

Perfil de resistência a antibióticos de *Rothia aerea* e *Rothia dentocariosa* isoladas de canais radiculares dentários

Antibiotic resistance profile of Rothia aerea and Rothia dentocariosa

Letícia Beatriz dos Santos Brandão¹, Mateus Leite Santos², Ana Rita Sokolonski Antón^{3*}

¹Bacharel em Ciências Biológicas pela União Metropolitana de Educação e Cultura – UNIME, Mestranda do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA; ²Cirurgião-dentista pela União Metropolitana de Educação e Cultura – UNIME, Especialista em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá – UEM, Mestrando do Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA; ³Cirurgião-dentista graduada pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Especialista em Farmacologia Geral pelo Portal Educação – PE, Mestre em Odontologia pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Doutora em Processos Integrativos dos Órgãos e Sistemas pela Universidade Federal da Bahia – UFBA, Professora Adjunto de Bioquímica do Instituto de Ciências da Saúde e do Programa de Pós-Graduação em Processos Integrativos dos Órgãos e Sistemas do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia – UFBA

Resumo

Introdução: os microrganismos do gênero *Rothia* spp., apesar de presentes no microbioma da cavidade bucal, estão associados a infecções como endocardite infecciosa, osteomielite vertebral e tuberculose. São bactérias pouco estudadas, e seu perfil de sensibilidade a antibióticos ainda é pouco explorado. **Objetivo:** no presente estudo, realizou-se uma análise do perfil de sensibilidade a antibióticos de isolados bucais de *Rothia*, através do ensaio de microdiluição em caldo, após identificação bacteriana. **Metodologia:** brevemente, dois isolados bacterianos oriundos de canais radiculares em tratamento foram identificados por MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Inc, Inglaterra), e a sensibilidade aos antibióticos amoxicilina, gentamicina, clindamicina, e azitromicina foi testada em concentrações que variaram de 1,955 a 1000, e avaliada através de ensaio de microdiluição em caldo, de acordo com o protocolo CLSI M7-A6³². **Resultados:** um dos isolados foi identificado como *Rothia aerea* e o outro como *Rothia dentocariosa*. Esses isolados foram altamente sensíveis aos antibióticos testados. Atividades bactericidas puderam ser observadas contra a *Rothia dentocariosa* com todos os antibióticos testados, em suas menores concentrações. **Conclusão:** deve-se acompanhar isolados dessas bactérias para verificar o possível desenvolvimento de resistência. Este trabalho vem adicionar informações sobre o gênero *Rothia*, o qual ainda é pouco estudado e pode causar infecções sistêmicas graves.

Palavras-chave: endodontia; microbiologia oral; resistência microbiana.

Abstract

Introduction: microorganisms of the genus *Rothia* spp., despite being present in the microbiome of the oral cavity, are associated with infections such as infective endocarditis, vertebral osteomyelitis and tuberculosis. They are poorly studied bacteria, and their profile of sensitivity to antibiotics still needs to be explored. **Objective:** after bacterial identification, the present study analysed the antibiotic sensitivity profile of oral isolates of *Rothia*, through the microdilution assay in broth. **Methodology:** briefly, two bacterial isolates from root canals undergoing treatment were identified by MALDI Biotyper (Bruker Daltonics Inc, England), and sensitivity to the antibiotics amoxicillin, gentamicin, clindamycin, and azithromycin, all tested at concentrations ranging from 1.955 to 1000, was evaluated by broth microdilution assay, according to the CLSI M7 – A632 protocol. **Results:** one isolate was identified as *Rothia aerea*, and the other as *Rothia dentocariosa*. These isolates were susceptible to the tested antibiotics. Bactericidal activities could be observed against *Rothia dentocariosa* by all antibiotics tested in their lowest concentrations. **Conclusion:** Isolates of these bacteria should be monitored to verify the possible development of resistance. This work adds information about the genus *Rothia*, which is still poorly studied and can cause severe systemic infections.

Keywords: endodontics; oral microbiology; microbial resistance.

INTRODUÇÃO

Rothia spp. é um gênero bacteriano, caracterizado por espécies gram-positivas que possuem morfologia variada¹, apresentando colônias convexas, cremosas ou

lisas, redondas e muito semelhantes aos gêneros *Corynebacterium* e *Staphylococcus*².

Em geral suas espécies são catalase-positivas e urea-se-negativas, não resistentes a ácidos, não formadoras de esporos, não pigmentadas e não móveis. Suas condições de aerotolerância entre as espécies são diversas, podendo crescer em meios aeróbios e microaerófilos². Pertencente à classe das Actinobactérias, ordem *Micrococcales* e família *Micrococcaceae*, *Rothia* apresenta

Correspondente/Corresponding: *Ana Rita Sokolonski Antón – Instituto de Ciências da Saúde (ICS) – Universidade Federal da Bahia – End: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n vale do canela CEP:40110-100 Salvador/BA – E-mail: anasokolonski@gmail.com

cinco espécies patogênicas para seres humanos: *R. aeria*, *R. dentocariosa*, *R. mucilaginoso*, *R. koreensis* e *R. Kristinae*². Apesar de o gênero abranger bactérias que atuam de forma comensal na microbiota normal da orofaringe e do trato respiratório, esse grupo tem demonstrado patogenicidade para infecções sistêmicas^{3,4}.

O biofilme de *Rothia* tem sido associado a casos de câncer de boca⁵, discite e osteomielite vertebral causada por *R. aeria*¹ e tuberculose⁶. A presença da *Rothia dentocariosa* está evidenciada na doença periodontal^{2,5}. Embora raramente estejam associadas a doenças invasivas, *R. aeria* e *R. dentocariosa* são sinalizadas, na literatura, como patógenos relevantes, pois manifestam potencial de complicações graves, como pneumonia, peritonite, periodontite, septicemia, bacteremia e endocardite infecciosa^{2,7,8-14}. São mais comuns em pacientes imunocomprometidos e estão associadas a aumento do risco de acidente vascular cerebral^{15,16}.

Estudos demonstram que microrganismos orais, especialmente do biofilme dental, podem apresentar resistência a substâncias antimicrobianas¹⁷. Entretanto, a presença de microrganismos do gênero *Rothia* é bastante comum na cavidade oral em situações tanto de saúde¹⁸ como de doença, sendo que os processos de perturbação no biofilme oral constituem a principal relação causal entre as muitas infecções que podem afetar a cavidade bucal^{19,20}.

A imunossupressão e outras condições sistêmicas parecem indicar uma maior predisposição a infecções sistêmicas graves causadas por microrganismos do gênero *Rothia*^{21,22}. Diversos estudos apontam para o controle do biofilme dental como um dos mecanismos para a prevenção de doenças bucais, incluindo o controle de *Rothia spp*²⁰⁻²⁵. Tendo em vista a importância de realizar controle do biofilme bucal e, conseqüentemente, das espécies de *Rothia spp.*, no presente estudo, investigou-se o perfil de resistência microbiano de duas espécies do gênero *Rothia spp.*, *Rothia aérea* e *Rothia dentocariosa*, cedidas pela Microteca do grupo de Biotecnologia e Saúde Animal do ICS da UFBA.

METODOLOGIA

Obtenção dos isolados bacterianos

Os isolados bacterianos foram cedidos pela Microteca de Saúde do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Segundo os registros dessa Microteca, os dois isolados incluídos neste estudo foram coletados de tratamentos de canais radiculares dentários humanos.

Identificação bacteriana

A técnica de MALDI-TOF – que identifica o microrganismo quanto a gênero e espécie por marcadores proteômicos, indexados em bancos de dados para tal identifica-

ção²⁶ – foi aplicada na identificação dos microrganismos deste estudo. Brevemente, uma colônia foi adicionada à placa-alvo e fixada com a solução de matriz (1µL) contendo ácido alfa-ciano-4-hidroxinâmico (α-CHCA), 50% de acetonitrila e 2,5% de ácido trifluoroacético²⁷. Utilizou-se a proteína padrão da cepa DH5α de *Escherichia coli*²⁸ como controle. Seguidamente, a placa-alvo, que continha o inóculo, foi seca em temperatura ambiente²⁷. O MALDI-Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha) foi o equipamento empregado na análise. O escore espectral mínimo para identificação de bactérias quanto à espécie foi de $\geq 1,8$ ²⁹.

Ensaio de microdiluição em caldo

A metodologia de microdiluição em caldo foi realizada de acordo com Norman et al.³⁰ (2014) com modificações, e com o *Manual Clinical and Laboratory Standards Institute* para testes de suscetibilidade antimicrobiana³¹. As amostras empregadas neste estudo foram cultivadas em caldo infusão de cérebro e coração (Himedia, Mumbai, Índia), suplementado com 10% de soro fetal bovino (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MO) por 24h em estufa a 37°C, em agitador orbital. Foram testados os antibióticos amoxicilina, azitromicina, clindamicina e gentamicina em concentrações que variaram de 1,955 a 1000 µg/ml.

Os diluentes usados na preparação das soluções de agentes antimicrobianos seguiram a metodologia descrita na norma M7-A6 do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para bactérias aeróbicas³². As soluções foram acondicionadas em tubos Falcon estéreis, juntamente com caldo Mueller Hinton (Becton Dickinson & Co., East Rutherford, NJ).

O caldo Mueller Hinton (MH), suplementado com soro fetal bovino a 10%, foi utilizado como meio de cultura para os testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos. Após a incubação, cada um dos dois isolados foi diluído em 2ml de soro fisiológico estéril para alcançar, em espectrofotômetro, uma densidade óptica de 0,08 – 0,13 no comprimento de onda de 625 nm (ópticamente comparável à solução padrão McFarland de 0,5). Cada suspensão continha aproximadamente 3×10^6 UFC/mL de bactérias. Em seguida, as suspensões foram diluídas em caldo Mueller Hinton suplementado, para se obter uma concentração de 1×10^6 UFC/mL e se atingir uma concentração final de 5×10^5 UFC/mL. E 100 µL do inóculo, mais 100 µL da solução de antimicrobianos, nas diferentes concentrações, foram inoculados em cada poço de uma placa de cultura estéril de 96 wells. Como controle positivo, foram utilizadas as suspensões bacterianas sem antimicrobianos, e os controles negativos consistiram de: (1) somente meio de cultura (somente meio MH); e (2) e controle das soluções de antimicrobianos sem inoculação bacteriana. Em seguida, as microplacas foram incubadas durante 48h a 37 °C. Leituras espectrofotométricas foram realizadas em seguida, no comprimento de onda de 625nm.

A concentração mínima inibitória (MIC_{100}) foi determinada como a capaz de inibir totalmente o crescimento bacteriano. Após a determinação da MIC_{100} , 20 μ L de cada poço foram removidos e inoculados em placas de ágar MH e incubados por 24 h a 37 °C. A concentração bactericida mínima (MBC_{100}) foi definida como a concentração mais baixa capaz de inativar todas as bactérias. Os ensaios foram realizados em triplicata e repetidos em dois dias diferentes.

RESULTADOS

Identificação bacteriana

A partir da incubação (48h) em Muller Hitlton, suplementada com 10% de soro fetal bovino, das amostras obtidas de canal radicular de humanos e cedidas pela Microteca de saúde do grupo de Saúde animal do ICS/UFBA, foram obtidas colônias isoladas com coloração branca, cremosas, aspecto opaco, apresentando superfície lisa, convexa, redonda, com bordas contínuas ou irregulares, e relevo de aspecto cerebriforme, característico de algumas espécies de *Rothia*³³. Com base nos resultados obtidos no sistema MALDI-Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Alemanha), um escore espectral de $\geq 1,8$ identificou *R. aerea* e *R. dentocariosa* infeções pulpares de humanos.

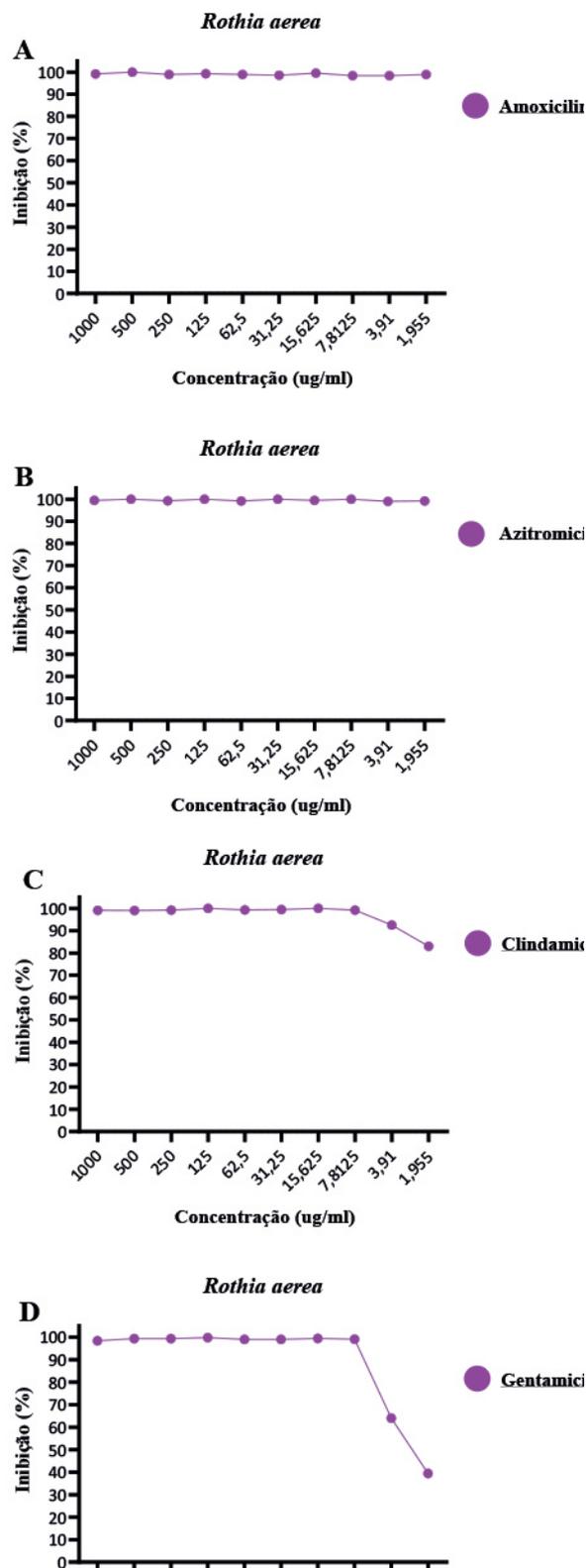
Sensibilidade a antibióticos

As espécies do gênero *Rothia spp.* (*R. aerea* e *R. dentocariosa*), utilizadas neste estudo, demonstraram significativa sensibilidade aos antibióticos testados. Todas as cepas de *Rothia aerea* foram susceptíveis aos antibióticos amoxicilina e azitromicina, com MIC_{100} de 1,955 μ g/mL, e aos antibióticos gentamicina e clindamicina, com MIC_{100} de 7,8125 μ g/mL (Tabela 1). As cinéticas de inibição do crescimento de *R. aerea* pelos antibióticos incluídos neste estudo são demonstradas na Figura 1. A atividade bactericida de amoxicilina e azitromicina foi determinada por um MBC_{100} de 1,955 μ g/mL e de gentamicina e clindamicina pelo MBC de 7,8125 μ g/mL (Tabela 1).

Com relação a *R. dentocariosa*, todos os antibióticos inseridos neste estudo inibiram 100% do crescimento bacteriano em todas as concentrações testadas (Figura 2). Esse microrganismo foi completamente inativado pelos antibióticos aqui estudados na mínima concentração utilizada, que foi de 1,955 μ g/mL.

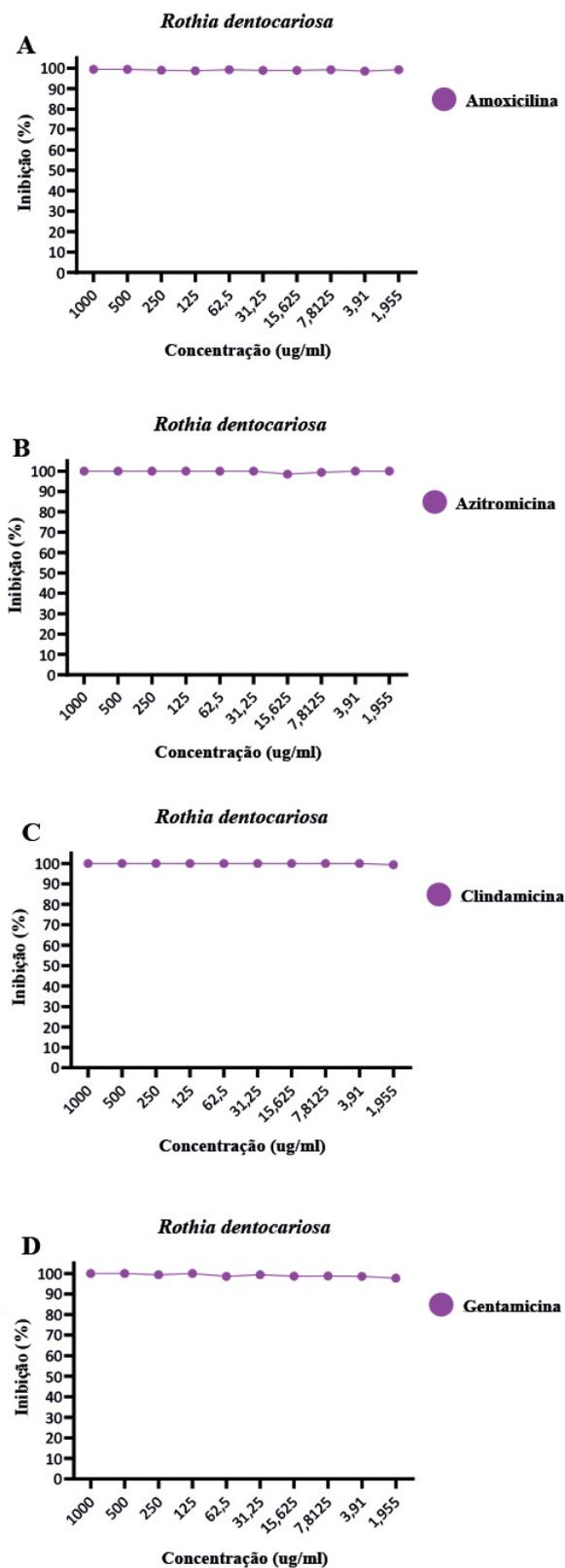
A atividade bactericida e (ou) bacteriostática de uma substância pode ser avaliada pela relação entre a CIM e a CBM. O composto foi considerado bactericida quando a razão CBM/CIM ≤ 4 ³⁴. Neste estudo, os resultados de MIC_{100} foram coincidentes com os de MBC_{100} (Tabela 1), indicando atividade bactericida dos antibióticos testados sobre as cepas testadas.

Figura 1 – Cinética da inibição do crescimento de *Rothia aerea* pelos antibióticos: (A) amoxicilina; (B) azitromicina; (C) clindamicina; e (D) gentamicina. Os resultados expressam médias de triplicatas em dois experimentos independentes.



Fonte: autoria própria

Figura 2 – Cinética da inibição do crescimento de *Rothia dentocariosa* pelos antibióticos: (A) amoxicilina; (B) azitromicina; (C) clindamicina; e (D) gentamicina. Os resultados expressam médias de triplicatas em dois experimentos independentes.



Fonte: autoria própria

Tabela 1 – MIC₁₀₀ e MBC₁₀₀ de antibióticos utilizados rotineiramente na prática odontológica em isolados clínicos de *Rothia aerea*, obtidos em ensaio de microdiluição, de acordo com o protocolo M7-A6 conforme CLSI³². Os resultados expressam médias de triplicatas obtidas em dois experimentos diferentes.

<i>Rothia aerea</i>		
Antibiótico	MIC ₁₀₀	MBC ₁₀₀
Amoxicilina	1,955 µg/mL	1,955 µg/mL
Azitromicina	1,955µg/mL	1,955 µg/mL
Clindamicina	7,8125µg/mL	7,8125 µg/mL
Gentamicina	7,8125µg/mL	7,8125 µg/mL

DISCUSSÃO

Os microrganismos do gênero *Rothia* são encontrados comumente na cavidade oral e na orofaringe, e já demonstraram estar amplamente presentes em diferentes amostras desses sítios anatômicos^{35,36}. Em pacientes saudáveis esses microrganismos parecem desenvolver mecanismos variáveis de relação com o hospedeiro, sendo parte da microbiota oral comum³⁵. Há inúmeros relatos da presença de *Rothia spp.* em infecções de grande repercussão, tais como endocardite, pneumonia, peritonite e septicemia². Um estudo utilizando sequenciamento de nova geração (NGS), em amostras de *swab* coletadas da nasofaringe de pacientes imunocomprometidos, demonstrou a presença desses microrganismos em pacientes com síndrome respiratória aguda grave e SARS-COV-2 positivos, o que indica uma situação relacionada a um comportamento oportunista³⁷. O fato de serem encontrados em nasofaringe não está ligado à motilidade própria da espécie, mas a outros mecanismos de infecção cruzada direta e indireta, tais como propagação por gotículas e aerossóis, ou ausência de uma conduta asséptica na assistência ao enfermo por parte de profissionais de saúde³⁵.

De acordo Fatahi-Bafghi² (2021), *R. dentocariosa* apresenta alta sensibilidade a amoxicilina, mas a gentamicina tem sido utilizada mais rotineiramente e com eficácia em infecções com a bactéria, porém sendo menos empregada contra *Rothia aerea*¹⁵. Esses dados corroboram os resultados obtidos neste estudo, em que a amoxicilina inibiu 100% do crescimento de *R. dentocariosa*. Já a gentamicina apresentou resultados menos eficazes no controle do crescimento para a espécie de *R. aerea*, que já foi relatada como espécie resistente a esse antimicrobiano especificamente¹⁵.

A literatura relata que *Rothia dentocariosa* apresenta alta sensibilidade ao antibiótico clindamicina¹⁵. Já para *Rothia aerea*, existe uma divergência sobre o perfil de sensibilidade a esse antimicrobiano na literatura, onde já foi considerada como cepa resistente em casos de sepse³⁸, assim como suscetível em casos de endocardite infecciosa¹⁵.

Considerando nossos resultados, afigura-se que a amoxicilina, que foi mais eficaz no controle do cresci-

mento das duas espécies de *Rothia* neste estudo, pode ser mais indicada na rotina clínica odontológica.

Em um relato de caso, *Rothia aerea* e *Rothia dentocariosa* foram detectadas em amostras coletadas da válvula cardíaca, e esses microrganismos foram altamente sensíveis aos antibióticos testados, incluindo gentamicina¹⁵, corroborando os resultados do presente trabalho. Por outro lado, o estudo apresenta também o potencial de formação de biofilmes *in vivo* das bactérias supracitadas, revelados por hibridização *in situ*. É hipotetizado que *Rothia spp.* tem maior perfil de resistência a antibióticos e uma maior virulência quando consorciada em biofilmes³⁹. Biofilmes monoespécies e polimicrobianos contendo *Rothia spp.* foram encontrados em válvulas endoscópicas reutilizáveis⁷. Também pesquisadores relatam que *R. dentocariosa* foi encontrada em pacientes com endocardite infecciosa e que não apresentavam infecções bucais aparentes, não sendo possível determinar a causa da infecção por *Rothia spp.*³⁹.

Até a data da publicação deste estudo, as informações sobre o perfil de resistência de *Rothia spp.* a antibióticos são escassas⁴⁰, além de os estudos existentes apresentarem uma grande variedade de abordagens metodológicas e serem realizados a partir de adaptações de protocolos para outros microrganismos, como o uso de breakpoints de *Corynebacterium* para *Rothia spp.*³⁹. A adoção indiscriminada de terapias antibióticas parece ter alta relevância para a disseminação de infecções por microrganismos desse gênero.

A atividade bactericida e (ou) bacteriostática de uma substância pode ser avaliada pela relação entre a CIM e a CBM. O composto foi considerado bactericida quando a razão CBM/CIM ≤ 4 ³⁴. Neste estudo, os resultados de MIC₁₀₀ foram coincidentes com os de MBC₁₀₀ (Tabela 1), indicando atividade bactericida dos antibióticos testados sobre as cepas testadas, além de sinalizar a sensibilidade dos microrganismos *Rothia aerea* e *Rothia dentocariosa in vitro e ex vivo*.

CONCLUSÃO

Os isolados do gênero *Rothia spp.*, neste estudo, tiveram significativa sensibilidade a todos os antibióticos testados. Também foi observada atividade bactericida nas menores concentrações de antimicrobianos testados. Esse fato pode ser devido à ausência de pressão seletiva exercida por tratamentos indiscriminados com antibióticos, mas deve-se acompanhar isolados dessas bactérias para verificar o possível desenvolvimento de resistência.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa foi apoiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio da bolsa de Mestrado de LBSB e MLS.

REFERÊNCIAS

1. Sewell J, Sathish R, Epa DS, Lewicki M, Amos L, Teh E, et al. *Rothia aerea* vertebral discitis/osteomyelitis in an immunocompetent adult: case report and literature review. *IDCases*. 2022;27:e01459. doi: 10.1016/j.idcr.2022.e01459
2. Fatahi-Bafghi M. Characterization of the *Rothia spp.* and their role in human clinical infections. *Infect Genet Evol*. 2021 Sep;93:104877. doi: 10.1016/j.meegid.2021.104877
3. Willner S, Imam Z, Hader I. *Rothia dentocariosa* endocarditis in an unsuspecting host: a case report and literature review. *Case Rep Cardiol*. 2019;2019. doi:10.1155/2019/7464251
4. Mahobia N, Chaudhary P, Kamat Y. *Rothia* prosthetic knee joint infection: Report and mini-review. *New Microbes New Infect*. 2013;1(1):2-5. doi:10.1002/2052-2975.7
5. Guo N, Zhou LX, Meng N, Shi YP. Associations of oral and intestinal flora and serum inflammatory factors with pathogenesis of oral cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(21). doi: 10.26355/eurrev_202011_23595
6. Eshetie S, Van Soelingen D. The respiratory microbiota: New insights into pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1) doi: 10.1186/s12879-019-3712-1
7. Almeida V de SM, Azevedo J, Leal HF, Queiroz ATL de, da Silva Filho HP, Reis JN. Bacterial diversity and prevalence of antibiotic resistance genes in the oral microbiome. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239664. doi:10.1371/journal.pone.0239664
8. Cho EJ, Sung, H, Park SJ, Kim MN, Lee SO. *Rothia mucilaginosa* Pneumonia Diagnosed by Quantitative Cultures and Intracellular Organisms of Bronchoalveolar Lavage in a Lymphoma Patient. *Ann Lab Medicine*. 2013;33(2):145. doi: https://doi.org/10.3343/ALM.2013.33.2.145
9. Uni M, Shinohara A, Nukina A, Nakamura F, Nannya Y, Mizoguchi M, et al. Successful management of *Rothia aerea* pneumonia during the peritransplant period: first reported case in allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56:248-50. doi: https://doi.org/10.3109/10428194.2014.916799
10. Yang CY, Hsueh PR, Lu CY, Tsai HY, Lee PI, Shao PL, et al. *Rothia dentocariosa* bacteremia in children: report of two cases and review of the literature. *J Formos Med Assoc*. 2007 Mar;106(Suppl 3):S33-8. doi: 10.1016/s0929-6646(09)60364-8
11. Boudewijns M, Magerman K, Verhaegen J, Debrock G, Peetermans WE, Donkersloot P, et al. *Rothia dentocariosa*, endocarditis and mycotic aneurysms: case report and review of the literature. *Clin Microbiol Infect*. 2003 Mar;9(3):222-9. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00503.x
12. Salamon SA, Prag J. Three cases of *Rothia dentocariosa* bacteraemia: frequency in Denmark and a review. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(2):153-7. doi: 10.1080/00365540110076877
13. Ling CW, Sud K, Lee VW, Peterson GM, Van C, Zaidi STR, et al. Treatment and outcomes of peritonitis due to *Rothia* species in patients on peritoneal dialysis: a systematic review and multicentre registry analysis. *Perit Dial Int*. 2023 May;43(3):220-30. doi: 10.1177/08968608221140227
14. Kim UJ, Won EJ, Kim JE, Jang MO, Kang SJ, Jang HC, et al. *Rothia aerea* infective endocarditis: a first case in Korea and literature review. *Ann Lab Med*. 2014 Jul;34(4):317-20. doi: 10.3343/alm.2014.34.4.317
15. Greve D, Moter A, Kleinschmidt MC, Pfäfflin F, Stegemann MS, Kursawe L, et al. *Rothia aerea* and *Rothia dentocariosa* as biofilm builders in infective endocarditis. *Int J Med Microbiol*. 2021;311(2). doi: 10.1016/j.ijmm.2021.151478

16. Doddapaneni D, Reddy V, Rayapudi M. Cerebrovascular accident in a 65-year-old patient with *Rothia dentocariosa*-associated endocarditis. *J Glob Infect Dis.* 2020;12(3). doi: 10.4103/jgid.jgid_136_19
17. Auer DL, Mao X, Anderson AC, Muehler D, Wittmer A, von Ohle C, et al. Phenotypic adaptation to antiseptics and effects on biofilm formation capacity and antibiotic resistance in clinical isolates of early colonizers in dental plaque. *Antibiotics.* 2022 May 19;11(5):688. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050688>
18. Liu S, Xie G, Chen M, He Y, Yu W, Chen X, et al. Oral microbial dysbiosis in patients with periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Feb 9;13:1121399. doi: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1121399>
19. Papapanou PN, Park H, Cheng B, Kokaras A, Paster B, Burkett S, et al. Subgingival microbiome and clinical periodontal status in an elderly cohort: The WHICAP ancillary study of oral health. *J Periodontol.* 2020 Oct;91:(Suppl 1):S56-S67. doi: <https://doi.org/10.1002/JPER.20-0194>
20. Polymeri A, van der Horst J, Buijs MJ, Zaura E, Wismeijer D, Crielaard W, et al. Submucosal microbiome of peri-implant sites: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2021 Sep;48(9):1228-39. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13502>
21. Dietze J, Mauger T. Combined *Rothia dentocariosa* and *Streptococcus viridans* Corneal Ulcer in an Immunocompromised Patient. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021;2021:9014667. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9014667>
22. Li Z, Liu Y, Dou L, Zhang Y, He S, Zhao D, et al. The effects of smoking and drinking on the oral and esophageal microbiota of healthy people. *Ann Transl Med.* 2021 Aug;9(15):1244. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-21-3264>
23. Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalez EM, Artacho A, Mira A. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome. *Sci Rep.* 2020 Jul;10(1):12895. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69931-x>
24. Topcuoglu N, Erdem AP, Karacan I, Kulekci G. Oral microbial dysbiosis in patients with Kostmann syndrome. *J Med Microbiol.* 2019 Apr;68(4):609-15. doi: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000964>
25. Fernando JR, Butler CA, Adams GG, Mitchell HL, Dashper SG, Escobar K, et al. The prebiotic effect of CPP – ACP sugar-free chewing gum. *J Dent.* 2019 Dec;91:103225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2019.103225>
26. Vroni G, Tsiamis C, Oikonomidis G, Theodoridou K, Kapsimali V, Tsakris A. MALDI-TOF mass spectrometry technology for detecting biomarkers of antimicrobial resistance: current achievements and future perspectives. *Ann Transl Med.* 2018;6(12):240. doi: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.28>
27. Sogawa K, Watanabe M, Sato K, Segawa S, Ishii C, Miyabe A, et al. Use of the MALDI BioTyper system with MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of microorganisms. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Jun;400(7):1905-11. doi: [10.1007/s00216-011-4877-7](https://doi.org/10.1007/s00216-011-4877-7)
28. Lau AF. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight for Fungal Identification. *Clin Lab Med.* 2021 Jun;41(2):267-83. doi: [10.1016/j.cll.2021.03.006](https://doi.org/10.1016/j.cll.2021.03.006)
29. Lu JJ, Lo HJ, Lee CH, Chen MJ, Lin CC, Chen YZ, et al. The Use of MALDI-TOF Mass Spectrometry to Analyze Commensal Oral Yeasts in Nursing Home Residents. *Microorganisms.* 2021 Jan 9;9(1):142. doi: [10.3390/microorganisms9010142](https://doi.org/10.3390/microorganisms9010142)
30. Norman TE, Batista M, Lawhon SD, Zhang S, Kuskie KR, Swinford AK, et al. In vitro susceptibility of equine-obtained isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* to gallium maltolate and 20 other antimicrobial agents. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2684-5. doi: [10.1128/JCM.01252](https://doi.org/10.1128/JCM.01252)
31. CLSI. Manual Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for antimicrobial susceptibility tests; approved standards. 30th ed. Wayne, PA: CLSI; 2020.
32. CLSI. Manual Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standards 6th ed. Document M7 – A6 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, PA: CLSI; 2020.
33. Pardi G, Perrone M, Acevedo AM, de Ilja RM. Algunas consideraciones sobre *Rothia Dentocariosa* como Microorganismo residente de la Cavidad Bucal. *Acta Odontol Venez* [Internet]. 2003 [cited 2023 Jul 25]; 41:53-62. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652003000100009&lng=es
34. Hazen KC. Fungicidal versus fungistatic activity of terbinafine and itraconazole: an in vitro comparison. *J Am Acad Dermatol.* 1998 May;38(5 Pt 3):S37-41. doi: [10.1016/s0190-9622\(98\)70482-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(98)70482-7)
35. Kawachi M, Wakui A, Kaku N, Takahashi N, Maruyama S, Washio J, et al. Profiling of the microbiota in the remaining sports drink and orange juice in plastic bottles after direct drinking. *J Oral Biosc.* 2022 Dec;64(4):437-44. doi: [10.1016/j.job.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.job.2022.08.003)
36. Maraki S, Papadakis IS. *Rothia mucilaginosus* pneumonia: a literature review. *Infect Dis.* 2015 Mar;47(3):125-9. doi: [10.3109/00365548.2014.980843](https://doi.org/10.3109/00365548.2014.980843)
37. Giugliano R, Sellitto A, Ferravante C, Rocco T, D'Agostino Y, Alexandrova E, et al. NGS analysis of nasopharyngeal microbiota in SARS-CoV-2 positive patients during the first year of the pandemic in the Campania Region of Italy. *Microb Pathog.* 2022 Apr;165:105506. doi: [10.1016/j.micpath.2022.105506](https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105506)
38. Monju A, Shimizu N, Yamamoto M, Oda K, Kawamoto Y, Ohkusu K. First case report of sepsis due to *Rothia aerea* in a neonate. *J Clin Microbiol.* 2009;47(5):1605-6. doi: [10.1128/JCM.02337-08](https://doi.org/10.1128/JCM.02337-08)
39. Pasquale L, Maurano A, Cengia G, Da Massa Carrara P, Germanà B, Graziani MG, et al. Infection prevention in endoscopy practice: comparative evaluation of re-usable vs single-use endoscopic valves. *Infect Prev Prac.* 2021 Jun;3(2):100123. doi: [10.1016/j.infpip.2021.100123](https://doi.org/10.1016/j.infpip.2021.100123)
40. Ramanan P, Barreto JN, Osmon DR, Tosh PK. *Rothia bacteremia*: a 10-year experience at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. *J Clin Microbiol.* 2014;52(9):3184-9. doi: [10.1128/JCM.01270-14](https://doi.org/10.1128/JCM.01270-14)

Submetido em: 13/11/2023

Aceito em: 19/11/2023