

**ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
AC&T**

**PATOGENICIDADE DO *STREPTOCOCCUS PYOGENES* NA FEBRE
REUMÁTICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Daniel de Jesus Rocha
Trabalho de Conclusão de Curso da Pós-graduação
lato-sensu em Microbiologia Clínica e Laboratorial
Prof^a. Dra. Margarete Teresa Gottardo de Almeida

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

2024

Patogenicidade do *Streptococcus pyogenes* na febre reumática: uma revisão de literatura

Pathogenicity of *Streptococcus pyogenes* in rheumatic fever: a literature review

Daniel de Jesus Rocha¹

Resumo

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*) é o nome dado à bactéria gram positiva, beta-hemolítica classificada no grupo A por Lancefield em 1933 e além de ser o principal agente etiológico da faringo-tonsilite, ela tem relação com as sequelas pós - infecção estreptocócicas como a febre reumática e a glomerulonefrite difusa aguda. Dessa forma o objetivo do presente estudo foi abordar uma discussão sobre a febre reumática com base na revisão de artigos científicos, aprofundando sobre a etiologia, fisiopatologia da doença e formas de diagnóstico por exames laboratoriais e tratamento. A pesquisa foi elaborada a partir da leitura de 22 artigos de banco de dados científicos. De modo geral, vale destacar a importância de um diagnóstico precoce de uma infecção estreptocócica das vias aéreas superiores, por mais que a maioria dos casos seja de origem viral, a solicitação dos exames laboratoriais como VHS, dosagem da PCR, pesquisa de ASLO e cultura microbiana já na rotina poderia ser implantado como recomendação como é feito em países desenvolvidos.

Palavras-chave: Bactéria, estreptocócica, febre, reumática e diagnóstico.

Abstract

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*) is the name given to the gram positive, beta-hemolytic bacterium classified in group A by Lancefield in 1933 and in addition to being the main etiological agent of pharyngotonsillitis, it is related to post-streptococcal infection sequelae such as rheumatic fever and acute diffuse glomerulonephritis. Therefore, the objective of the present study was to address a discussion about rheumatic fever based on a review of scientific articles, delving deeper into the etiology, pathophysiology of the disease and forms of diagnosis through laboratory tests and treatment. The research was prepared by reading 22 articles from a scientific database. In general, it is worth highlighting the importance of an early diagnosis of a streptococcal infection of the upper airways, even though the majority of cases are of viral origin, requesting laboratory tests such as ESR, PCR measurement, ASLO research and culture already in the routine could be implemented as a recommendation, as is done in developed countries.

Keywords: Bacterium, streptococcal, fever, rheumatic and diagnosis.

¹ Biomédico, acadêmico do curso de Pós-graduação *latu-sensu* em Microbiologia Clínica e Laboratorial da AC&T – Academia de Ciência e Tecnologia – São José do Rio Preto. E-mail: rochadaniel1212@gmail.com

Introdução

Streptococcus pyogenes (*S. pyogenes*) é o nome dado à bactéria gram positiva, beta-hemolítica classificada no grupo A por Lancefield em 1933, que possui uma relevância maior em relação as demais dos grupos B, C e G, pois além de ser o principal agente etiológico da faringo-tonsilite, ela tem relação com as sequelas pós - infecção estreptocócicas como a febre reumática e a glomerulonefrite difusa aguda, enquanto os beta-hemolíticos dos grupos B, C e G dispõem de uma menor patogenicidade.^{1, 2, 3}

A contaminação desse patógeno ocorre por contato direto de secreções, viabilizando a disseminação do *S. pyogenes* em ambientes com várias pessoas.⁴ A infecção por esta bactéria pode acometer qualquer faixa etária de ambos os sexos, porém há uma predominância em crianças e adolescentes de 3 a 16 anos de idade, em que cerca de 15% dos casos apresentam a clássica tríade: febre, placas purulentas na orofaringe e aumento da sensibilidade dos gânglios cervicais.^{5, 6, 7}

Mal-estar, vômitos, dificuldade de deglutição e ocorrência de edema e eritema na região da orofaringe também são sintomas que o indivíduo pode apresentar na infecção por *S. pyogenes*. Entretanto, apesar desses sintomas, é extremamente difícil diferenciar se a faringo-tonsilite é de etiologia bacteriana ou viral, visto que 90% dos casos são de origem viral. O diagnóstico específico só é possível concluir por meio de testes bacteriológicos ou sorológicos.⁸

Dentre as sequelas da infecção por *S. pyogenes*, a que mais se destaca pela sua gravidade é a febre reumática, caracterizando-se por uma doença autoimune sistêmica que acomete pessoas com predisposição genética com cerca de 1 a 3 semanas pós-infecção. Sua principal manifestação clínica é a doença cardíaca afetando o miocárdio e as válvulas cardíacas, especialmente a mitral e aórtica.^{8, 9} Todavia, além do dado cardiovascular os autoanticorpos também podem atacar as articulações, tecido celular subcutâneo e sistema nervoso central. Outro detalhe marcante, é que novos episódios de infecções estreptocócicas nas vias aéreas superiores são vistos nesses indivíduos por possuírem uma tendência maior a novas contaminações.¹

Objetivo

Abordar uma discussão sobre a gravidade da febre reumática com base na revisão de artigos científicos, aprofundando sobre a etiologia, fisiopatologia da doença e formas de diagnóstico por exames laboratoriais e tratamento. Dessa forma, contribuindo para que a comunidade perceba a importância desta patologia.

Metodologia

A pesquisa exploratória de revisão literária, foi efetivada a partir da busca de artigos no Google Acadêmico, que possibilitou acesso ao banco de dados da Scielo, revistas científicas e livros relacionados, em que atingiu a totalidade de 22 referências, nos idiomas português e inglês dos períodos de 1933 à 2017.

As palavras chave para a inclusão de artigos na pesquisa foram “febre”, “reumática”, “*Streptococcus*” e “*pyogenes*” e todos aqueles que abordavam sobre a fisiopatologia, origem, exames laboratoriais para diagnóstico e formas de tratamento, descartando opções de artigos referindo-se a outras doenças acarretadas por infecções estreptocócicas nas vias aéreas superiores.

Discussão

Em países em desenvolvimento, a febre reumática apresenta altos níveis de mortalidade e morbidade, em sua maioria, em crianças de 5 a 15 anos. No Brasil, a prevalência nessa população é de 3 a 5% onde em geral apresentam baixos padrões socioeconômicos e escassez de serviços de saúde.^{10, 11}

Há uma série de estudos que buscam explicar o mecanismo de instalação da febre reumática. Dentre eles, há a hipótese de que a presença direta da bactéria nos tecidos é o fator desencadeante da doença, outra suposição sugere que a causa acontece pela ação tóxica dos produtos excretados pelo microrganismo, principalmente a estreptolisina O.¹²

Mas a teoria que mais se fundamenta, é que os tecidos cardíacos, articulares e nervosos de indivíduos geneticamente sensíveis, apresentam antígenos semelhantes a certas estruturas do *S. pyogenes*, como a proteína M presente da parede celular, provocando uma reação cruzada humoral.^{12, 13}

E para o seu diagnóstico, em casos de faringite estreptocócica, a recomendação internacional sugere para que além do acompanhamento clínico, fazer uso de testes laboratoriais para correta identificação do patógeno na orofaringe como cultura microbiana e testes rápidos para antígenos estreptocócicos. Em muitos países desenvolvidos esses ensaios laboratoriais são aconselhados fazer como exame de rotina, porém no Brasil essa prática não é vista com frequência, na maioria dos casos de faringoamigdalite o tratamento com antimicrobianos são feitos sem acompanhamento laboratorial, levando a uma prescrição de medicamento desnecessária.¹⁴

Esta recomendação foi baseada em um grupo de critérios conhecidos como os critérios de Jones (Tabela 1), revisados em 2015 por associações médicas americanas.¹⁵

Critérios	Maiores	Menores
Sinais clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cardite; • Periartrite; • Coreia; • Eritema marginado; • Nódulos sub-cutâneos; 	<ul style="list-style-type: none"> • Febre; • Artralgia; • Histórico de doença reumática ou cardíaca;
Exames laboratoriais	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de hemossedimentação (VHS); • Dosagem da proteína C reativa (PCR); • Titulação de anticorpos anti-estreptolisina O (ASLO); • Cultura positiva para <i>Streptococcus pyogenes</i>; 	

Tabela 1: Critérios de Jones.^{14, 15}

O VHS e a dosagem da PCR são marcadores de processos inflamatórios não específicos, muito utilizados na prática laboratorial. A PCR é produzida no fígado e tem um aumento em processo inflamatório agudo, e pode ser facilmente detectada em amostra de soro por métodos automatizados.¹⁶ Já o VHS mede a velocidade de sedimentação do sangue no período de 1 hora, permitindo uma

detecção indireta do fibrinogênio e de outras proteínas inflamatórias de fase aguda. Durante a inflamação essas proteínas e o fibrinogênio tem um aumento no sangue, diminuindo o potencial elétrico das hemácias, aumentando a velocidade de sedimentação do sangue. ^{17, 18}

A pesquisa de ASLO, é um exame laboratorial muito comum a ser usado para indicar infecção aguda, reinfecção ou lesões pós-infecção por *S. pyogenes*. Normalmente o teste é realizado pelo método de aglutinação em partículas de látex sensibilizadas com anticorpos específicos, elevando-se já na primeira semana e atingindo um pico entre a segunda e quarta semana após a infecção estreptocócica e retornando os níveis normais em até 1 ano. ¹⁴

O isolamento bacteriano por sua vez, é feito a partir da coleta do material com auxílio do swab, semeado o quanto antes em meio de cultura ágar sangue e incubado a uma temperatura de 35 a 37°C em atmosfera de microaerofilia por 24 horas. Após esse período é preciso fazer um novo isolamento em ágar sangue das colônias beta-hemolíticas crescidas no meio primário para assim identificá-las. ¹⁹ A cultura, é considerada a técnica padrão para o diagnóstico da infecção por *S. pyogenes* na orofaringe, pois uma simples amostra coletada corretamente das vias aéreas superiores, apresenta uma sensibilidade de 90 a 95% de isolamento microbiano, podendo ocorrer resultados falsos-negativos se o paciente tiver uma baixa carga bacteriana. ¹⁴

As opções de tratamento para eliminar o *S. pyogenes* podem variar de acordo com a faixa etária, peso e quadro clínico do paciente, por exemplo, para crianças com mais de 20kg é administrado penicilina benzatina 1.200.000 U intramuscular, e com peso menor de 20kg é aplicado somente metade da dose. Pacientes com doenças hemorrágicas a penicilina é aplicada via oral 50mg/kg/dia por dez dias. Outra alternativa para pessoas alérgicas a penicilina, é o uso de eritromicina 40mg/kg/dia ou azitromicina 20mg/kg/dia, ambas por dez dias também. ²⁰

Já para as manifestações clínicas são administrados diferentes tipos de drogas para cada sintoma. Para artrite, são usados anti-inflamatórios não esteroides como ácido acetilsalicílico 80-100mg/kg/dia, naproxeno 10-20mg/kg/dia, ibuprofeno 30-40mg/kg/dia e cetoprofeno 1,5mg/kg/dia por 7 a 10

dias. ^{21, 22} Para cardite, uso de prednisona 1-2mg/kg/dia via oral não excedendo 60mg/dia durante 15 dias. E para coreia, haloperidol 1mg/dia, duas vezes por dia. ²¹

Considerações finais

Em vista do levantamento bibliográfico, vale destacar a importância de um diagnóstico precoce de uma infecção estreptocócica das vias aéreas superiores, por mais que a maioria dos casos seja de origem viral, é preciso descartar uma origem bacteriana, pois uma vez causada pelo *S. pyogenes*, o tratamento tardio aumenta as chances de se desenvolver a febre reumáticas ou outras patológicas associadas em indivíduos geneticamente sensíveis.

Sendo assim, a solicitação dos exames laboratoriais como VHS, dosagem da PCR, pesquisa de ASLO e cultura microbiana já na rotina poderia ser implantado como recomendação para a pediatria de clínicas, hospitais e demais repartições da rede SUS como é feito em países desenvolvidos. Dessa forma haveria uma probabilidade maior de um diagnóstico precoce da infecção com um sucesso terapêutico mais específico.

Referências

1. TRABULSI LR & ALTERTHUN F. Microbiologia. 4^a ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 205p.
2. Lancefield RC. Uma diferenciação sorológica de humanos e outros grupos de estreptococos hemolíticos. J Med Exp. 1933, 57(4): 571-595.
3. Rosa EC; Rizzo MC; Bianchi PFG; Forte WCN; Mimica IM. Imunopatologia da febre reumática. Ci Med 1988; 16: 21-30.
4. MACIEL, A; ACA, IS; LOPES, ACS; MALAGUEÑO, E; SEKIGUCHI T & ANDRADE, GP. Portadores assintomáticos de infecções por *Streptococcus pyogenes* em duas escolas públicas na cidade de Recife, Pernambuco. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil, Recife, vol. 3, no 1, 175-180, 2003.
5. BROOK, I & DOHAR, JE. Management of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis in children. The Journal of Family Practice, vol. 55, no 12, S1-11, 2006.

6. PRESTES-CARNEIRO, LE; ACÊNCIO, ESL & POMPEI, ACSC. Determinação de anti-estreptolisina “O” e proteína C reativa entre escolares do município de Laranjal, PR. *Revista Brasileira de Medicina Tropical*, São Paulo, vol. 38, no 1, 67-68, 2005.
7. Kiselica D. Beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: current-clinical concepts *Am Phys* 1994; 49: 1143-7.
8. MURRAY, P; ROSENTHAL, K & PFALLER, M. *Microbiologia Médica*. 5ª ed. Tradução. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006. 234p.
9. PEREIRA, B. Á. DE F.; BELO, A.R.; SILVA, N. A. DA. Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review – 2015. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n. 4, p. 364-368, jul. 2017.
10. OLIVIER, C. Rheumatic fever: is it still a problem? *Journal of Antimicrob. Chemother.*, vol.45, 13-21, 2000.
11. ALSAEID, K & MAJEED HA. Acute rheumatic fever: diagnosis and treatment. *Pediatr. Ann.*, vol. 27, 295-300, 1998.
12. RACHID, A. Etiopatologia da febre reumática. *Revista Brasileira de Reumatologia* v. 43, n. 4, p. 232-237, jul, 2003.
13. CUNNINGHAM, MW. Pathogenesis of group A Streptococcal infections. *Clinical Microbiology*, vol. 13, 470-511, 2000.
14. Souza, G. R., Nery, A. L., Correa, C. M. V., Benedito, S. E., Kegele, F. C. D. O., Avelar, K. E., & Moraes, S. R. (2015). Febre Reumática e *Streptococcus pyogenes*—uma relação perigosa. *Revista Científica Augustus*, 1-7.
15. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY. Revision of the Jones criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of doppler echocardiography. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806-18.
16. Denardi, Celise AS; Casella Filho, Antonio; Chagas, A. C. A Proteína C-Reativa na Atualidade. *Rev SOCERJ*. 2008;21:329–334.
17. Jou, J. M. et al. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. *Int. J. Lab. Hematol*. 2011;33:125–132.
18. Olshaker, J. S. & Jerrard, D. A. The erythrocyte sedimentation rate. *J. Emerg. Med*. 15, 869–74;1997.

19. SCALABRIN, R; BUSS, GD; IAMAGUCHI, KCS; CARDOSO, CL & GARCIA, LB. Isolamento de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringoamigdalite e teste de susceptibilidade aos antimicrobianos. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, São Paulo, vol. 69, no 6, 814-818, 2003.
20. Barbosa PJB, Mülle RE, Andrade JP, Braga ALL, Achutti AC, Ramos AIO, et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção de febre reumática. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93:1-18.
21. Silva NA, Pereira BA. Acute rheumatic fever: still a challenge. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23:545-68.
22. Chakravarty SD, Zabriskie JB, Gibofsky A. Acute rheumatic fever and streptococci: the quintessential pathogenic trigger of autoimmunity. *Clin Rheumatol*. 2014;33:893-901.