci in dental plaque specimens obtained from Japanese children and adolescents at risk for infective endocarditis. *Journal of Cardiology*. 2013 Nov;62(5):296–300.
12. Bhardwaj S, Mehra P, Dhanjal DS, Sharma P, Sharma V, Singh R, Nepovimova E, Chopra C, Kuča K. Antibiotics and Antibiotic Resistance- Flipsides of the Same Coin. *Current Pharmaceutical Design*. 2022;28(28):2312-2329.
13. Dajani AS, Taubert KA, Wilson WR, Bolger AF, Bayer AS, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):358–66.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 29th ed., CLSI supplement M100 (ISBN 978-1-68440-032-4). Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2019.
15. Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (BrCAST). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. Comitê Brasileiro de Testes de Sensibilidade aos Antimicrobianos. 2023. Disponível em: <http://www.brcast.org.br>.
- 16 Kim H.-Y. Statistical notes for clinical researchers: Sample size calculation 2. Comparison of two independent proportions. *Restorative Dentistry & Endodontics*. 2016;41(2):154–156.
- 17 Field A. *Descobrimos a estatística usando o SPSS*. 5. ed. Porto Alegre: Grupo A - Bookman, 2021.

- 18 Serdar CC et al. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochemia Medica*. 2021;31(1): 0–0.
19. Del Giudice C, Vaia E, Liccardo D, Marzano F, Valletta A, Spagnuolo G, et al. Infective Endocarditis: A Focus on Oral Microbiota. *Microorganisms*. 2021;9(6):1218.
20. Araújo Júnior AG, et al. Amoxicillin-Resistant Streptococci Carriage in the Mouths of Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathogens* 2022;11:1114.
21. Lockhart PB, et al. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. *Journal of the American Dental Association*. 2009;140:1238–1244.
22. Cogulu D, Uzel A, Oncag O, Eronat C. PCR-based identification of selected pathogens associated with endodontic infections in deciduous and permanent teeth. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2008;106(3):443-449.
23. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. *The New England Journal of Medicine*. 2013; 368:1425–1433.
24. Rexhepi A, Niko R, Begzati A, Loxha MP, Krasniqi V, Agani Z, et al. Dental Plaque Streptococci and Their Amoxicillin Resistance in Children with Congenital Heart Anomalies: Results of a Prospective Study. *Open Journal of Stomatology*. 2014;04(07):345–51.
25. NICE. Prophylaxis against infective endocarditis. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008. Disponivel em: <http://www.nice.org.uk/CG064>
26. Dayer MJ, Jones S, Prendergast B, Baddour LM, Lockhart PB, Thornhill MH. Incidence of infective endocarditis in England, 2000-13: a secular trend, interrupted time-series analysis. *Lancet*. 2015 Mar 28;385(9974):1219-28.
27. Talha KM, Baddour LM, Thornhill MH, Arshad V, Tariq W, Tleyjeh IM, Scott CG, Hyun MC, Bailey KR, Anavekar NS, Palraj R, Sohail MR, DeSimone DC, Dayer MJ. Escalating incidence of infective endocarditis in Europe in the 21st century. *Open Heart*. 2021 Oct;8(2):e001846.
28. Elghazawy RK, Shams KA, Wassel MO. Prevention of Infective Endocarditis of Oral Origin in Children: A Call for Pediatric Dentists–Pediatric Cardiologists’ Collaboration in Egypt. *The Journal of Contemporary Dental Practice*. 2021;22(12):1444–1450.

29. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. SB Brasil 2010: Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. [internet] NOTA PARA A IMPRENSA. Disponível em: [http://idisa.org.br/img/File/SAUDE%20BUCAL--NotaParaImprensa-28dez2010%20\(2\).pdf](http://idisa.org.br/img/File/SAUDE%20BUCAL--NotaParaImprensa-28dez2010%20(2).pdf)
30. Steele RW. Ceftriaxone: Increasing the half-life and activity of third generation cephalosporins. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1985;4(2):188–191.
31. Muller A. Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;4(1):173-177.
32. Palma TH, Harth-Chú EN, Scott J, Stipp RN, Boisvert H, Salomão MF, et al. Oral cavities of healthy infants harbour high proportions of *Streptococcus salivarius* strains with phenotypic and genotypic resistance to multiple classes of antibiotics. *Journal of Medical Microbiology*. 2016;65(12):1456–64.
33. Nemoto H, Nomura R, Nakano K. Isolation of amoxicillin-resistant oral streptococci from children and their mothers. *Pediatric Dentistry Journal*. 2015;25(1):8–13.
34. Lima LM, Silva BNMD, Barbosa G, Barreiro EJ. β -lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020 Dec 15;208:112829.
35. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. StatPearls Publishing; 2023 Jan–.

FIGURA

Figura 1 – Prevalência de estreptococos orais com resistência à A. AMX e B. CEFTR.



TABELAS

Tabela 1 - Análise descritiva da amostra, referente a aspectos de saúde bucal

Variável	n (%)
Sexo	
Masculino	15 (42,83)
Feminino	20 (57,14)
Dentição	
Decídua	20 (57,14)
Mista	14 (40)
Permanente	1 (2,86)
Sangramento gengival relatado	
Sim	6 (17,14)
Não	29 (82,86)
Frequência de escovação em um dia	
0	5 (14,29)
1	13 (37,14)
2	12 (34,29)
3	5 (14,29)
Última visita ao dentista (anos)	
≤ 1	7 (20)
> 1	4 (11,43)
nunca	24 (68,57)

Tabela 2 - Condição cardiovascular de 35 crianças em risco para EI

Condição cardiovascular	n (%)
Defeito do septo ventricular	12 (34,29)
Defeito do septo ventricular com estenose da válvula aórtica	1 (2,86)
Defeito do septo ventricular com defeito do septo interatrial	2 (5,71)
Estenose da válvula aórtica	1 (2,86)
Estenose da válvula pulmonar	3 (8,57)
Estenose da válvula pulmonar com dilatação do ventrículo direito	1 (2,86)
Hipertensão pulmonar	1 (2,86)
Persistência do canal arterial com repercussão hemodinâmica	1 (2,86)
Defeito parcial do septo atrioventricular	1 (2,86)
Defeito completo do septo atrioventricular	3 (8,57)
Cardiomiopatia dilatada	1 (2,86)
Cardiomiopatia dilatada com miocárdio não compactado	1 (2,86)
Estenose da válvula mitral	1 (2,86)
Coarctação Aórtica	1 (2,86)
Dupla via de saída do ventrículo direito com estenose valvar infundibular pulmonar	1 (2,86)
Shunt residual pós-cirúrgico	3 (8,57)
Tetralogia de Fallot	1 (2,86)

Tabela 3 - Rastreamento da frequência do uso prévio de antibióticos

Variável	n (%)
Uso de antibióticos sem prescrição	
Às vezes	3 (8,57)
Sempre	5 (14,29)
Nunca	27 (77,14)
Uso de antibióticos no último ano (ciclos)	
0	10 (28,57)
1-2	17 (48,57)
3-4	6 (17,14)
5-6	1 (2,86)
>6	1 (2,86)
Não soube informar	2 (5,71)
Razão pela qual tomou antibióticos no último ano	
Antes de ir ao dentista	1 (2,86)
Antes de cirurgia	2 (5,71)
Garganta inflamada	15 (42,86)
Dor de ouvido	1 (2,86)
Problema respiratório	3 (8,57)
Nunca usou antibióticos	5 (14,29)
Outros	8 (22,86)

Tabela 4 – Concentrações Inibitórias Mínimas - CIM ($\mu\text{g/ml}$) dos antibióticos frente às cepas isoladas

CEPAS	AMX	CEFTR
1A	1 (I)	0.25 (S)
1B	1 (I)	0.5 (S)
2B	8 (R)	2 (I)
5B	2 (I)	0.125 (S)
6A	1 (I)	1 (S)
8	2 (I)	4 (R)
9	16 (R)	0.5 (S)
10A	4 (R)	0.25 (S)
12	4 (R)	2 (I)
15A	16 (R)	2 (I)
15B	8 (R)	0.5 (S)
16	1 (I)	<0.125 (S)
17	8 (R)	0.125 (S)
18A	1 (I)	0.125 (S)
18B	1 (I)	<0.125 (S)
19A	1 (I)	<0.125 (S)
19B	2 (I)	1 (S)
21	1 (I)	1 (S)
22A	2 (I)	0.5 (S)
24B	2 (I)	1 (S)
24C	2 (I)	0.5 (S)
25A	2 (I)	0.25 (S)
29	1 (I)	0.5 (S)
31	1 (I)	1 (S)
34	1 (I)	0.5 (S)

Pontos de corte para AMX: R – Resistente ($>2 \mu\text{g/ml}$); I – Intermediária (1-2 $\mu\text{g/ml}$); S – Sensível (0,5 $\mu\text{g/ml}$); para CEFTR: R – Resistente ($\geq 4 \mu\text{g/ml}$); I – Intermediária (2 $\mu\text{g/ml}$); S – Sensível ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$)

Tabela 5 – Distribuição das características sociodemográficas e clínicas das crianças e relação à presença de estreptococos com resistência à AMX na boca.

Características	Presença de estreptococos com resistência à AMX				N total	% total
	Ausente		Presente			
	N	%	N	%		
Sexo						
Masculino	6	40,0	14	70,0	20	57,1
Feminino	9	60,0	6	30,0	15	42,9
Idade						
1 a 4 anos	10	66,7	10	50,0	20	57,1
5 a 8 anos	2	13,3	6	30,0	8	22,9
9 a 12 anos	3	20,0	4	20,0	7	20,0
Tomadas de antibiótico no último ano						
Nenhuma	0	0,0	0	0,0		0,0
1 ou 2 vezes	13	86,7	14	70,0	27	77,1
Mais que 2 vezes	2	13,3	6	30,0	8	22,9
Índice ceo-d/COP-D						
0	10	66,7	11	55,0	21	60,0
1 a 5	3	20,0	7	35,0	10	28,6
>5	2	13,3	2	10,0	4	11,4
Índice pufa/PUFA						
0	14	93,3	14	70,0	28	80,0
1 a 5	0	0,0	6	30,0	6	17,1
>5	1	6,7	0	0,0	1	2,9

Fonte: Dados da pesquisa, 2023

Tabela 6 – Cruzamento das características sociodemográficas e clínicas das crianças em relação à presença de estreptococos com resistência à AMX na boca.

Características	Presença de estreptococos com resistência à AMX		Fisher	V _{cramer}	p-valor
	Ausente	Presente			
Sexo			3,15	0,300	0,097
Masculino	6	14			
Feminino	9	6			
Faixa etária			1,446	0,204	0,526
1 a 4 anos	10	10			
5 a 8 anos	2	6			
9 a 12 anos	3	4			
Tomadas de antibiótico no último ano			1,35	0,196	0,419
1 ou 2 vezes	13	14			
Mais que 2 vezes	2	6			
Índice ceo-d/CPO-D			1,057	0,165	0,609
0	10				
1 a 5	3	7			
>5	2	2			
Índice pufa/PUFA			6,357	0,428	0,027*
0	14	14			
1 a 5	0*	6*			
>5	1	0			

Fonte: Dados da pesquisa, 2023

Nota: * Dado estatisticamente significativo mediante análise dos resíduos padronizados ajustados.

Tabela 7 – Resultado do Antibiograma (halo em mm) dos antibióticos frente às cepas isoladas

CEPAS	AMP 2mcg	AMP 10 mcg	AMP/SB 20 mcg
1A	20 (I)	27	30
1B	19 (I)	24	25
2B	- (R)	-	-
5B	20 (I)	28	32
6A	20 (I)	28	29
8	12 (R)	23	25
9	- (R)	17	17
10A	15 (I)	25	26
12	12 (R)	21	21
15A	- (R)	12	14
15B	- (R)	16	17
16	16 (I)	24	28
17	12 (R)	24	23
18A	15 (I)	25	27
18B	16 (I)	21	23
19A	15 (I)	22	24
19B	12 (R)	23	24
21	20 (I)	28	30
22A	16 (I)	24	26
24B	14 (R)	23	25
24C	16 (I)	24	28
25A	17 (I)	22	24
29	18 (I)	28	28
31	20 (I)	23	24
34	20 (I)	27	31

R – Resistente (<15mm); I – Intermediária (15-20mm); S – Sensível (≥21mm); - ausência total de halo

ANEXO A - Normas para submissão do artigo

DISPONÍVEL EM: <https://www.scielo.br/journal/bor/about/#instructions>

Brazilian Oral Research

Publicação de: Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica - SBPqO Área: Ciências Da Saúde

Versão impressa ISSN: 1806-8324 Versão on-line ISSN: 1807-3107

Título anterior: Pesquisa Odontológica Brasileira

Instruções aos autores

Apresentação do manuscrito

O texto do manuscrito deverá estar redigido em inglês e fornecido em arquivo digital compatível com o programa "Microsoft Word" (em formato DOC, DOCX ou RTF).

Cada uma das figuras (inclusive as que compõem esquemas/compos) deverá ser fornecida em arquivo individual e separado, conforme as recomendações descritas em tópico específico.

Fotografias, micrografias e radiografias deverão ser fornecidas em formato TIFF, conforme as recomendações descritas em tópico específico.

Gráficos, desenhos, esquemas e demais ilustrações vetoriais deverão ser fornecidos em formato PDF, em arquivo individual e separado, conforme as recomendações descritas em tópico específico.

Arquivos de vídeo poderão ser submetidos, respeitando as demais especificidades, inclusive o anonimato dos autores (para fins de avaliação) e respeito aos direitos dos pacientes.

Importante: o ScholarOne™ permite que o conjunto dos arquivos somem no máximo 10 MB. No caso de a inclusão do arquivo de vídeo acarretar em tamanho superior, é possível informar o link de acesso ao vídeo. Na reprodução de documentação clínica, o uso de iniciais, nomes e/ou números de registro de pacientes são proibidos. A identificação de pacientes não é permitida. Um termo de consentimento esclarecido, assinado pelo paciente, quanto ao uso de sua imagem deverá ser fornecido pelo(s) autor(es) quando solicitado pela BOR. Ao reproduzir no manuscrito algum material previamente publicado (incluindo textos, gráficos, tabelas, figuras ou quaisquer outros materiais), a legislação cabível de Direitos Autorais deverá ser respeitada e a fonte citada.

As seções do manuscrito devem ser apresentadas observando-se as características específicas de cada tipo de manuscrito: folha de rosto (Title Page), introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos e referências.

Folha de rosto (Title Page; dados obrigatórios)

- **Indicação da área temática da pesquisa enfocada no manuscrito.**

- **Áreas Temáticas:** Anatomia; Biologia Craniofacial; Biologia Pulpar; Bioquímica; Cariologia; Ciências do Comportamento; Cirurgia Bucomaxilo; Controle de Infecção; Dentística; Disfunção Temporomandibular; Estomatologia; Farmacologia; Fisiologia; Imaginologia; Implantodontia - Clínica Cirúrgica; Implantodontia - Clínica Protética; Implantodontia Básica e Biomateriais; Imunologia; Materiais Dentários; Microbiologia; Oclusão; Odontogeriatrics; Odontologia Legal; Odontologia Social; Odontopediatria; Ortodontia; Ortopedia; Patologia Oral; Periodontia; Prótese; Saúde Coletiva; Terapia Endodôntica.

- **Título informativo e conciso, limitado a um máximo de 110 caracteres incluindo espaços.**
- **Nomes completos e por extenso de todos os autores, incluindo os respectivos e-mails e ORCID.**

Recomenda-se aos autores confrontar seus nomes anotados na Folha de Rosto (Title Page) com o perfil criado no ScholarOne™, de modo a evitar incompatibilidades.

- **Dados de afiliação institucional/profissional de todos os autores, incluindo universidade (ou outra instituição), faculdade/curso em inglês, departamento em inglês, cidade, estado e país. Só é aceita uma afiliação por autor. Verificar se as afiliações foram inseridas corretamente no ScholarOne™.**

Texto Principal

Resumo: deve ser apresentado na forma de um parágrafo único estruturado (sem sub-divisões em seções), contendo objetivo, metodologia, resultados e conclusões. No Sistema, utilizar a ferramenta Special characters para caracteres especiais, se aplicável.

Descritores: devem ser fornecidos de 3 (três) a 5 (cinco) descritores principais, escolhidos dentre os descritores cadastrados em <https://meshb.nlm.nih.gov/search> (não serão aceitos sinônimos).

Introdução: deve apresentar o estado da arte do assunto pesquisado, a relevância do estudo e sua relação com outros trabalhos publicados na mesma linha de pesquisa ou área, identificando suas limitações e possíveis vieses. O objetivo do estudo deve ser apresentado concisamente ao final dessa seção.

Metodologia: devem ser fornecidas todas as características do material pertinente ao assunto da pesquisa (ex.: amostras de tecido, sujeitos da pesquisa). Os métodos experimentais, analíticos e estatísticos devem ser descritos de forma concisa, porém suficientemente detalhada para permitir que outros possam repetir o trabalho. Os dados de fabricantes ou fornecedores de produtos, equipamentos, ou softwares devem ser explicitados na primeira menção feita nesta seção, como segue: nome do fabricante, cidade e país. Os programas de computador e métodos estatísticos também devem ser especificados. A menos que o objetivo do trabalho seja comparar

produtos ou sistemas específicos, os nomes comerciais de técnicas, bem como de produtos ou equipamentos científicos ou clínicos só devem ser citados nas seções de "Metodologia" e "Agradecimentos", de acordo com o caso. No restante do manuscrito, inclusive no título, devem ser utilizados os nomes genéricos. Nos manuscritos que envolvam radiografias, microrradiografias ou imagens de MEV, devem ser incluídas as seguintes informações: fonte de radiação, filtros e níveis de kV utilizados. Os manuscritos que relatem estudos em humanos devem incluir comprovação de que a pesquisa foi conduzida eticamente de acordo com a Declaração de Helsinki (World Medical Association).

O número de protocolo de aprovação emitido por um Comitê Institucional de Ética deve ser citado. Estudos observacionais devem seguir as diretrizes STROBE e o check list deve ser submetido. Ensaios clínicos devem ser relatados de acordo com o protocolo padronizado da CONSORT Statement, revisões sistemáticas e meta-análises devem seguir o PRISMA, ou Cochra- ne.

Características e formatação dos tipos de manuscritos

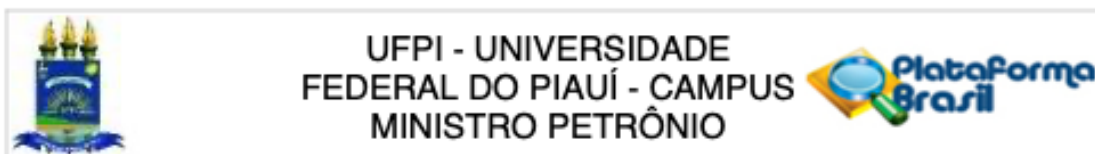
Pesquisa Original

Devem ser limitados a 30.000 caracteres incluindo espaços (considerando-se introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão, agradecimentos, tabelas, referências e legendas de figuras). Será aceito um máximo de 8 (oito) figuras e 40 (quarenta) referências. O resumo deve conter, no máximo, 250 palavras.

Formatação Folha de rosto (*Title Page*)

- Texto principal (30.000 caracteres incluindo espaços)
- Resumo - máximo de 250 palavras
- Descritores - de 3 (três) a 5 (cinco) descritores principais
- Introdução
- Metodologia
- Resultados
- Discussão
- Conclusão
- Agradecimentos
- Referências - máximo de 40 referências
- Legendas de figuras
- Figuras - máximo de 8 (oito) figuras, conforme descrito acima
- Tabelas.

ANEXO B- Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE BACTÉRIAS RESISTENTES À AMOXICILINA NA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS COM RISCO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA E FATORES ASSOCIADOS

Pesquisador: PATRICK VERAS QUELEMES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 89481918.3.0000.5214

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Patrocinador Principal: Universidade Federal do Piauí - UFPI

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.654.176

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo Transversal Clínico e Laboratorial. A população será constituída de 30 crianças, na faixa etária de três a 12 anos, e suas mães (60 participantes), a partir dos prontuários de um Hospital de Referência no município de Teresina (PI). As crianças deverão estar em situações de risco para endocardite cardiovascular infecciosa. Será aplicado questionário que constará com informações básicas da criança e da mãe e focará no histórico do uso de antibióticos pela criança. Será coletada saliva não estimulada (1,5 - 2 mL) do binômio mães e criança para avaliação laboratorial.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Estabelecer a prevalência de bactérias resistentes à amoxicilina na cavidade bucal de crianças com risco de endocardite infecciosa e sua relação com fatores associados como: condições de saúde bucal, histórico no uso de antibióticos e concordância de bactérias resistentes entre as crianças e suas mães.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O risco pode consistir no constrangimento que a criança e/ou a mãe possam sentir no momento

Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** csp.ufpi@ufpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.654.176

da coleta dos dados, seja o questionário, o exame clínico ou a coleta de saliva que serão minimizados ou prevenidos com o condicionamento adequado da criança que contará com a ajuda dos pais ou responsáveis na clínica para que as mesmas se sintam mais seguras e com isso facilite a realização das coletas. Além disso, as coletas serão realizadas individualmente em espaço reservado e discreto.

Benefícios:

Identificar microrganismos que não são combatidos com a medicação comumente utilizada para a profilaxia antibiótica e publicar os dados em artigos científicos, visando contribuir com melhoria da qualidade dos tratamentos odontológicos, trazendo mais segurança.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos anexados e conferidos pelo secretário do CEP durante a validação documental

Recomendações:

Sem Recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa apto a ser desenvolvido.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1130388.pdf	13/05/2018 09:21:39		Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.doc	13/05/2018 09:16:57	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Acelto
Orçamento	ORCAMENTO.docx	13/05/2018 09:14:44	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Acelto
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	11/05/2018 18:04:07	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Acelto
Outros	Curriculo_Pesquisador.pdf	10/05/2018 15:47:14	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Acelto

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa

Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550

UF: PI **Município:** TERESINA

Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.utpi@utpi.edu.br



Continuação do Parecer: 2.654.176

Outros	Termo_de_confidencialidade.pdf	10/05/2018 15:45:40	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
Outros	Carta_de_encaminhamento.pdf	10/05/2018 15:44:47	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto.pdf	10/05/2018 15:43:35	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_dos_pesquisadores.pdf	10/05/2018 15:42:55	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_maes.docx	08/05/2018 15:08:44	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_crianças.docx	08/05/2018 15:08:30	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TALE.docx	08/05/2018 15:08:19	Marina Lua Vieira de Abreu Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 14 de Maio de 2018

Assinado por:
Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **CEP:** 64.049-550
UF: PI **Município:** TERESINA
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br

ANEXO C- Anuência da Instituição Associada

GOVERNO DO ESTADO DO PIAUÍ
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO PIAUÍ
HOSPITAL INFANTIL LUCÍDIO PORTELLA
DIRETORIA TÉCNICA ASSISTENCIAL

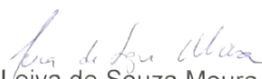


TERMO DE ANUÊNCIA

O Hospital Infantil Lucídio Portella está de acordo com a execução do Projeto de Pesquisa “**PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE BACTÉRIAS RESISTENTES À AMOXICILINA NA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS COM RISCO DE ENDOCARDITE E FATORES ASSOCIADOS**”, orientado pelo professor doutor Patrick Veras Quelemes, do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Piauí (UFPI), e que será realizado como Dissertação de Mestrado pela discente Marina Lua Vieira de Abreu Costa; e assume o compromisso de apoiar o desenvolvimento da referida pesquisa, nesta Instituição durante a realização da mesma.

Declaramos conhecer e cumprir as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução 466/2012 do CNS. Esta instituição está ciente de suas co-responsabilidades como instituição co-participante da presente pesquisa, e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos recrutados nele, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar.

Teresina, 14 de maio de 2018.


Léiva de Souza Moura
Diretora Técnica Assistencial
Mat. 178710-1

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

A criança _____ sob sua responsabilidade está sendo convidada a participar do estudo **PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE ESTREPTOCOCOS RESISTENTES À AMOXICILINA NA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS COM RISCO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA**. Neste estudo pretendemos estudar a existência de bactérias resistentes a antibióticos na saliva de crianças. Este estudo será conduzido por Ivana Patricia Piauilino Ferreira, supervisionada pelo Prof. Dr. Patrick Veras Quelemes e auxiliado por alunos do Programa de Pós-Graduação em Odontologia e de graduação da UFPI.

Os riscos da pesquisa estão relacionados a possível falta de colaboração da criança que no momento da coleta da saliva pode não cooperar no momento da coleta, ou algum constrangimento durante a aplicação do questionário. Os riscos serão minimizados ou prevenidos com o condicionamento adequado da criança que contará com a ajuda dos pais ou responsáveis para que as mesmas se sintam mais seguras e a realização das coletas e aplicação do questionário será em local privado.

Para participar deste estudo, este documento deverá ser assinado por você, que ficará com uma via e a outra ficará conosco e ambas serão assinadas tanto por mim como por você. Os dados da pesquisa ficarão arquivados sob minha responsabilidade e a identidade da criança não será divulgada. As famílias não receberão nenhuma forma de pagamento e caso queira retirar o consentimento a qualquer momento tem todo o direito de fazer, sem acarretar qualquer tipo de penalidade ou interrupção do tratamento.

O principal benefício desse estudo é descobrir se existem microrganismos que não são combatidos com a medicação comumente utilizada e ao mesmo tempo podermos publicar os dados em artigos científicos, visando contribuir com melhoria da qualidade dos tratamentos odontológicos. Os resultados do estudo estarão a sua disposição e os dados obtidos ficarão arquivados pelo pesquisador responsável por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.

Eu, _____, responsável _____, pela _____ criança _____, após ser

devidamente esclarecido e tendo compreendido os objetivos deste projeto, concordo com a participação voluntária do meu filho menor de idade pelo qual sou responsável. Declaro que recebi uma via deste termo e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão, se assim o desejar. Em caso de dúvidas, poderei entrar em contato com a pesquisadora responsável pelo telefone (86) 3237-1517 ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da UFPI (endereço na parte inferior dessa página).

Teresina (PI), _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável pela criança

Assinatura do pesquisador responsável

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre aspectos éticos da pesquisa entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI – Campus Universitário Ministro Petrônio Portella – Ininga – Pró-Reitoria de Pesquisa – CEP: 64049-550–Teresina – PI. Telefone: (86)3237-2332 – www.ufpi.br/cep

APÊNDICE B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE)

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TALE)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa chamada **PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DE ESTREPTOCOCOS RESISTENTES À AMOXICILINA NA CAVIDADE BUCAL DE CRIANÇAS COM RISCO DE ENDOCARDITE INFECCIOSA** Essa pesquisa está sendo feita por mim, Ivana Patricia Piaullino Ferreira, junto com o Prof. Dr. Patrick Veras Queleles. Eu vou precisar que você me deixe passar um cotonete dentro da sua boca. O risco que você corre vem do possível constrangimento que você possa sentir, mas não se preocupe. A coleta será realizada em um local reservado e discreto. Além disso, vou precisar olhar seus dentes para saber como está a saúde da sua boca, vai ser um exame rápido e você não vai sentir nada, mas preciso da sua ajuda e que você fique bem quietinho.

Neste estudo nós queremos ver como você cuidou de seus dentes, se escovou bem e comeu pouco açúcar, e se precisou tomar antibióticos muitas vezes durante a vida. Se quiser participar dessa pesquisa, você deverá assinar este documento em que estará declarando que entendeu tudo que lhe expliquei e que você concorda. Qualquer dúvida pode me perguntar. Sua mãe também concordou em você participar, mas ela poderá desistir a qualquer momento e você continuar a fazer seu tratamento aqui nessa clínica da forma programada. Você não receberá nenhum tipo de pagamento ou recompensa por participar do estudo.

Esse estudo é importante de ser feito porque trará benefícios para você e outras crianças. Você não será identificado quando divulgarmos as informações. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados por mim por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de assentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma via ficará comigo e a outra ficará com você.

Eu,

_____,
portador(a) do documento de Identidade _____ (se já tiver documento), fui informado(a) dos objetivos do estudo de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei pedir novas informações, e o meu responsável recebeu o número de telefone da professora para tirar qualquer dúvida. Também podemos modificar a decisão de participar, se assim desejarmos. Tendo o consentimento do meu responsável já assinado, declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via desse documento e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Teresina (PI), ____ de _____ de 20 ____.

Assinatura do Participante

Assinatura do Responsável pela Pesquisa

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre aspectos éticos da pesquisa entre em contato com Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI – Campus Universitário Ministro Petrônio Portella – Ininga – Pró-Reitoria de Pesquisa – CEP: 64049-550–Teresina – PI. Telefone: (86)3237-2332 – www.ufpi.br/cep

APÊNDICE C - Questionário

QUESTIONÁRIO _____

Endereço: _____

Rede Social: _____

Telefones: _____

1. Sexo: 1. F 2. M Data da coleta ____/____/____ Data Nasc. ____/____/____
2. Idade _____
3. Renda Familiar (em salários mínimos)
 1. < 1 salário mínimo 2. 1-3 salários mínimos 3. 4-6 salários mínimos. 4. > 6 salários mínimos
4. Escolaridade materna (anos de estudo formal) _____
5. Sangramento gengival após escovação: 1. Sim 2. Não
6. Escova quantas vezes ao dia? _____
7. Última vez que foi ao dentista: _____
8. Tem qual condição cardiovascular? _____
9. Além de cardiopatia, possui algum problema de saúde? 1. Sim 2. Não
10. Caso tenha respondido "SIM" na pergunta anterior, qual problema?

11. Está tomando algum medicamento no momento? 1. Sim 2. Não
Qual medicamento? _____
12. Última vez que a criança tomou antibiótico _____
13. Você lembra quantas vezes seu filho (a) toma antibiótico no último ano?
 1. 0 2. 1 a 2 3. 3 a 4 4. 5 a 6 5. > 6
14. Você já deu antibiótico para seu filho sem prescrição médica?
 1. Sempre 2. Às vezes 3. Nunca
15. Por que razões seu filho (a) precisou tomar antibiótico:
 1. Problema na garganta 2. Problema no ouvido 3. Problema respiratório
 4. Antes de ir ao dentista 5. Para fazer alguma cirurgia 6. Outros

Apresentação de portfólio de antibióticos comumente usados para serem assinalados pelas mães.

APÊNDICE D - Ficha clínica

FICHA CLÍNICA -----

Data ___/___/___.

Nome: _____ Nasc.: ___/___/___ N° _____
 Gênero: 1.M 2.F END.: _____ CEP _____ FONE _____
 Mãe: _____ Prof.: _____
 Pai: _____ Prof.: _____

ANAMNESE

Última visita ao Dentista (meses): _____ Motivo _____
 Problema cardíaco: _____
 Problemas alérgicos: 1. Sim 2. Não. Quais: _____

EXAME CLÍNICO

tipo de dentição: 1. Decídua. 2. Mista. 3. Permanente.

Data ___/___/___.

ODONTOGRAMA

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
		55	54	53	52	51	61	62	63	64	65		
		85	84	83	82	81	71	72	73	74	75		
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

ceo-d _____ c () e () o () PUFA _____ P () U () F () A ()
 CPO-D _____ C () P () O () pufa _____ p () u () f () a ()

PRODUÇÃO CIENTÍFICO/ACADÊMICA DURANTE O CURSO

Ferreira IPP, Costa MLVA, Lopes AP, Soares MJS, Queleães PV. Prevalence of Antibiotic Resistant Bacteria in the Mouths of Children with Heart Medical Conditions. Menção Honrosa 2º Lugar na Categoria Comunicação Oral Inglês – Pós-graduação. 8º Congresso Internacional de Odontologia do Piauí – CIOPI. ABO, Maio 2023.