Sociedade Mineira de Pediatria

SMP Boletim Científico

Boletim Científico

Infecção

13 de novembro de 2023 – nº 48

Streptococcus pyogenes

Autores:

Daniela Caldas Teixeira, Aline Almeida Bentes, Ericka Viana Machado Carellos, Daniela Otoni Russo, Ana Luisa Lodi Jimenez, Carolina Campos Vieira de Souza, Flávia Duarte Nogueira, Luana Casilho Moreira, Milena Pereira Parreira, Renata Araújo Avendanha, Renata Campos Corrêa dos Santos, Roberta Maia de Castro Romanelli, Lilian Martins Oliveira Diniz.

INTRODUÇÃO

O *Streptococcus pyogenes*, também conhecido como estreptococo do grupo A (GAS), é uma bactéria Gram-positiva, considerada um colonizante comum de nossa mucosa e pele. Sua transmissão ocorre por contato próximo com uma pessoa infectada, principalmente através de secreções respiratórias ou feridas.

O GAS geralmente provoca doenças leves, como faringomigdalite, impetigo, celulite e escarlatina. Entretanto, em casos raros, pode levar a uma doença grave e potencialmente fatal, como fasciite necrosante e Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico, bem como desencadear doenças imunomediadas, como a glomerulonefrite pós-estreptocócica e febre reumática.

As infecções estreptocócicas são consideradas endêmicas, com pico de incidência esperado durante os meses de inverno e início da primavera. Durante o ano de 2022, no entanto, países da região norte, além de Estados Unidos e Canadá, reportaram à Organização Mundial de Saúde (OMS) um aumento da incidência de escarlatina e doença invasiva por GAS. Paralelamente, durante os anos de 2022 e 2023, observaram-se um aumento significativo do número de casos de manifestações graves da doença em crianças hospitalizadas.

Cheirando a acontecimento de um aumento moderado de casos, além da ausência de documentação de mutações genéticas que pudessem impactar na patogenicidade da bactéria, ou do relato de resistência a antibióticos, a OMS avalia que o risco global para uma pandemia seja baixo.

Nesse contexto, a OMS incentiva atividades de comunicação de saúde pública dirigidas à população e às equipes assistenciais, a fim de melhorar o reconhecimento precoce e o início imediato do tratamento de infecções por GAS.

FARINGITE ESTREPTOCÓCICA

O GAS é a principal causa de faringite bacteriana em crianças e adolescentes, sendo mais prevalente em crianças em idade escolar. Eventualmente, pode manifestar-se em adultos, mas, especialmente se tiverem contato com crianças em idade escolar ou com pacientes com diagnóstico de infecção estreptocócica. Entretanto, pessoas com faringite por GAS frequentemente apresentam manifestações como um quadro prodrômico de rinite, febre e irritabilidade, frequentemente referido como "febre estreptocócica" ou "estreptococise".

Nenhum sinal ou sintoma diferencia de forma confiável a faringite estreptocócica de faringites virais. Por esse motivo, visando um diagnóstico acurado e a redução da prescrição abusiva de antibióticos, sugere-se a aplicação de escores clínicos que nos auxiliem a predizer o risco e evitar o diagnóstico de infecção estreptocócica. Mesmo sem tratamento, a faringite pode desaparecer em 3 a 6 dias e a febre se resolver em uma semana.

Os escores não devem ser utilizados isoladamente para a confirmação diagnóstica, uma vez que possuem baixa a moderada acurácia, e que, por conseguinte, possuem baixos valores preditivos negativos. O score de McIsaac ou Centor modificado (Quadro 1) foi escolhido como escore de referência por apresentar validação externa reconhecida na literatura e menor risco de algoritmos falsos negativos. Pode ser aplicado em pacientes maiores de 3 anos com dor de garganta de início recente e evidência de inflamação na mucosa faríngea, que não apresentem sintomas compatíveis com infecção viral (conjuntivite, espirros, tosse, coriza, rouquidão, diarreia).

Quadro 1 – Escore de McIsaac para avaliação de risco de pacientes com faringoamigdalite estreptocócica (Adaptado de: McIsaac, Warren J., et al. "A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat." CMAJ 158.1 (1998): 75-83).

Escore de McIsaac		
Critério		Pontuação
Idade	3 a 14 anos	+ 1
	15 a 44 anos	0
	> 45 anos	- 1
Exsudato ou edema tonsilar	Sim	+ 1
	Não	0
Linfonodos cervicais anteriores inflamados	Sim	+ 1
	Não	0
Temperatura > 38º C	Sim	+ 1
	Não	0
Ausência de tosse	Sim	+ 1
	Não	0

São suspeitas as seguintes condutas, de acordo com o risco de infecção estreptocócica indicado pelo escore:

• Pontuação de 0-1: baixo risco de etiologia estreptocócica. Não utilizar antimicrobianos e indicar apenas tratamento com antitérmicos.

• Pontuação entre 2-3: risco intermediário de etiologia estreptocócica. Pode-se adotar a observação vigilante com a prescrição de "backup" ou realizar o teste rápido para detecção do estreptococo, se disponível.

• Pontuação entre 4-5: alto risco de etiologia estreptocócica. Recomenda-se iniciar a antibioticoterapia empírica e, caso o teste rápido esteja disponível, utilizá-lo para confirmar a etiologia.

ESCARLATINA

A escarlatina é uma manifestação extracutânea resultante da ineficácia cutânea tardia à exotoxina pirogênica produzida pela bactéria. Caracteriza-se por uma síndrome clínica com presença de erupção cutânea que surge no primeiro ou no segundo dia da doença. O exantema maculopapular tem início no tronco e, subsequentemente, acomete as extremidades, poupando as palmas das mãos e as solas dos pés. A região mais adquire uma coloração avermelhada, com preservação da região pós-oral (palidez perioral). O exantema escarlatiniforme é caracterizado por um eritema difuso que empalidece ao ser pressionado, associado a micropápulas de 1 a 2 mm, conferindo à pele uma textura semelhante à de uma lixa. A erupção acentua-se nas pregas flexoras, especialmente axilares e em menor grau na face inguinal. As papilas da língua podem apresentar hipertrofia, remetendo ao aspecto de "língua de morango". A erupção cutânea desaparece em 8 a 10 dias, seguida de descamação fina e delicada nos pés e nas palmas das mãos após alguns dias. Seu diagnóstico é estabelecido com base nas manifestações clínicas.

INFECÇÃO INVASIVA POR GAS

As infecções invasivas por Estreptococos do grupo A (IGAS) são caracterizadas pela disseminação em tecidos profundos, como na corrente sanguínea ou órgãos internos, causando formas mais graves da doença. Alguns exemplos de infecções invasivas incluem: fasciite necrosante; choque tóxico estreptocócico (STSS), pneumonia, osteomielite e endocardite estreptocócica.

As IGAS podem ocorrer em indivíduos de todas as idades, com uma incidência mais elevada em adultos com mais de 50 anos e em crianças, especialmente em menores de 1 ano de idade. É importante observar que essas infecções não estão necessariamente relacionadas a defeitos no sistema imune.

Aproximadamente 15% dos casos de infecções invasivas pelo GAS afetam a pele e os tecidos subcutâneos. Podem surgir vesículas, bolhas e manifestações cutâneas hemorrágicas na pele infantada. Feridas ou soluções de continuidade na pele podem predispor a infecção dos tecidos moles pelo GAS. Quando as lesões de pele estão disseminadas e acompanhadas de sintomas sistêmicos graves, há a suspeita de necrotizante subjacente, que pode exigir intervenção cirúrgica diagnóstica.

Outra manifestação grave da IGAS é a pneumonia, que é considerada uma causa rara de infecção respiratória aguda. Os sintomas iniciais são muito comuns: calafrios, febre, dificuldade respiratória, dor no peito e cianose. Os pacientes também podem desenvolver complicações, como derrame pleural, choque, pneumonia necrotizante, abscesso pulmonar, empiema e bronquiectasia. A doença geralmente tem um curso prolongado, resultando em hospitalização prolongada.

As infecções do sistema nervoso central causadas pelo *S. pyogenes* são raras, representando menos de 0,2% de todos os casos de meningite bacteriana. A apresentação clínica dessas infecções no SNC não difere significativamente das outras formas de meningite bacteriana, apresentando sintomas como febre, rigidez de nuca, vômitos e cefaleia. Alguns casos relatados envolveram pacientes com histórico de faringite. Complicações neurológicas e sequelas são frequentes em casos de meningite por GAS, com taxas de letalidade variando entre 12% e 30%.

A artrite séptica causada pelo GAS é um evento raro, mas importante de ser reconhecido. A infecção pode ocorrer por disseminação hematogênica ou contiguidade como em casos de fraturas expostas e lesões traumáticas. Os pacientes com artrite séptica geralmente apresentam sintomas típicos, como dor, inchaço e limitação de movimento, acompanhados de febre. A osteomielite também pode ocorrer, com ou sem envolvimento articular.

O choque tóxico estreptocócico (STSS), é a forma mais grave entre as doenças invasivas causadas pelo GAS. Caracterizado por pressão de perfusão inadequada e disfunção de múltiplos órgãos, cerca de 30% dos casos de GAS podem evoluir para STSS, embora os fatores de risco específicos que levam a essa progressão ainda não estejam completamente definidos. O diagnóstico se baseia na avaliação de critérios clínicos e laboratoriais, descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Critérios clínico laboratorial para o diagnóstico de choque tóxico estreptocócico (Adaptado de: American Academy of Pediatrics. Red Book 2021-2024: Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed.)

I. Isolamento do *Streptococcus pyogenes* (GAS)

A. Sítio normalmente estéril (sangue, LCR, líquido peritoneal, pleural ou pericárdio)

B. Sítio normalmente não estéril (garganta, escarro, vagina, fenda aberta, lesão de pele)

II. Sinais clínicos de gravidade

A. Hipotensão: pressão sistólica ≤ 90 mmHg em adultos ou < P5 em < 16 anos ASSOCIADA a

B. Dois ou mais sinais de envolvimento de órgãos

• Renal: aumento da creatinina no mínimo duas vezes o limite superior da normalidade

• Coagulopatia: plaquetas < 100.000/mm³ ou Coagulação intravascular disseminada (PT/ INR alargado, redução do fibrinogênio, e presença de produtos de degradação da fibrina)

• Hepático: aumento de ALT, AST ou bilirrubinas no mínimo duas vezes o limite superior da normalidade

• Síndrome de angústia respiratória aguda: início agudo de infiltrado pulmonar difuso e hipoxemia

• Exantema macular eritematoso difuso que pode descamar

• Necrose de tecidos moles (fasciite necrotizante ou miosite, ou gangrena)

Caso confirmado: IA e IIA e IIB

Caso provável: IB e IIA e IIB (se ausência de evidência de outra causa).

INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

Crianças com faringoamigdalite ou escarlatina não precisam ser rotineiramente testadas. Quando disponíveis, os testes rápidos para pesquisa do estreptococo e/ou cultura de orofaringe podem ser utilizados para confirmação diagnóstica. É importante destacar, no entanto, que esses exames não são capazes de diferenciar infecção e colonização. Dessa forma, no início de aumentar sua probabilidade pré-teste, devem ser utilizados em associação com escores clínicos, como o McIsaac que foi descrito neste documento.

Para pacientes com suspeita de doença invasiva, devem ser obtidas hemoculturas, preferencialmente antes da administração de antibióticos. Além disso, podem ser realizadas culturas de amostras coletadas em locais clinicamente relevantes, a depender da sintomatologia do paciente. Na suspeita de choque tóxico estreptocócico deve-se coletar ureia, creatinina, transaminases e coagulopatia.

TRATAMENTO

S. pyogenes é universalmente suscetível aos betalactâmicos. Por esse motivo, as penicilinas e cefalosporinas são consideradas drogas de primeira linha para o tratamento.

Faringite e Escarlatina

Para pacientes com histórico de alergia não anafilática à penicilina, é indicado um ciclo de cefalosporina oral de espectro estreito (cefadroxil ou cefalexina). Pacientes com hipersensibilidade imediata (anafilática) ou tipo I à penicilina, devem receber um macrolídeo ou clindamicina. Macrolídeos e clindamicina, entretanto, não devem ser empregados em pacientes que possam receber um agente beta-lactâmico, pela maior prevalência de resistência a esses agentes. Os antibióticos de escolha e dose encontram-se no Quadro 3.

Quadro 3 – Antimicrobianos recomendados para tratamento de faringite e escarlatina.

Antibióticos de escolha	Dose	Via	Duração	Dose máx
Amoxicilina	50 mg/kg/dia em dose única diária ou divididos em duas doses diárias	VO	10 dias	1.000 mg/dia
Benzilpenicilina Benzatina	50.000 unidades se < ou = 27kg, 1,2 milhão de unidades se > 27 Kg	IM	Dose única	
Alergia a Penicilina				
Cefalexina	40 mg/kg/dia em duas doses diárias	VO	10 dias	500 mg/dose
Cefadroxil	30 mg/kg/dia em dose única diária	VO	10 dias	1.000 mg
Clindamicina	21 mg/kg/dia em três doses diárias	VO	10 dias	300 mg/dose
Azitromicina	12 mg/kg/dia em dose única diária	VO	5 dias	500 mg

Doença Invasiva

A associação de clindamicina à penicilina é recomendada para infecções graves por GAS, devido ao seu longo efeito pós-antimicrobiano e capacidade de inibição da síntese de proteínas bacterianas, o que resulta na supressão da síntese de toxinas e proteínas M pelos *S. pyogenes* e de outras bacterianas. A clindamicina não deve ser usada isoladamente como terapia antimicrobiana inicial em situações de risco de vida devido ao potencial de resistência. Frequentemente, é desafiador distinguir o choque tóxico estreptocócico do estafilocócico inicialmente. Nestes casos, recomenda-se associar a Oxacilina com a Clindamina, com adequação da terapia após identificar a etiologia. Os pacientes com quadros mais graves, onde a presença de outros agentes como o meningococo não pode ser descartada, a inclusão de Ceftriaxona na terapia empírica inicial pode ser considerada em associação ao esquema terapêutico. Os esquemas e doses de antimicrobianos recomendados encontram-se no Quadro 4.

A duração do tratamento vai depender do quadro clínico, em geral 2 a 6 semanas. A Clindamicina deve ser mantida até estabilidade clínica e hemodinâmica, com mínimo de 72 horas e no máximo 7 dias.

Em alguns casos graves, o desbridamento de tecidos infectados em pele e subcutâneo devem ser realizados associados ao tratamento antimicrobiano. Da mesma forma, a drenagem de secreção purulenta e lesão necrótica também podem estar indicadas em casos de artrite, osteomielite, pneumonia ou meningite.

Quadro 4 - Antimicrobianos recomendados para tratamento de doença invasiva por estreptococo do grupo A.

Terapia específica	Dose	Via
Penicilina cristalina •	200.000 a 400.000 UI/kg/dia a cada 4 a 6 horas (máximo 24 milhões U/dia)	EV
Clindamicina	30 a 40mg/kg/dia a cada 6 a 8 horas (máximo de 2,7g/dia)	EV
Alergia a penicilina		
Vancomicina +	15 mg/kg/dose a cada 6 ou 8 horas (máximo de 4g/dia)	EV
Clindamicina	30 a 40mg/kg/dia a cada 6 a 8 horas (máximo de 2,7g/dia)	EV
Terapia empírica		
Ceftriaxona +	50 mg/kg/dose a cada 12 horas (máximo de 4g/dia)	EV
Clindamicina	30 a 40mg/kg/dia a cada 6 a 8 horas (máximo de 2,7g/dia)	EV

MEDIDAS DE CONTROLE

O mais importante para controlar surtos de infecção por GAS e suas complicações como febre reumática e glomerulonefrite pós estreptocócica é o reconhecimento rápido da infecção e tratamento adequado. Crianças ou adolescentes com faringite, escarlatina ou infecção de pele por GAS podem retornar as atividades habituais depois que tem sido estável por pelo menos 24 horas do início da antibioticoterapia adequada. Contatos sintomáticos de pacientes com infecção por GAS, devem ser tratados adequadamente. Os contatos assintomáticos devem ser observados quanto ao surgimento de sinais e sintomas da doença.

A indicação da quimioprofilaxia deve ser considerada para contatos intradomiciliares de pacientes com infecção invasiva por GAS, que sejam grupos de risco para evolução mais grave/grave, como maiores de 65 anos, pessoas com imunodeficiência, com diabetes mellitus não controlado ou varicela. A quimioprofilaxia não está recomendada para contatos assintomáticos escolares e creches. Em casos de surtos de infecção por GAS em escolas e creches recomenda-se maior vigilância e busca ativa de casos sintomáticos. Também é recomendado considerar maior frequência a higienização das mãos das crianças e dos brinquedos, além de materiais compartilhados.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32th, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL, 2021. p. 732.

Babiker, Ahmed, et al. "Effectiveness of adjunctive clindamycin in β-lactam antibiotic-treated patients with invasive β-haemolytic streptococcal disease in US hospitals: a retrospective multicentre cohort study." The Lancet Infectious Diseases 21.5 (2021): 697-710.

Brouwer, Stephen, et al. "Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection." Nature Reviews Microbiology (2023): 1-17.

Committee on Infectious Diseases AA of P, Kimberlin DW, Barnett ED, et al. *Red Book*: 2021–2024 *Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2021

McIsaac, Warren J., et al. "A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat." CMAJ 158.1 (1998): 75-83.

Nabarro LE, Brown CS, Balasegaram S, Decraene V, Elston J, Kapadia S, et al. Invasive Group A Streptococcus Outbreaks Investigations in Schools and Nurseries, England, 2019. Emerg Infect Dis. 2022 May;28(5):915–23. doi: 10.3201/eid2805.211497.

Pichichero ME. Treatment and prevention of streptococcal pharyngitis in adults and children: De' Sep 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-streptococcal-pharyngitis-in-adults-and-children?sectionRank=1&usage_type=default&displayRank=1#graphic/2&topicKey=ID/84&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&displayRank=4 Acesso: 01/11/23

Van Driel, Mieke L., et al. "Interventions to improve antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3 (2021).

World Health Organization (15 December 2022). Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcal infections, multi-country. Available at: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429