

INSTITUTO OSVALDO CRUZ

(BRASIL)

&

MINISTERIO DA SAUDE

INSTITUTO NACIONAL DE SAUDE

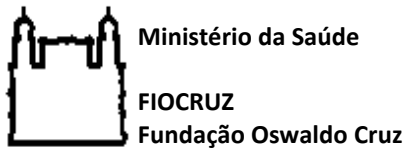
(Moçambique)

Programa de Pós-Graduação em Ciências de Saúde

OCORRENCIA DO *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO A E A SUA SUSCEPTIBILIDADE
AOS ANTIBIOTICOS EM CRIANCAS DOS 05 AOS 14 ANOS QUE ACORRERAM AO
CENTRO DE SAUDE DE MAVALANE POR ODINOFAGIA

AUTOR: LÚCIO KAUSA LUCIANO RIBEIRO

Maputo, Abril de 2018



AUTOR: LÚCIO KAUSA LUCIANO RIBEIRO

OCORRÊNCIA DO *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO A E A SUA SUSCEPTIBILIDADE
AOS ANTIBIÓTICOS EM CRIANÇAS DOS 05 AOS 14 ANOS QUE ACORRERAM AO
CENTRO DE SAÚDE DE MAVALANE POR ODINOFAGIA

Dissertação apresentada ao Instituto
Oswaldo Cruz como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Mestre em
Ciências de Saúde

Orientadores:

Doutora Ana Olga Mocumbi, INS-MISAU

Doutor Pedro Cabello, IOC- FIOCRUZ

Co-orientador

José Paulo Langa, INS- MISAU

Maputo, Abril de 2018

Ribeiro, Lúcio Kauza Luciano.

Ocorrência do Streptococcus do Grupo A e a sua susceptibilidade aos antibióticos em crianças dos 05 aos 14 anos que acorreram ao centro de saúde de Mavalane por odinofagia / Lúcio Kauza Luciano Ribeiro. - Maputo, 2018.

xiii, 67f f.; il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, 2018.

Orientadora: Ana Olga Mocumbi.

Co-orientador: Jose Paulo Langa.

Bibliografia: f. 48-55

1. Streptococcus pyogenes. 2. Faringoamigdalite. 3. Febre reumática. 4. Anti-Estreptolisina O. I. Título.

AUTOR: LUCIO KAUZA LUCIANO RIBEIRO

OCORRENCIA DO *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO A E A SUA
SUSCEPTIBILIDADE AOS ANTIBIOTICOS EM CRIANCAS DOS 05 AOS 14
ANOS QUE ACORRERAM AO CENTRO DE SAUDE DE MAVALANE POR
ODINOFAGIA

Orientadores:

Doutora Ana Olga Mocumbi, INS-MISAU

Doutor Pedro Cabello, IOC- FIOCRUZ

Co-orientador

José Paulo Langa, INS- MISAU

Data da aprovação: ____/____/____

Examinadores:

Prof. Dr Ilesh Jani

Prof. Dr Inácio Mandomando

Prof. Dr Renato Porrozzi

Maputo, Abril de 2018

Dedicatória

Dedico este trabalho com muito amor

À minha querida esposa Suzana Ribeiro pelo apoio incondicional e paciência tida durante todo o trajecto para a concretização deste sonho; Aos meus queridos pais, Luciano Ribeiro e Túlia Manjate pelo dom da vida, ensinamentos e persistência; A minha filha Nayma Elvira por ser o motivo da concretização deste trabalho.

Agradecimentos

A Professora Doutora Ana Olga Mocumbi

Pela confiança, paciência e ensinamentos contínuos. A realização deste trabalho foi fruto de um apoio incondicional, que mesmo quando o autor se mostrava incapaz de prosseguir, sempre houve uma base forte cheia de virtudes e inteligência capazes de levantar e dar rumo para que nunca desfalecesse.

Ao Dr José Paulo

Pelo acolhimento no Laboratório de Microbiologia do Instituto Nacional de Saúde (INS) de Moçambique.

Ao Dr. Aquino Nhantumbo e ao dr Octávio Alfredo

Pela paciência, disponibilidade, ensinamentos e atenção dada desde que assumiram a responsabilidade de orientar-me no laboratório, sempre o fizeram de forma amigável e paciente.

Ao Professor Doutor Pedro Cabello

Pela prontidão em assumir a tutoria, pela compreensão e ensinamentos.

À Direcção e Coordenação do Curso do Mestrado (INS/FIOCRUZ), pela oportunidade que me foi concebida de fazer parte do curso.

Aos colegas do Laboratório de Microbiologia do INS, pela disponibilidade, ensinamentos e paciência; aos colegas da consulta de cardiologia do Hospital Geral de Mavalane pelo apoio e suporte e aos colegas do Macro-Projecto de Doenças Crónicas Não transmissíveis do INS pelo apoio.

Aos técnicos de medicina do Centro de Saúde de Mavalane (CSM) pelo acolhimento, paciência, cooperação tida durante o processo de colheita de amostras.

Aos participantes do estudo e seus encarregados de educação/cuidadores pela colaboração, paciência e disponibilidade em participar no estudo, que apesar das longas filas e do tempo de espera nas triagens, sempre mostraram interesse em ouvir a explicação dos objectivos do estudo e em permitir que os seus educandos participassem no estudo. E a todos que directa ou indirectamente contribuíram para a realização deste trabalho!

Resumo

Introdução

As Faringoamigdalites (FA) são uma importante causa de procura de serviços de saúde, principalmente na faixa etária pediátrica. As doenças causadas por *Streptococcus* do Grupo A (GAS) são consideradas um problema de saúde pública em países em desenvolvimento, com aproximadamente 600 milhões de casos/ano. Recentemente, a circulação de GAS foi confirmada na área de saúde de Mavalane em 6.1% das crianças de 5 a 14 anos. A penicilina é o antibiótico de escolha para a prevenção primária e secundária para Febre Reumática (RF)/ Doença Reumática Cardíaca (RHD), complicações da FA não tratada.

Metodologia

Foi feito um estudo descritivo transversal quantitativo, onde entre Janeiro/2016 e Junho/2016, avaliou-se consecutivamente 72 crianças dos 5 aos 14 anos com odinofagia. O objectivo deste estudo foi o de descrever a epidemiologia, a susceptibilidade aos antibióticos e a produção do ASTO em crianças. Foram obtidas avaliações clínicas, secreções da orofaringe e testes de sangue de Anti Estreptolisina O (ASTO) de todas as crianças. As estirpes de GAS foram detectadas por cultura em agar de sangue. O teste de susceptibilidade ao antibiótico foi realizado utilizando o método de difusão em disco de Kirby-Bauer. A terapia antibiótica nas últimas seis semanas foi um critério de exclusão O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Bioética para a Saúde de Moçambique.

Resultados

Foram recrutadas 72 crianças com idade mediana de 8 anos, dos quais 27 (37.5%) eram masculinas. A evidência da recente infecção por GAS foi encontrada em 27 (37.5%). O GAS foi encontrado em cultura das secreções orofaríngeas em 6 crianças (8.3%). 91.7% dos indivíduos que ocupavam o quarto com mais três pessoas tiveram ASTO positivo ($p=0.000$). Os principais sintomas acompanhantes da odinofagia foram hipertermia e exsudato bacteriano nas amígdalas. Não se verificou resistência das cepas de GAS achadas aos antibióticos usados localmente no tratamento da FA.

Conclusão

Na população de crianças estudada com odinofagia existe uma elevada frequência de ocorrência do GAS. As estirpes de GAS detectadas por meio de cultura são sensíveis aos antibióticos usados no tratamento da FA. Apesar da alta circulação de GAS em crianças atendidas nesta unidade sanitária, os resultados confirmam a adequação da penicilina para o manejo dessas infecções nesta área endêmica para RHD. Este resultado é importante para o projeto de programas de prevenção e controle de RF / RHD.

Palavras-chave: Faringoamigdalite, Anti-Estreptolinia O, Febre reumática.

Abstract

Introduction

Pharyngotonsillitis (FT) is an important cause of demand for health services, especially in the pediatric age group. Diseases caused by Group A Streptococcus (GAS) are considered a public health problem in developing countries with approximately 600 million cases / year. Recently, GAS circulation was confirmed in the health area of Mavalane in 6.1% of children aged 5 to 14 years. Penicillin is the antibiotic of choice for primary and secondary prevention for Rheumatic Fever (RF) / Rheumatic Heart Disease (RHD), complications of untreated FT.

Methodology

A quantitative cross-sectional study was carried out, between January / 2016 and June / 2016, 72 children from 5 to 14 years old with odynophagia were consecutively evaluated. The aim of this study was to describe the epidemiology, susceptibility to antibiotics and the Anti Streptolysin O (ASTO) production in children. Clinical evaluations, oropharyngeal secretions and Anti Streptolysin O (ASTO) blood tests were obtained from all children. GAS strains were detected by culture on blood agar. The antibiotic susceptibility test was performed using the KirbyBauer disk diffusion method. Antibiotic therapy in the last six weeks was an exclusion criterion. The study was approved by the National Bioethics Committee for Health.

Results

Seventy-two children with a mean age of 8 years were recruited, of whom 27 (37.5%) were male. Evidence of the recent GAS infection was found in 27 (37.5%). GAS was found in culture of oropharyngeal secretions in 6 children (8.3%). 91.7% of the individuals who occupied the room with three others had ASTO positive ($p = 0.000$). The main accompanying symptoms of odynophagia were hyperthermia and bacterial exudate in the tonsils. There was no resistance of the GAS strains found to antibiotics used locally in the treatment of AF.

Conclusion

In the population of children studied with odynophagia there is a high frequency of GAS occurrence. Strains of GAS detected by culture are sensitive to the antibiotics used in the treatment of AF. Despite the high GAS circulation in children treated in this health unit, the results confirm the suitability of penicillin for the management of these infections in this endemic area for RHD. This result is important for the design of RF / RHD prevention and control programs.

Key words: Pharyngotonsillitis, Anti-Streptolysin O, Rheumatic fever.

ABREVIATURAS

ASTO: Anti-Estreptolisina O

ATCC: *American Type Culture Collection* (expressão inglesa)

BHI: *Brain and Heart infusion* (expressão inglesa)

CNBS: Comité Nacional de Bioética para a Saúde

CSM: Centro de Saúde de Mavalane

DNAses: Desoxirribonucleases

DRC/RHD: Doença Reumática cardíaca

FA: Faringoaamigdalite

FAA: Faringoamigdalite aguda

FAB: Faringoamigdalite Bacteriana

FAV: Faringoamigdalites virais

FIOCRUZ: Fundação Oswaldo Cruz

FR/RF: Febre Reumática

GAS: *Group A Streptococcus* (expressão inglesa)

GCLP: *Good Clinical Laboratory Practice* (expressão inglesa)

HGM: Hospital Geral de Mavalane

IFF- γ : Interferon gama

INS: Instituto Nacional de Saúde

IVAS: Infecções das vias aéreas superiores

MHC: *Major Histocompatibility Complex* (expressão inglesa)

ml: mililitros

PYR: *Pyrrolidonil Arilamidase*

TNF- α : Factor de necrose tumoral alfa

TRDA: Teste Rápido de Detecção de Antígeno

UI: Unidade Internacional

%: por cento

°C: Graus centígrados

Sd: Sem data

et al.: Abreviatura da expressão latina, para demais colaboradores

OMS: Organização Mundial de Saúde

PH: Potencial Hidrognênico

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences* (expressão Inglesa)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Anatomia da faringe: porções nasal, oral e laringea (hipofaringe).....	7
Figura 2. Localização das amígdalas	8
Figura 3.Aspecto microscópico do GAS.....	9
Figura 4. Padrões de hemólise do GAS	10
Figura 5. Factores de virulência do GAS	12
Figura 6. Amígdala normal vs amígdala inflamada	13
Figura 7.Algoritmo diagnóstico e terapêutico para FA.....	18
Figura 8. Fluxograma do diagnóstico clínico e conduta laboratorial da FA	19
Figura 9. Critérios de Centor modificados para o diagnóstico da FA.....	20
Figura 10. História natural da Febre Reumática	25
Figura 11. Localização espacial do Hospital Geral e do Centro de Saúde de Mavalane	28
Figura 12. Fluxograma do estudo	33

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Frequência dos resultados de cultura das secreções da orofaringe em crianças que
acorreram ao CSM por odinofagia 40

Gráfico 2. Frequência dos antibióticos prescritos às crianças que recorreram ao CSM por
odinofagia..... 41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Principais agentes da FA.....	14
Quadro 2. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico da FR	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sintomas clínicos e epidemiologia da infecção por GAS	22
Tabela 2. Distribuição das características dos participantes pelo sexo	36
Tabela 3. Principais manifestações clínicas dos participantes que acorreram ao CSM por odinofagia.....	37
Tabela 4. Distribuição das características dos participantes pela presença de exsudato nas amígdalas.....	38
Tabela 5. Distribuição da positividade do ASTO em relação as características das crianças que acorreram ao CSM por odinofagia	39
Tabela 6. Distribuição dos resultados da cultura em relação aos resultados do ASTO	40

ÍNDICE

1.	Introdução	4
2.	Revisão da literatura.....	7
2.1	Anatomia da Faringe	7
2.2	Descrição do Streptococcus	9
2.2.1	Factores de virulência do GAS	11
2.3	Faringoamigdalite	12
2.4	Faringoamigdalite Estreptocócica	13
2.4.1	Classificação das Faringoamigdalites quanto ao tempo de evolução.....	13
2.5	Agente etiológico e susceptibilidade.....	14
2.6	Factores de risco para FA.....	15
2.7	Patogenia da Faringoamigdalite	15
2.8	Resistência do GAS aos sistemas de defesa imunológica do hospedeiro	16
2.9	Modo de transmissão da FAE	16
2.10	Epidemiologia	17
2.11	Diagnóstico da FA	18
2.12	Manifestações clínicas da FA.....	21
2.13	Produtos extra-celulares (Estreptolisina O).....	22
2.14	Tratamento da FA	22
2.15	Prognóstico da FAE	23
2.16	Resistência do GAS aos antimicrobianos.....	23
2.17	Complicações da FAE.....	24
2.17.1	Febre Reumática	24
3.	Justificativa	26
3.1	Hipóteses.....	26
3.2	Questão de partida.....	26

4.	Objectivos	27
4.1	Objectivo Geral	27
4.2	Objectivos específicos.....	27
5.	Materiais e métodos	28
5.1	Área de estudo.....	28
5.2	Tipo de estudo	29
5.3.	Amostragem e tamanho amostral	29
5.4	Critérios de inclusão.....	30
5.5	Critérios de exclusão	30
5.6	Variáveis	30
5.7	Testes Laboratoriais	30
5.7.1	Determinação laboratorial de ASTO.....	30
5.7.2	Controle de qualidade do ASTO	31
5.7.3	Cultura.....	31
5.7.4	Teste de Sensibilidade Antimicrobiana.....	32
5.7.5	Controle de Qualidade do teste de sensibilidade antimicrobiana.....	32
5.8	Fluxograma do estudo	33
6.	Análise de Dados.....	34
7.	Considerações Éticas.....	35
8.	Resultados	36
8.1	Características sócio-demográficas	36
8.2	Principais manifestações clínicas	37
8.2.1	Distribuição das características dos participantes pela presença de exsudato bacteriano nas amígdalas.....	37
8.3	Positividade do ASTO	38
8.4	Resultados da cultura	39

8.5 Tratamento	40
8.5.1 Resultados do antibiograma	41
9. Discussão dos resultados	42
10. Conclusões.....	45
11. Limitações	46
12. Recomendações.....	47
13. Referências Bibliográficas	48

1. Introdução

As doenças causadas por *Streptococcus* do grupo A (GAS) são consideradas um problema de saúde pública nos países em desenvolvimento (Julie *et al.*, 2014). Em 2007 estimava-se que em todo o mundo cerca de 18 milhões de pessoas sofressem de uma doença grave provocada por GAS e, considera-se que este número aumente 1.7 milhões por ano (de Amicis *et al.*, 2012), com cerca de 517 000 mortes/ano (Brouwer *et al.*, 2016). A incidência do GAS varia conforme os países, oscilando basicamente, em função da idade do indivíduo, das condições sócio-econômicas e dos factores ambientais (Bernarde *et al.*, 2010).

O GAS caracteriza-se por infectar apenas humanos e é um dos agentes patogénicos mais comuns e versáteis a nível mundial (Pegado 2010; Lino 2010). O GAS afecta a pele e tecidos moles podendo provocar uma grande variedade de doenças como a escarlatina e síndrome do choque tóxico, e pioderme, causando sequelas auto-imunes graves como a Febre Reumática (FR) e Glomerulonefrite (Young *et al.*, 2014; de Amicis *et al.*, 2012; Abraham 2016).

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) são causas importantes da procura de serviços médicos na faixa etária pediátrica, onde encontramos frequentemente as faringoamigdalites (FA) de causas virais assim como bacterianas, (Bernarde *et al.*, 2010; Pitrez, 2003).

A FA é um dos diagnósticos mais frequentes em crianças e acomete preferencialmente em indivíduos entre os 03 e 18 anos (Pereira 2008; de Moraes *et al.*, 2012), sendo a segunda causa de consultas (dentro das IVA) depois das otites médias e infecções respiratórias generalizadas no Brasil (Bernarde *et al.*, 2010; Pereira 2008).

As faringoamigdalites virais (FAV) são as mais comuns, com 40% de prevalência, predominando o Rinovírus e o Adenovírus (de Sousa & de Carvalho, 2012; dos Santos & Berezin, 2005). As bactérias correspondem entre 15 e 40 % dos diagnósticos de FA (Pereira, 2008; Batista *et al.*, 2016), sendo as FA bacterianas (FAB) as que mais preocupam os clínicos devido ao seu potencial risco de complicações; no restante dos casos não é possível identificar o agente patológico (de Sousa & de Carvalho 2012).

Dentre as causas bacterianas, merece destaque a FA causada pelo *Streptococcus* do Grupo A (GAS), também conhecido por *Streptococcus pyogenes* (*Sp*), (Young *et al.*, 2014; Julie *et al.*, 2014; Ozturk *et al.*, 2004).

Nos países desenvolvidos, a cultura e os testes rápidos de detecção de antígeno estreptocócico são preconizados de rotina, o que não acontece nos países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos de FA fica sem o acompanhamento laboratorial e geralmente, são verificados apenas os sinais e os sintomas clínicos do paciente que, muitas vezes, levam à prescrição desnecessária de agentes antimicrobianos (Souza *et al.*, 2015; Batista & Galdino 2012).

A cultura é ainda reconhecida como a técnica padrão para investigar a presença de GAS na orofaringe (Pereira, 2008). A pesquisa de anticorpos Anti-Estreptolisina O (ASTO) é o teste laboratorial mais comumente utilizado para determinar uma infecção anterior por GAS (Steer *et al.*, 2009). O ASTO constitui uma importante ferramenta para o diagnóstico das infecções pós-estreptocócicas e faz parte dos critérios de Jones para diagnóstico de FR (Scheibel 2001; Kaplan *et al.*, 1998).

A determinação rápida antigénica é um método importante de diagnóstico das infecções agudas por GAS. Existem diversos métodos, a destacar o imunoensaio enzimático e a aglutinação de partículas de látex. Os resultados são apresentados em 10 minutos. (Santos & Berezin 2005; de Moraes *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2015).

As FA causadas por GAS são preferencialmente tratadas com penicilina (dos Santos, 1999; Anjos *et al.*, 2014). A finalidade da antibioterapia é a erradicação do GAS da orofaringe e, conseqüentemente prevenir as complicações supurativas e não supurativas como a FR (Pereira, 2008).

Em Moçambique, estudos sobre a ocorrência do GAS são escassos e, não foram achados estudos que relatassem a ocorrência de ASTO em crianças. Contudo, um estudo para a obtenção do grau de mestrado realizado no Hospital Geral de Mavalane (HGM) no ano 2014 revelou ter sido achada uma prevalência de GAS de 7.05% em crianças dos 05 aos 14 anos que acorreram àquela unidade sanitária por amigdalite.

Pouca informação está disponível em nosso meio em relação ao risco de desenvolvimento da FR como resultado de infecções estreptocócicas anteriores repetitivas ou a ocorrência da ASTO em crianças que acorrem às unidades sanitárias nacionais por FA, daí a necessidade da realização de estudos desta natureza.

O presente estudo teve como objectivo descrever a ocorrência, a sintomatologia da infecção por GAS e a sua susceptibilidade aos antibióticos em crianças dos 05 aos 14 anos de idade no Centro de Saúde de Mavalane (CSM).

2. Revisão da literatura

2.1 Anatomia da Faringe

A faringe é comum aos aparelhos respiratório e digestivo, recebe ar da cavidade nasal e, ar e alimentos da boca (Seeley *et al.* 2007). A faringe é um tubo musculomembranoso que tem cerca de 12.5 cm de comprimento e se estende da base do crânio até ao esófago (Jacob & Francone 1990). Este órgão liga-se inferiormente ao aparelho respiratório com a laringe e ao digestivo com o esófago (Seeley *et al.*, 2007). A parte posterior está em contacto com as vértebras cervicais (Dio Dio 2002).

A faringe está dividida em porções nasal, oral e laríngea. A porção oral está situada abaixo da porção nasal e atrás da cavidade oral (Dio Dio 2002), conforme ilustra a Figura 1:



Figura 1. Anatomia da faringe: porções nasal, oral e laríngea (hipofaringe)

Fonte: <http://s3.amazonaws.com/magoo/ABAAAggH4AH-3.jpg> acessado às 10:30 min em 03 de Novembro de 2016

As amígdalas, juntamente com os adenóides, fazem parte do sistema linfóide que circunda a faringe e, estão envolvidas na imunidade humoral e celular (Simões 2000). As amígdalas estão geralmente associadas ao controle de infecções em humanos; Elas são susceptíveis à infecção por vírus, bactérias, Clamídia e fungos, uma condição conhecida como amigdalite (Babaiwa *et al.*, 2013).

As amígdalas (tonsilas) são agregados, invulgarmente grandes de nódulos linfáticos e de tecido linfático difuso, localizados em profundidade sob a mucosa da faringe e, constituem uma barreira protectora contra as bactérias e outros potenciais agressores que atingem a faringe, provenientes da boca e do nariz (Simões, 2000; Paço, 2011).

Existem 4 grupos de amígdalas: as palatinas, as faríngeas, tubáricas e a lingual (Seeley *et al.*, 2007).

As amígdalas palatinas são massas linfóides ovais, relativamente grandes, localizadas bilateralmente na junção entre a cavidade oral e a faringe (Seeley *et al.*, 2007; Paço, 2011).

A amígdala faríngea (comumente chamada adenoide quando aumentada) é uma coleção fortemente agregada de nódulos linfáticos, localizada no tecto e parede superior da nasofaringe (Moore & Dalley, 2007).

A amígdala lingual é uma coleção de nódulos linfáticos, fracamente agregados, localizada na porção mais posterior da língua (Seeley *et al.*, 2007; Moore & Dalley, 2007). As amígdalas tubáricas são pares e estão dispostas de um e outro lado da faringe à volta do ostium tubárico, na fosseta de Rosenmüller (Seeley *et al.*, 2007; Moore & Dalley, 2007).

Este conjunto de órgãos linfoepiteliais dispostos em círculo à volta da faringe, forma o anel de Waldeyer (Dio Dio, 2002). A localização das amígdalas está descrita na Figura 2.

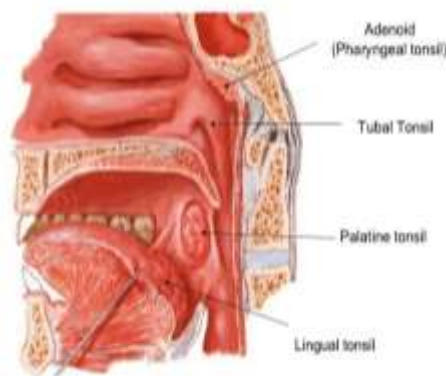


Figura 2. Localização das amígdalas

Fonte: <https://s3.amazonaws.com/classconnection/815/flashcards/11443815/jpg/the-pharynx-2011-18-728-1555D35C00566AB30C6.jpg> acessado às 10:52 em 03 de Novembro de 2016

2.2 Descrição do *Streptococcus*

Os *Streptococcus* são bactérias gram positivas esféricas que tipicamente formam pares ou cadeias durante o crescimento (Nandi *et al.*, 2001).

A sua classificação é baseada em uma série de observações: a morfologia das colônias e reacções hemolíticas em agar-sangue; especificidade serológica da substância da parede celular específica do grupo e outros antígenos capsulares; reacções bioquímicas bem como a resistência a factores físico-químicos e aspectos ecológicos (Nandi *et al.*, 2001). Os *Streptococcus* crescem a uma temperatura óptima de 37 °C e são inibidos por altas concentrações de glicose (Souza *et al.*, 2015; Scheibel, 2001).

Pertencente ao Reino Bacteria, Filo Firmicutes, Classe Bacilli, Ordem Lactobacillales, ao gênero *Streptococcus* e à família Streptococcaceae, a espécie *S. pyogenes* é um gram positivo de catalase negativa e anaeróbio facultativo, extracelular, cujo reservatório é a pele e as membranas mucosas do hospedeiro humano (Young *et al.*, 2014; Darrow & Neto 2009).

O *Streptococcus pyogenes* também denominado GAS é um patógeno estritamente humano. Possui característica Gram positiva quando corada pelo método de Gram e capacidade β - hemolítica quando cultivado em ágar sangue. As colônias podem ser altamente mucóides ou secas e catalase negativas (de Amicis *et al.*, 2012) e são constituídas por cocos, com menos de 2 μ m de comprimento e que formam cadeias e grandes colônias maiores do que 0.5 mm de tamanho (Darrow & Neto, 2009; Walker *et al.*, 2014; Villafañe *et al.*, 2015), conforme ilustra a Figura 3.

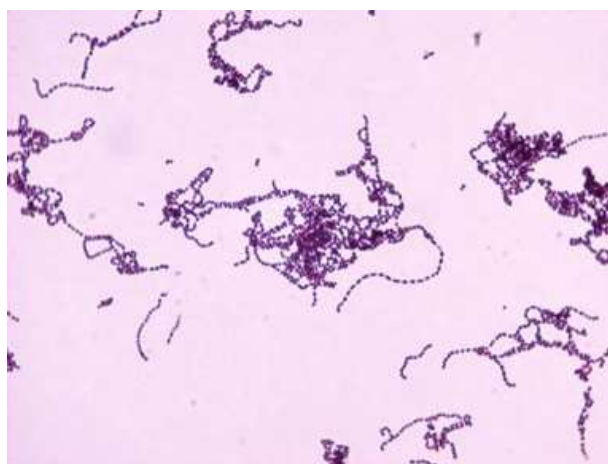


Figura 3.Aspecto microscópico do GAS

Fonte: <http://img.medscapestatic.com/pi/meds/ckb/85/37385tn.jpg>, acessado às 18:30 min em 07 de Outubro de 2016

O GAS foi primeiramente caracterizado por Rebecca Lancefield como *Streptococcus* Beta-hemolítico do Grupo A porque apresenta em sua parede o carboidrato C, um polímero de Nacetil- β -D-glicosamina e ramnose. Mais recentemente Kawamura e os seus colaboradores dividiram o género *Streptococcus* em seis grandes grupos baseados nas sequências do gene 16S rRNA: pyogenic, mitis, bovis, salivarius, anginosus e mutants. (de Amicis *et al.*, 2012).

Por sua vez, os *Streptococcus* dos grupos C e G têm sido descritos como “pyogenes-like”, porque estes organismos compartilham importantes fatores de virulência, tais como hemolisinas, estreptolisina O, enzimas extracelulares e proteínas M, de modo semelhante aos *Streptococcus* do grupo A. Eles também podem causar FA exsudativa isolada além de celulite, tornando-se, assim, clinicamente indistinguíveis aos *Streptococcus* do grupo A (Lino 2010).

A sub-classificação dos *Streptococcus* é feita com base em sua habilidade de lisar eritrócitos de ovinos ou equinos em cultura. As estirpes Beta-hemolíticas causam hemólise associada a uma zona clara em torno de suas colónias (hemólise total) figura 4 A; as estirpes Alfa-hemolíticas provocam uma hemólise parcial (verde) figura 4 B e, as estirpes Gama-hemolíticas não causam hemólise, figura 4 C (Darrow & Neto 2009; Nizet & Arnold 2016; Gutiérrez *et al.*, 2015), conforme ilustra a Figura 4.

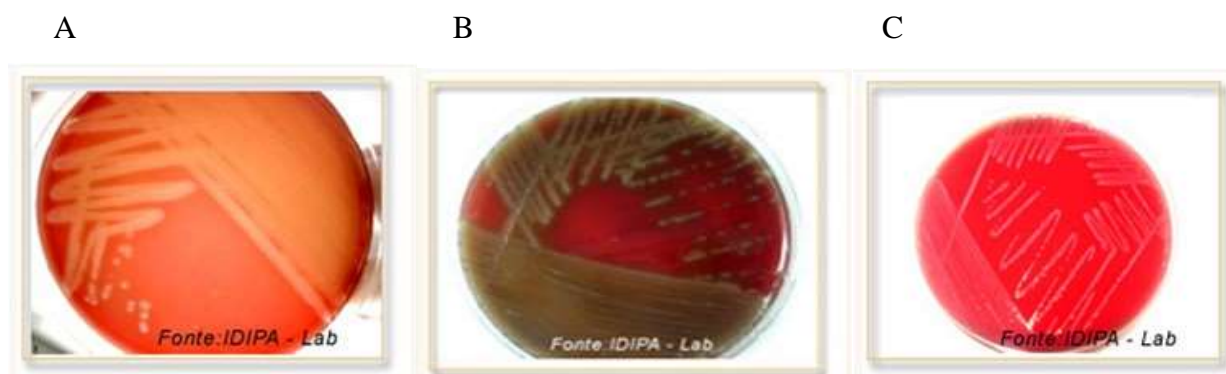


Figura 4. Padrões de hemólise do GAS

Fonte: http://images.slideplayer.com.br/25/8292355/slides/slide_21.jpg, acessado às 15:30 min em 04 de Novembro de 2016

2.2.1 Factores de virulência do GAS

Os factores de virulência das bactérias são estruturas, produtos ou estratégias que as bactérias utilizam para causar uma infecção. Alguns estão relacionados com a colonização do microrganismo e outros com as lesões do organismo (Nisengand & Newman, 1997; Trabulsi *et al.*, 1999).

O GAS produz e secreta factores de virulência que estão envolvidos na patogênese do choque tóxico estreptocócico, na invasão da pele e tecidos e na fasciíte necrotizante que são as exotoxinas pirogênicas capazes de modular o sistema imunológico. As exotoxinas agem como superantígenos, interagindo com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II ativando inespecificamente um número massivo de células T. Esta ativação libera uma grande quantidade de interleucinas e outras citocinas inflamatórias como o TNF- α e o IFN- γ que são potentes mediadores da resposta imunológica e inflamação que contribuem para o estabelecimento da doença estreptocócica (De Amicis *et al.*, 2012).

Dentre os factores de virulência relacionados ao GAS destacam-se:

- Fimbria: possibilita a fixação da bactéria a mucosa faringoamigdaliana;
- Toxina eritrogenica: responsável pelo eritema da escarlatina;
- Cápsula: confere resistência à fagocitose;
- Proteína M: interfere com a fagocitose de modo que amostras ricas nesta proteína são resistentes, tornando-se sensíveis na presença de anticorpos anti-M;
- Ácidos lipoteicóicos: importantes componentes da superfície do GAS, formando fímbrias juntamente com a proteína M;
- Peptideoglicano: é tóxico para as células animais *in vitro* e *in situ*;
- Estreptolisina S: é a responsável pelo halo de hemólise; provavelmente responsável pela morte de uma parte dos leucócitos que fagocitam o GAS;

- Estreptolisina O: também é uma hemolisina, mas só é activa na ausência de oxigénio. Estreptoquinase, desoxirribonuclease e hialuronidase: são enzimas produzidas pelo GAS, estando provavelmente envolvidas na patogênese das infecções estreptocócicas (Nisengand & Newman, 1997; Trabulsi *et al.*, 1999).

A Figura 5 ilustra os factores de virulência do GAS.

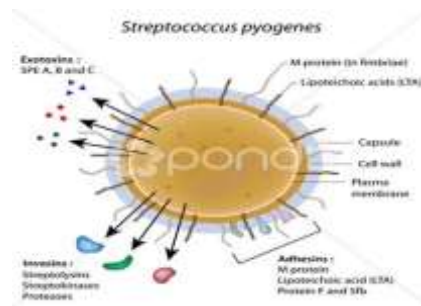


Figura 5. Factores de virulência do GAS

Fonte: http://s3.amazonaws.com/medias.photodeck.com/2bd33090-09ac-11e3-8b96-16f204b3a36/streptococcus_pyogenes_medium.jpg acessado às 9:40 em 03 de Novembro de 2016

2.3 Faringoamigdalite

O termo faringite implica um distúrbio inflamatório por infecção ou irritação da orofaringe (Pereira, 2008). Muitas vezes a faringite está associada à uma inflamação das amígdalas, denominando-se assim de faringoamigdalite e, em outras ocasiões a manifestação reflecte unicamente o atingimento das amígdalas (Pereira, 2008).

Contudo, a infecção pode estar associada as tonsilas, faringe posterior, úvula, palato mole posterior e aos linfónodos do anel linfático de Waldeyer que drenam a região cervical anterior (Sih, 2015).

A FA aguda é um processo agudo febril onde decorre a inflamação aguda da mucosa faringotonsilar, podendo apresentar eritema, edema, exsudato, úlceras ou vesículas (Pitrez, 2003; González & Lastres, [s.d.]).



Figura 6. Amígdala normal vs amígdala inflamada

Fonte: <http://i0.wp.com/melhorsaude.org/wpcontent/uploads/2015/01/Compara%C3%A7%C3%A3o-entre-garganta-normal-e-com-Amigdalite.jpg> acessado às 8:13 em 04 de Novembro de 2016

2.4 Faringoamigdalite Estreptocócica

A Faringoamigdalite Estreptocócica (FAE) é uma infecção do trato respiratório superior causada por GAS. Esse grupo de bactérias consiste unicamente no GAS, a mesma bactéria responsável por muitas infecções da pele e tecidos moles, como impetigo, erisipela e endocardite bacteriana aguda (Tortora *et al.*, 2000).

2.4.1 Classificação das Faringoamigdalites quanto ao tempo de evolução

As FA podem ser classificadas: em aguda, de repetição ou recorrente e crônica.

Faringoamigdalite aguda

Os episódios inflamatórios agudos que afectam as amígdalas palatinas podem ocorrer como um episódio isolado ou associado à doenças virais das vias aéreas superiores. As amigdalites agudas classificam-se em: eritematosas, eritemato-pultáceas, pseudo-membranosas, ulceronecroticas e vesiculosas (Paço, 2011).

Faringoamigdalite recorrente ou de repetição

As amigdalites recorrentes podem ter uma etiologia poli-microbiana e serem resultantes de infecções mistas aeróbias e anaeróbias, podendo estar presentes estirpes resistentes à Penicilina (Paço, 2011).

Faringoamigdalite crônica

É um processo inflamatório e/ou irritativo crônico da mucosa faríngea, que pode evoluir de formas distintas, a saber: faringite crônica simples, faringite crônica hiperplásica (granulosa) e a faringite crônica seca (atrófica) (Paço, 2011).

Na criança, os critérios de amigdalite crónica não se encontram bem definidos. Pode-se considerar existir quando há persistência de sinais clínicos de inflamação amigdaliana com duração superior a 03 meses (Paço, 2011).

2.5 Agente etiológico e susceptibilidade

A prevalência da FA bacteriana (FAB) é diversamente abordada por vários autores, o que pode ser devido a localização das populações de estudo ou das condições climáticas e outros factores (Sumanta *et al.*, 2015).

Estima-se que as causas virais sejam as mais comuns (40%) (Souza *et al.*, 2015), com predomínio do Rinovírus e do Adenovírus, e as bactérias correspondem entre 15 e 30% (Pereira, 2008) ou 30 e 40 % dos diagnósticos das FA (Batista & Galdino, 2012) em crianças e adolescentes e 5 a 10% dos casos em adultos (Araujo *et al.*, 2006).

No restante dos casos não é possível identificar o agente etiológico (Souza *et al.*, 2015).

Das FAB, 15% a 30% dos casos são causados pelo GAS (Sharma & Singh, 2014) a despeito dos grupos B, C, F e G terem também sido associados com a FA (Leão *et al.*, 2015; Engel, 2012).

Quadro 1. Principais agentes da FA

Grupo		Agente etiológico
Bacterias	Aeróbias	<i>Streptococcus</i> dos grupos A, B, C e G, <i>S. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Haemophilus infleunzae</i> ,
	Anaeróbias	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Peptococcus Spp</i>
Mycoplasmas		<i>Mycoplasma pneumoniae</i> e <i>Mycoplasma hominis</i>
Virus e <i>Chlamydia</i>		Adenovirus, Enterovirus, virus de Epstein-Barr
Fungos		<i>Candida Spp</i>
Parasitas		<i>Toxoplasma gondii</i>
Rickettsia		<i>Coxiella burnetti</i>

Fonte: Adaptado de Araújo *et al.*, 2006

2.6 Factores de risco para FA

A disseminação da infecção requer, naturalmente, a presença de um hospedeiro susceptível, sendo facilitada por um contacto muito próximo. As variações na flora microbiana amigdaliana podem aumentar o risco de o paciente desenvolver amigdalites de repetição e hipertrofia adenoamigdaliana, o que explica porque algumas crianças são mais susceptíveis à infecções do anel de Waldeyer (Sih, 2015; Pereira *et al.*, 2008).

Por outro lado, a disseminação das FA pode estar associada às baixas condições sócioeconómicas em que as crianças em idade escolar possam estar inseridas, bem como a desnutrição (Sumanta *et al.*, 2015; Braitto *et al.*, 2004; Nandi *et al.*, 2001).

2.7 Patogenia da Faringoamigdalite

A patogenicidade do GAS é acentuada por sua resistência à fagocitose. Eles também são capazes de produzir enzimas especiais, chamadas de *estreptoquinases*, que lisam coágulo de fibrina, e estreptolisinas, que são citotóxicas para as células dos tecidos, hemáceas e leucócitos (Tortora *et al.*, 2000).

O GAS é uma bactéria altamente patogénica, mas no momento da colonização do tecido hospedeiro encontra uma variedade de forças biológicas, mecânicas e químicas que devem ser vencidas para que possa aderir ao epitélio da orofaringe e causar a doença.

O mecanismo pelo qual o GAS causa infecção pode ser caracterizado por duas fases:

1. Na primeira, ocorre a aderência dos microrganismos, mediada pelo ácido lipoteicóico, que se liga à superfície das células epiteliais pelos seus lipídios terminais; em seguida, a bactéria rompe o epitélio e tem acesso ao tecido conjuntivo, promovendo intensa reacção inflamatória, caracterizada por exsudato e infiltrado poli-morfonuclear (Tanaka *et al.*, 2009; Sih, 2015)

2. Na segunda fase, os *Streptococcus* multiplicam-se e como o *S. pyogenes* produz DNAses, proteases e estreptoquinases que hidrolisam componentes teciduais locais, pode ocorrer espalhamento dos microrganismos, com possíveis complicações muitas vezes fatais (Tanaka *et al.*, 2009; Sih, 2015).

Outro mecanismo de aderência do GAS que tem a função de adesão aos tecidos do hospedeiro é o de evitar a sua remoção pelo muco, pelo fluxo de saliva ou pelos mecanismos de esfoliação epitelial. Seus mecanismos de adesão específica permitem a competição entre a microbiota humana e o GAS por sítios no tecido onde a microbiota vive (de Amicis et al., 2012).

A FA requer aderência do GAS ao epitélio faríngeo e tonsilar, realizada pelas fímbrias, que são projecções da parede celular do microrganismo. O primeiro determinante da patogenicidade estreptocócica é uma proteína antigenicamente distinta, conhecida como proteína M, encontrada dentro das fímbrias.

A proteína M permite que o microrganismo resista a fagocitose na ausência de anticorpo tipo específico (Sih, 2015).

2.8 Resistência do GAS aos sistemas de defesa imunológica do hospedeiro

As proteínas do sistema complemento desempenham um papel fundamental na resposta imune inata contra as bactérias. Essas proteínas cobrem a bactéria agindo como opsoninas para facilitar a fagocitose e geram substâncias que atraem fagócitos para o sítio de infecção. Ao longo de sua evolução, o GAS desenvolveu estratégias para escapar da resposta do sistema complemento através da produção de inibidores e ligando à sua proteína os reguladores negativos deste sistema, como C3, C3b e Factor H como forma de inactivar mecanismos de defesa do hospedeiro (de Amicis *et al.*, 2012).

O GAS é protegido por um conjunto de factores de virulência ligados à superfície e segregados que subvertem as defesas imunes inatas do hospedeiro. Estes factores incluem aumento da resistência à fagocitose, inibição do complemento, opsonização dos anticorpos, péptidos antimicrobianos e mecanismos de morte de neutrófilos (Walker *et al.*, 2014).

2.9 Modo de transmissão da FAE

A FAE é contagiosa, pois a bactéria é facilmente transmitida pelo contacto directo, por meio de secreções do trato respiratório, principalmente em ambientes onde há aglomerado de pessoas como em escolas.

Disseminando-se dos focos primários da infecção, particularmente da faringe e amígdalas, o GAS pode infectar diferentes órgãos e tecidos do organismo (Darrow & Neto, 2009; Scalabrin *et al.*, 2003).

O risco de contágio depende provavelmente do tamanho do inóculo e da virulência da cepa infectante (Pitrez, 2003; Pitaro, 2016).

2.10 Epidemiologia

As infecções causadas pelo GAS e as sequelas por elas causadas (FR e Glomerulonefrite) têm uma distribuição mundial (Shrestha *et al.*, 2003).

Cerca de 1.7 milhões de novos casos de infecções por GAS ocorrem todos os anos e por isso, são consideradas um problema de saúde pública em países em desenvolvimento, com aproximadamente 600 milhões de casos/ano (de Amicis *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2015).

Embora possa ocorrer em qualquer fase da vida, a infecção estreptocócica é mais frequente em indivíduos entre 5 e 15 anos. Esta também é a faixa etária de maior incidência da FR, pois corresponde ao período de maior susceptibilidade às infecções do trato respiratório superior, que são mais frequentes em comunidades pobres e rurais, do que em centros urbanos e indivíduos de classe média (Prestes-Carneiro *et al.*, 2005).

Em cada 100 casos de infecção aguda por GAS, existe uma probabilidade de incidência de ocorrência da FR em 3% dos pacientes. As infecções estreptocócicas são mais comuns em climas mais frios, temperados, com um pico de incidência durante o inverno e a primavera (Darrow & Neto, 2009; Scalabrin *et al.*, 2003).

A taxa de colonização da orofaringe por GAS varia com a idade, estação e localização geográfica, sendo as crianças em idade escolar o mais importante grupo alvo (Prestes-Carneiro *et al.*, 2005).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) ocorrem, anualmente, cerca 600 milhões de novos casos de FAA por GAS sintomática entre crianças no mundo todo. Desses, cerca de 500 mil podem evoluir com FR e cerca de 300 mil com Cardiopatia Reumática (CR). A maior parte desses casos acontece em países em desenvolvimento, sendo a prevalência de FR nesses países três vezes maior que nos países mais desenvolvidos (Moraes *et al.* 2014; Lynskey *et al.*, 2011).

Estudos relatam uma prevalência de 10% de portadores assintomáticos de GAS em amostras orofaríngeas na Suécia, 21% no Irão, 10.9% no Nepal. Na Etiópia foi achada uma prevalência de 9.7%, na Tunísia 9%, na Nigéria 10% e na África do Sul 5.2% (Engel & Mayosi, 2015).

Nos Estados Unidos a taxa de prevalência é de 23%. Foi achada uma taxa de prevalência de 58% nos Países Baixos; 45% (Sri Lanka) e 33% (Egito /Croácia / Brasil), (Engel & Mayosi, 2015).

2.11 Diagnóstico da FA

As recomendações actuais segundo a American Academy of Pediatrics (AAP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), American Heart Association (AHA) e Infectious Diseases Society of America (IDSA) são de que, frente à suspeita clínica de FA por GAS, o diagnóstico deve ser confirmado por exames laboratoriais usando ou a cultura por swab de exsudato periamigdaliano e de orofaringe ou testes rápidos de detecção de antígenos (TRDA) dos referidos swabs (Moraes-Pinto, 2013; Fontes *et al.*, 2007).

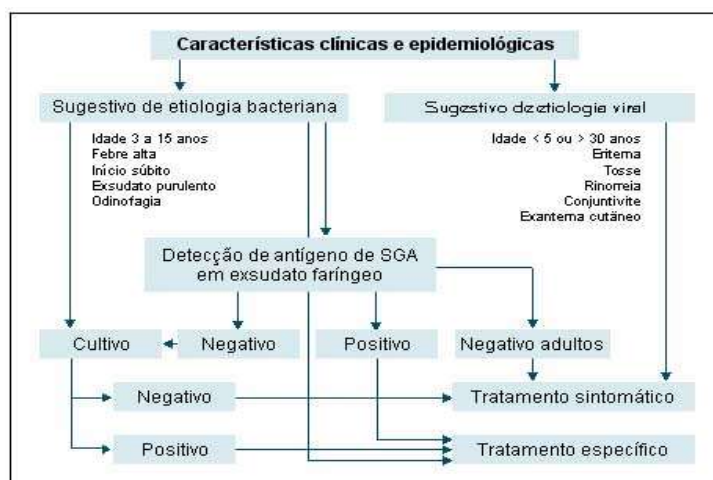


Figura 7. Algoritmo diagnóstico e terapêutico para FA

Fonte: <http://www.moreirajr.com.br/images/revistas/8/586/340f3.jpg>, acessado às 11:12 em 06 de Fevereiro de 2016

Os objectivos de um diagnóstico rápido e adequado da FA consistem em prevenir a FR e as complicações não supurativas e supurativas (mastoidites, abscesso retro-faríngeo e linfadenite cervical), dentre outras, fornecer tratamento antibiótico oportuno, além de melhorar os sinais e sintomas e reduzir a transmissão aos contactos (Santos *et al.*, 2003).

Nos países desenvolvidos a cultura e os TRDA estreptocócicos em material colhido da orofaringe são preconizados de rotina, o que não acontece em países em desenvolvimento, onde a maioria dos casos de FA fica sem diagnóstico laboratorial e, geralmente, são verificados apenas os sinais e os sintomas clínicos do paciente que, muitas vezes, levam à prescrição desnecessária de agentes antimicrobianos (Scalabrin *et al.*, 2003).

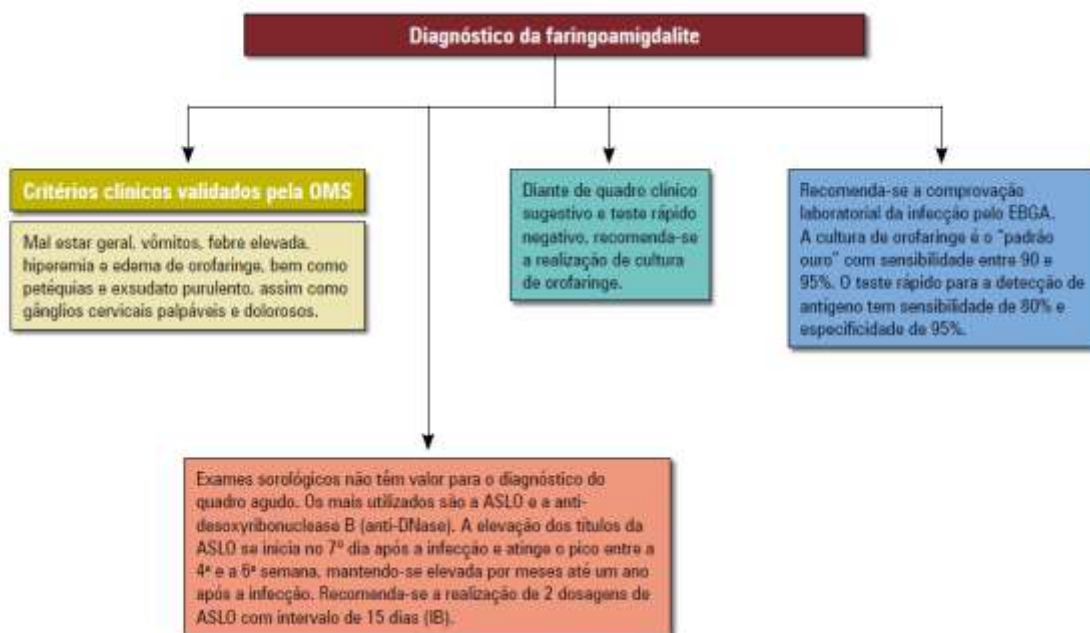


Figura 8. Fluxograma do diagnóstico clínico e conduta laboratorial da FA

Fonte: http://www.sbp.com.br/pdfs/Cardio_GUIA_DE_BOLSO_Diretrizes_%20Febre_Reumati_ca.pdf, acessado as 08:30 min em 15 de Novembro de 2016

Também são utilizados critérios clínicos e epidemiológicos que ajudam a detectar doentes com alta probabilidade de faringite por GAS. Os critérios de Centor são usados tanto em adultos como em crianças; no entanto, este método identifica apenas 53% dos doentes com FA por GAS (Silva, 2015).

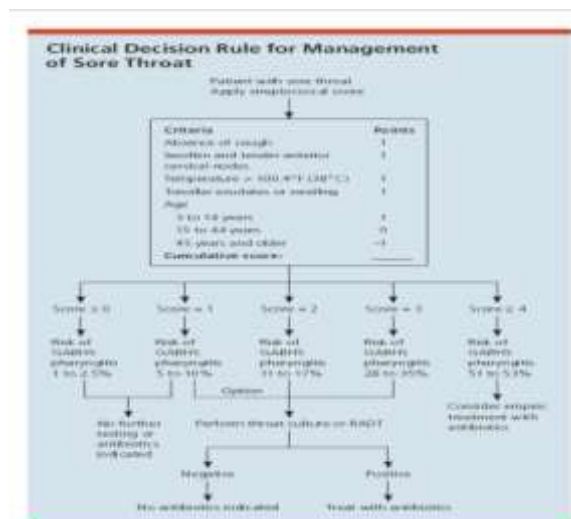


Figura 9. Critérios de Centor modificados para o diagnóstico da FA

Fonte: <http://www.aafp.org/afp/2009/0301/p383.pdf>, acessado às 13:00min em 10 de Novembro de 2016

O diagnóstico da infecção nem sempre é possível pela história clínica, de tal modo que evidência de uma resposta imune do hospedeiro ao GAS pode, portanto, ser necessária para confirmar o diagnóstico (de Moraes *et al.*, 2012).

A cultura da orofaringe é o teste padrão para o diagnóstico da infecção pelo SBHGA, com 90-95 % de sensibilidade e uma especificidade de 99 % (Souza *et al.*, 2015; Scheibel, 2001; Regueras *et al.*, 2012). Contudo, a cultura pode fornecer resultados negativos pelo uso prévio de antibióticos, sendo a detecção de anticorpos anti-estreptocócicos, outra técnica usada na prática clínica (Machado *et al.* 2001).

O *Streptococcus* dos grupos A, C ou G segregam estreptolisina O, toxina que provoca no indivíduo infectado uma resposta imune humoral adaptativa com produção de anti-corpos ASTO (Gutiérrez *et al.*, 2015).

Os anticorpos contra produtos extra-celulares estreptocócicos são utilizados como marcadores de infecções estreptocócicas recentes e têm se mostrado de grande valor na prática clínica e em investigação epidemiológica de infecções estreptocócicas (Gutiérrez *et al.*, 2015).

A elevação da ASTO começa 1 a 2 semanas após a infecção, tem seu pico em 2 a 6 semanas, e os valores normalizam-se após 2 a 12 meses (Atik *et al.*, 1994; Machado *et al.*, 2001; Soares 2016). Porém uma elevação nos títulos de ASTO não indica necessariamente a presença de doença clínica (de Moraes *et al.*, 2012).

2.12 Manifestações clínicas da FA

O período de incubação usual da FAB até o surgimento das manifestações clínicas é de 12 horas a 5 dias (Scalabrin *et al.*, 2003; Pitrez, 2003).

Os sinais e sintomas da faringite por GAS e das faringites de causa não estreptocócica se sobrepõem amplamente, o que dificulta o diagnóstico etiológico baseado somente em sinais e sintomas clínicos (Darrow & Neto, 2009; Fontes *et al.*, 2007).

Nas FAB o paciente pode apresentar febre alta, náusea, dor abdominal e vômitos (em 10% dos casos) e dor à deglutição, com mal-estar geral (30 a 50% dos casos) (Darrow & Neto, 2009), anorexia e astenia, sensação de boca seca (Scalabrin *et al.*, 2003), aumento de amígdalas, com presença de exsudato purulento e petéquias no palato. Ainda pode estar presente a adenite cervical bilateral (Pitrez, 2003).

O aspecto eritematoso difuso, com ou sem exsudado esbranquiçado, habitualmente sugestivo de infecção bacteriana, também aparece nas FA virais, nomeadamente adenovírus e vírus Epstein-Barr (Simões, 2000).

No entanto, considera-se que a associação clínica de dor de garganta, temperatura igual ou superior a 38 °C, amígdalas aumentadas e dolorosas, exsudado faríngeo e ausência de tosse, tem um valor preditivo positivo de pelo menos 25% e um valor preditivo negativo de 95% para infecção estreptocócica (Simões, 2000).

A predominância de infecções virais é muito grande em crianças com idade inferior aos 3 anos de idade e têm muitas vezes sinais e sintomas extra-faríngeos, como secreção nasal, conjuntivite, tosse, rouquidão, diarreia e ulcerações (Simões, 2000).

A infecção pelo Adenovírus, causa comum de FA exsudativa prolongada, pode ser acompanhada por conjuntivite (febre faringo-conjuntival), enquanto nas infecções pelo vírus Epstein-Barr podem acontecer uma linfadenopatia generalizada e esplenomegália, caracterizando a mononucleose.

O vírus Coxsackie e o Herpes simplex, frequentemente causam estomatite, assim como faringite e podem provocar lesões vesiculares ou ulcerativas (Sih, 2015).

Tabela 1. Sintomas clínicos e epidemiologia da infecção por GAS

Disease	Sign(s) and/or symptom(s)	Estimated global incidence*
Superficial		
Pharyngitis	Sore throat, malaise, fever	>600 million/yr
Scarlet fever	Deep red rash, "strawberry tongue," exudative pharyngitis	
Impetigo	Skin pustules that mature into honey-colored scabs	111 million
Sequelae		
Acute rheumatic fever	Polyarthritits, carditis, rapid and jerky movements, rash, subcutaneous nodules	>471,000/yr
Rheumatic heart disease	Mitral and/or aortic regurgitation with possible stenosis over time	15.6 million–19.6 million
Acute poststreptococcal glomerulonephritis	Edema, hypertension, urinary sediment abnormalities, complement deficiency	>470,000/yr
Invasive		
Bacteremia	High fever, nausea, vomiting	660,000 cases and 160,000 deaths/yr (all invasive diseases)
Puerperal sepsis	Fever, chills, abdominal pain in a pregnant or early postpartum woman	
Cellulitis	Acute, tender, erythematous, and swollen area of skin	
Necrotizing fasciitis	Fever, exquisitely tender skin lesions, vomiting, diarrhea, toxemia, tissue destruction	
Streptococcal toxic shock syndrome	High fever, rapid-onset hypotension, accelerated multisystem failure	

Fonte: Walker, 2014

2.13 Produtos extra-celulares (*Estreptolisina O*)

A Estreptolisina O é uma proteína lábil de oxigénio que provoca lise dos eritrócitos e de outras células eucarióticas. A ASTO é um anticorpo em resposta imunitária contra a Estreptolisina O. Um aumento no título de ASTO acima dos valores de referência de 166 UI/ml, é geralmente aceite como evidência de infecção recente por GAS, o principal agente etiológico implicado nas infecções bacterianas do trato respiratório superior como a FA (Hernández *et al.*, 2012).

2.14 Tratamento da FA

As infecções virais da orofaringe normalmente são benignas e não requerem tratamento com agentes antimicrobianos específicos. Entretanto, a FAE deve ser tratada com antibiótico para prevenir a FR aguda e as complicações supurativas, além de reduzir o risco de contágio e amenizar os sintomas da doença (Scalabrin *et al.*, 2003).

Por outro lado, o tratamento inapropriado da FAA com antibióticos é um dos factores que pode contribuir para o aumento da incidência de resistência antimicrobiana (Fernandez, 2012).

Tratamento geral

Repouso no período febril; estimular ingestão de líquidos não ácidos e não gaseificados, analgésico e antitérmico: acetaminofeno ou ibuprofeno e irrigação da faringe com solução salina isotônica morna.

Tratamento específico

Antimicrobianos

Fenoximetilpenicilina (Penicilina V) Doses: <27 kg: 250 mg, 8/8 horas, por 10 dias. Para >27 kg 500 mg, 8/8 horas, por 10 dias; Amoxicilina: 40-50 mg/kg/dia, VO, 8/8 horas ou 12/12 horas, por 10 dias; Eritromicina (alérgicos a Penicilina): 20-40mg/kg/dia, em 2-3 tomadas por dia, por 10 dias; Penicilina G benzatina: garante o tratamento em casos de suspeita de má adesão ao tratamento; Doses: <27kg: 600.000 U, IM, dose única > 27kg: 1.200.000 U, IM, dose única (Pitrez, 2003).

Drenagem cirúrgica ou punção aspirativa

Podem estar indicadas nos casos de abscedação com flutuação de linfonodo cervical. Manejo da artrite reacional: acompanhamento cardiológico a longo prazo, com vista à possibilidade do surgimento de cardite (Pitrez, 2003).

2.15 Prognóstico da FAE

Casos de FAB adequadamente tratados têm bom prognóstico (Pitrez, 2003).

2.16 Resistência do GAS aos antimicrobianos

Até ao momento não foram descritos isolamentos de GAS resistentes e nem mesmo com sensibilidade intermédia à Penicilina, embora tenham sido descritos casos de resistência a macrolídeos. Embora universalmente o GAS seja ainda considerado sensível à penicilina, uma das grandes preocupações em relação às infecções bacterianas das vias aéreas superiores é a mudança na susceptibilidade aos antimicrobianos clássicos, apresentada por vários outros microrganismos. (Costa *et al.*, 2003).

2.17 Complicações da FAE

As sequelas autoimunes pós-estreptocócicas resultam da produção de anticorpos e células T auto-reactivas, que reconhecem epítomos da proteína M do GAS e proteínas do tecido cardíaco humano por reação cruzada devido ao mimetismo molecular entre proteínas humanas e da bactéria, resultante de homologia de sequência de aminoácidos, ou de carga ou de conformação da proteína. Na patogênese de doenças autoimunes, como por exemplo, a FR/DRC o mimetismo molecular é o principal mecanismo desencadeador do reconhecimento de sequências de aminoácidos de proteínas do patógeno e do organismo hospedeiro por anticorpos e/ou células T específicas (de Amicis *et al.*, 2012).

2.17.1 Febre Reumática

A FR é uma doença inflamatória não supurativa, secundária a uma infecção pelo GAS e que ocorre em indivíduos geneticamente pré-dispostos. Trata-se de uma doença que pode atingir vários sistemas do organismo, isoladamente ou em conjunto, a saber: articulações, coração, cérebro, pele e tecido celular subcutâneo (Scalabrin *et al.*, 2003).

A FR ocorre após infecção aguda da orofaringe, desencadeada pelo GAS. A cápsula do GAS possui constituição bioquímica antigénica semelhante à das miofibrilas cardíacas. Em vista disso, o GAS pode induzir a produção de anticorpos órgão-específico do músculo cardíaco que reagem com a sarcolema destas microfibrilas, numa reação cruzada. É um mecanismo imunológico de auto-agressão por meio de imunocomplexos antígeno-anticorpo que criam determinadas lesões poliarticulares e cardíacas da febre reumática após fixação com o complemento (proteína sanguínea) (Scalabrin *et al.*, 2003).

O Complexo Maior de Histocompatibilidade (MHC) desempenha um papel central no desenvolvimento da resposta imune humoral e mediada por células. Enquanto os anticorpos são capazes de reagir sozinhos contra antígenos, as células T em sua maioria reconhecem o antígeno somente quando está combinado com uma molécula do MHC que têm, portanto, um papel crítico no reconhecimento do antígeno pelas células T (de Amicis *et al.*, 2012).

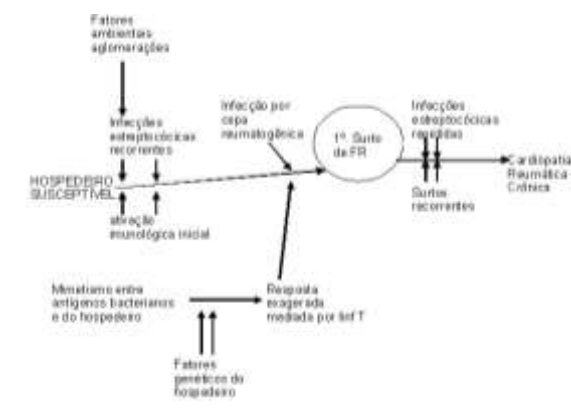


Figura 10. História natural da Febre Reumática

Fonte: <http://www.medicinanet.com.br/imagens/20080929015740.jpg>, acessado às 8:30 min em 20 de Setembro de 2016

Quadro 2. Critérios de Jones modificados para o diagnóstico da FR

Critérios maiores	Critérios menores
Cardite	Febre
Artrite	Artralgia
Coreia de Sydenham	Elevação dos reagentes de fase aguda (VHS, PCR)
Eritema marginado	Intervalo PR prolongado no ECG
Nódulos Subcutâneos	

Evidência de infecção pelo estreptococo do grupo A por meio de cultura de orofaringe, teste rápido para EBGA, elevação dos títulos de anticorpos (ASLG). Adaptado de DeJani et al. Jones criteria 1992 Update - AHA.

Fonte: http://www.sbp.com.br/pdfs/Cardio_GUIA_DE_BOLSO_Diretrizes_%20Febre_Reumati_ca.pdf, acessado às 09:35 min em 15 de Novembro de 2016

3. Justificativa

Apesar do potencial risco de complicações graves que as FA apresentam, a epidemiologia das FA e protocolos claros para o seu tratamento são escassos no nosso meio.

Sendo Moçambique é um país endêmico a FR, este estudo pode gerar evidências sobre a ocorrência de FAB, ajudar a melhorar os protocolos de tratamento e melhorar a prevenção de complicações potencialmente fatais (FR), para além de prevenir a ocorrência de resistência aos antibióticos.

O estudo pode servir para auxiliar a tomada de decisões informadas sobre o diagnóstico e tratamento de crianças que apresentem suspeita de infecções orofaríngeas por GAS em Moçambique e também servir como base para futuros estudos a serem realizados na região Austral de Africa, onde estudos similares são escassos, para além de servir como instrumento para a continuidade ou não do uso da Penicilina como antibiótico de escolha na prevenção da FR.

3.1 Hipóteses

H₀: Existe elevada frequência de casos de infecção por GAS em crianças que ocorrem ao Centro de Saúde de Mavalane por odinofagia.

H₁: Existe baixa frequência de casos de infecção por GAS em crianças que ocorrem ao Centro de Saúde de Mavalane por odinofagia.

3.2 Questão de partida

Qual é a frequência de casos de colonização orofaríngea por GAS em crianças que ocorrem ao Centro de Saúde de Mavalane por odinofagia?

4. Objectivos

4.1 Objectivo Geral

Descrever a ocorrência, a sintomatologia face a infecção por GAS e a sua susceptibilidade aos antibióticos em crianças dos 05 aos 14 anos de idade no Centro de Saúde de Mavalane.

4.2 Objectivos específicos

Determinar a frequência da ocorrência de FA por GAS;

Caracterizar clinicamente a infecção por GAS;

Determinar a susceptibilidade do GAS aos antimicrobianos usados no protocolo local de tratamento da FA.

5. Materiais e métodos

5.1 Área de estudo

O presente estudo foi realizado no Centro de Saúde de Mavalane.

A área de saúde de Mavalane é a maior da cidade de Maputo e atende a uma população estimada em 609.889 habitantes provenientes dos distritos urbanos de KaMpfumo, Ka Maxakeni, Ka Ma vota e Ka nyaka, neles integrados os seguintes Centros de Saúde: Polana Cimento, Polana caniço, Malhangalene, Albasine, Romão, Hulene, Pescadores, 1º de Maio, 1 de Junho, Chiango Mavalane Inhaca, Muchina e Inguane.

A escolha deste Centro de Saúde deveu-se ao facto de o estudo constituir um sub-estudo do macro-projecto de doenças crónicas não transmissíveis do INS no âmbito do estudo da cardiopatia reumática que vem sendo desenvolvido naquela unidade sanitária.



Figura 11. Localização espacial do Hospital Geral e do Centro de Saúde de Mavalane

A cidade de Maputo está localizada no sul de Moçambique, a oeste da Baía de Maputo, no Estuário do Espírito Santo, onde desaguam os rios Tembe, Umbeluzi, Matola e Infulene (Conselho Municipal de Maputo, 2010).

Está situada a uma altitude média de 47 metros. Os limites do município se encontram entre as latitudes 25° 49' 09" S (extremo norte) e 26° 05' 23" S (extremo sul) e as longitudes 33° 00' 00" E (extremo leste - considerada a ilha de Inhaca) e 32° 26' 15" E (extremo oeste) (Conselho municipal de Maputo, 2010).

O município de Maputo possui uma área de 346,77 Km² quadrados e faz limite com o distrito de Marracuene, a norte; com o município da Matola, a noroeste e oeste; com o distrito de Boane, a oeste; e com o distrito de Matutuíne, ao sul; todos, pertencentes à província de Maputo. A cidade de Maputo está situada a 120 quilómetros da fronteira com a África do Sul e 80 quilómetros da fronteira com a Suazilândia. O clima de Maputo é o tropical seco. O período mais quente do ano compreende os meses de Novembro a Abril e o mais frio os meses de Maio a Outubro.

O período de maior precipitação ocorre nos meses mais quentes, entre Novembro e Março. A humidade relativa média é de 66.6%, com pouca oscilação durante o ano. O mês com maior humidade relativa é Março com 71%, e o mês com menor humidade é Junho com 63.5% (BBC, 2014).

5.2 Tipo de estudo

Foi feito um estudo descritivo transversal, com abordagem quantitativa, com duração de 06 meses. Para o estudo foram recrutados pacientes com idades compreendidas entre os 05 e os 14 anos de idade, que acorreram a nas consultas/triagens do Hospital Geral de Mavalane e Centro de Saúde de Mavalane por odinofagia.

5.3. Amostragem e tamanho amostral

A amostragem foi não probabilística consecutiva. Este método consiste em recrutar consecutivamente cada paciente que preencher os critérios de selecção dentro de um intervalo de tempo especificado ou número de pacientes (Luna, 1998).

Foram recrutadas para o estudo 72 crianças.

Após os pais ou representantes legais dos participantes terem sido explicados e entendido sobre os objectivos do estudo, vantagens e direitos, os mesmos assinaram um termo de consentimento. De seguida responderam a um questionário onde forneceram dados demográficos, antecedentes patológicos e história da doença actual da criança.

O recrutamento foi feito de segunda à sexta-feira nos gabinetes de consulta/triagens do Centro de Saúde de Mavalane, à medida que os pacientes com critérios de inclusão iam chegando.

5.4 Critérios de inclusão

Foram critérios de inclusão: aceitar participar no estudo e dar o consentimento informado; apresentar odinofagia, febre e idade entre os 05 e os 14 anos de idade.

5.5 Critérios de exclusão

Foram critérios de exclusão: apresentar tosse, coriza e ter tomado antibiótico bactericida com actividade sobre o GAS num período igual ou inferior a 21 dias e estar acompanhado por um indivíduo com idade inferior aos 18 anos.

5.6 Variáveis

São variáveis do estudo: o sexo, a idade, o tipo de residência/habitação e o número de ocupantes do quarto, história de antecedentes de FA, conhecimento em relação ao medicamento tomado em episódios anteriores de FA.

5.7 Testes Laboratoriais

As amostras foram colhidas no HGM e foram processadas no laboratório de referência nacional de microbiologia do INS.

5.7.1 Determinação laboratorial de ASTO

Amostras de sangue (3ml) foram colhidas por venopunção no antebraço e depositadas em um tubo sem aditivo ou com gel separador e armazenadas em uma caixa térmica. De seguida, as amostras foram transportadas ao INS e, centrifugadas a 1500 G durante 10 minutos. O soro obtido, foi colocado em alíquotas com ajuda de uma pipeta seguindo as normas de *Good Clinical and Laboratory Practices* (GCLP)

Para a determinação dos níveis séricos dos anticorpos ASTO foi usado o teste Humatex ASTO® (Human GmBh), segundo o protocolo descrito por Zafindraibe et al., 2014. Trata-se de um teste de aglutinação em lâmina, desenvolvido como um teste qualitativo e semi-quantitativo para a determinação rápida do ASTO.

5.7.2 Controle de qualidade do ASTO

Controles positivos e negativos foram usados em cada série. Estes resultados foram comparados com os das amostras desconhecidas para distinguir uma possível granulosidade de aglutinação. O controle negativo mostra uma suave suspensão sem aglutinação visível após 2 minutos. Por outro lado, controle positivo mostra uma aglutinação dentro de 2 minutos (in Vitro Diagnostica Lda).

5.7.3 Cultura

O *swab* da amostra coletada na orofaringe foi transportado em meio de Stuart e enriquecido em Caldo BHI (Brain Heart Infusion) por 24 horas. Após enriquecimento, o *swab* foi inoculado por técnica de esgotamento em uma placa de Agar-Sangue (meio que permite o crescimento de bactérias Gram positivas e Gram negativas, e também permite a visualização da hemólise). As placas foram incubadas à temperatura de $35\pm 2^\circ\text{C}$ em atmosfera de microaerofilia por 18 a 24 horas (Oplustil, 2010).

Após o crescimento, as colônias foram analisadas quanto à morfologia e padrão de hemólise.

Em seguida, foi realizado o método de coloração de Gram a fim de determinar as características das bactérias isoladas. Para esta técnica os microrganismos que contêm altos teores de ácido teicoico (peptoglicano) em sua parede celular se coram, pela coloração de Gram, em roxo-azulado intenso e são chamados de gram positivos. Os microrganismos que contêm lipopolissacarídeos na membrana externa somente se coram com o contra-corante e são chamados de gram-negativos (Oplustil, 2010).

Para caracterizar o microrganismo como pertencente ao gênero *Streptococcus* foi realizada a prova da catalase (de Sousa & de Carvalho, 2012). Neste teste se verifica a presença da enzima catalase que decompõe a água oxigenada em água e oxigênio, diferenciando assim o gênero *Staphylococcus* do *Streptococcus*. Diferencia cocos produtores de catalase, como por exemplo o *Staphylococcus* dos não produtores, (*Streptococcus*) (Oplustil, 2010).

Para diferenciar o *Streptococcus pyogenes* do *Streptococcus agalactiae* foi feito um teste de Camp (Oplustil, 2010). A diferenciação de *S. pyogenes* de outros *Streptococcus* β -hemolíticos foi feita através do teste de sensibilidade PYR.

O teste PYR é um procedimento qualitativo para determinar a capacidade do estreptococo hidrolisar enzimaticamente o L-pirrolidonil- β -naftilamida (PYR). Os organismos PYR positivos mudam a cor da área de reação do amarelo pálido para rosa/fúcsia dentro de 1 minuto da adição do Revelador de cor DrySlide PYR (de Sousa & de Carvalho, 2012).

5.7.4 Teste de Sensibilidade Antimicrobiana

Diversos métodos laboratoriais podem ser empregados para predizer a sensibilidade *in vitro* de bactérias aos agentes antimicrobianos.

Para verificar a sensibilidade aos antimicrobianos, foi usado o método de difusão em disco (Kirby-Bauer) em placas de Ágar Mueller-Hinton.

O procedimento consiste no preparo de uma suspensão de bactérias de cultivo recente e na inoculação desta suspensão na superfície de uma placa de Agar Mueller Hinton e, posterior adição dos discos de papel impregnados com antimicrobianos. Após a incubação em estufa, é analisado o padrão de crescimento ou inibição ao redor de cada disco, sendo então medido o tamanho de cada halo e o resultado pesquisado em tabelas apropriadas segundo a espécie bacteriana em análise (Oplustil, 2010).

Os valores de halos inibitórios esperados para *Streptococcus spp* usando disco de Penicilina G (10 μ g) são 24 mm e, para Eritromicina (15 μ g) os valores de halos inibitórios esperados são de 21 mm (Sejas et al., 2012).

Este método permite classificar a amostra bacteriana em susceptível (S), intermediária (I) ou resistente (R) ao antimicrobiano (Sejas et al., 2012).

5.7.5 Controle de Qualidade do teste de sensibilidade antimicrobiana

Para o controle de qualidade do Gram foi usada a cepa *S. Aureus* ATCC 25923 (para Gram positivo). Para o controle de qualidade no meio de cultura Agar-Sangue para colônias com beta hemólise foi usada uma cepa de *S. Pyogenes* ATCC 19615. Para o teste de CAMP positivo foi usada uma cepa de *S. Aureus* ATCC 25923. Para catalase negativa foi usada uma cepa *E. Faecalis* ATCC 25922 (Oplustil, 2010).

5.8 Fluxograma do estudo

A figura 12 ilustra o fluxograma do estudo sobre a ocorrência do *Sp* em crianças que acorreram ao Centro de Saúde de Mavalane por Odínofagia.

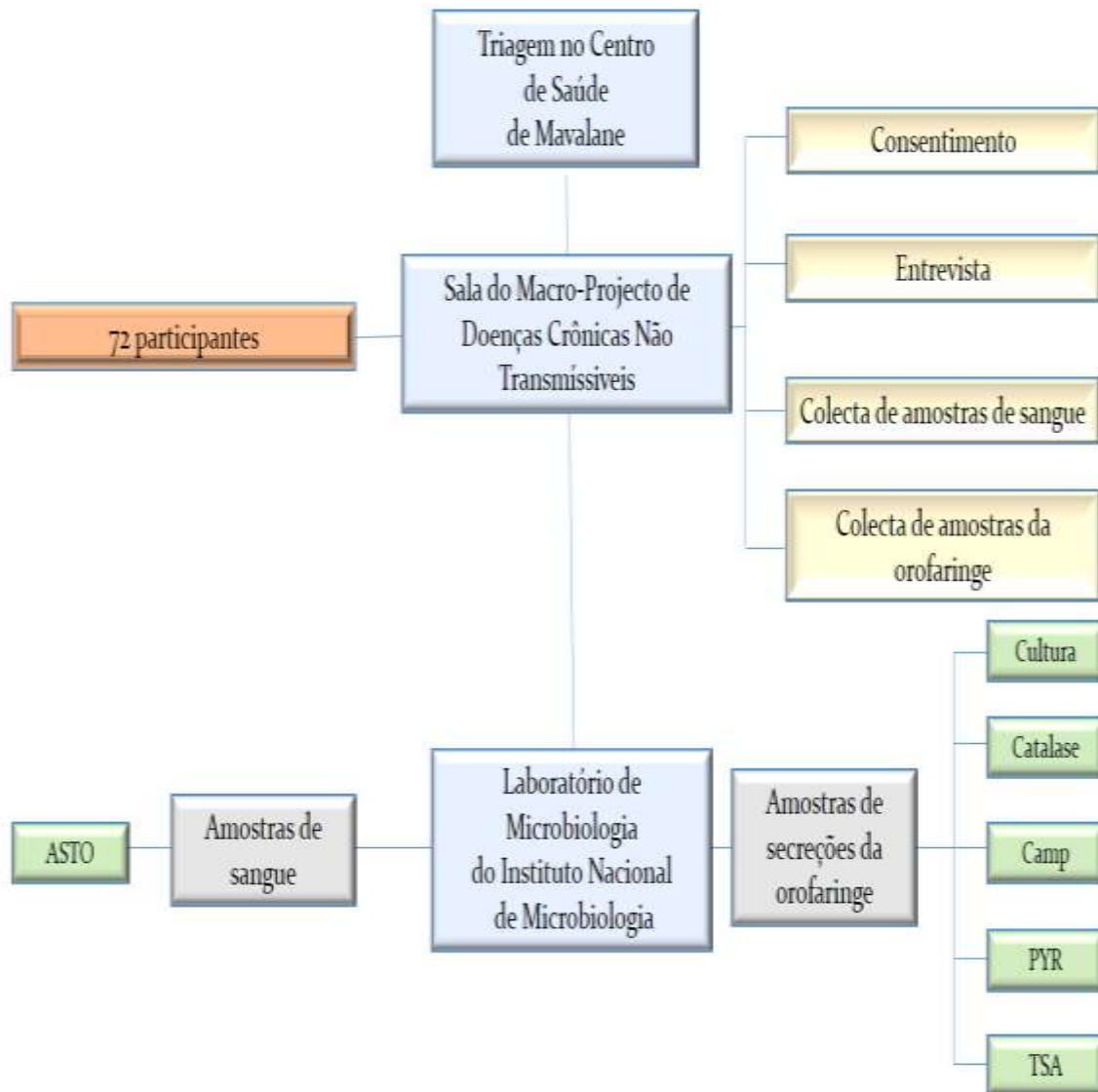


Figura 12. Fluxograma do estudo

6. Análise de Dados

Os dados foram introduzidos e analisados no *SPSS* versão 20. Para elaboração das tabelas e dos respectivos gráficos foi usado o programa *Excell* 2013.

Frequências absolutas e percentuais foram utilizadas para descrever a população do estudo.

Para a determinação da significância estatística foi usado o Qui-quadrado de Pearson e, usado o Teste exacto de Fisher para frequências menores que 5.

Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

7. Considerações Éticas

O protocolo foi aprovado pelo comité Nacional de Bioética para a Saúde de Moçambique (CNBS, referência número IRB00002657) como um micro-estudo do macro-projecto Doenças Crônicas Não Transmissíveis, sob o número de referência 151/CNBS/16, conforme os anexos.

Foram respeitadas as normas éticas e foi solicitado um consentimento informado e escrito aos pais ou responsáveis pelas crianças no momento do estudo, após a leitura e esclarecimento de dúvidas.

Não foi declarado nenhum conflito de interesse por parte do pesquisador na elaboração deste trabalho.

8. Resultados

8.1 Características sócio-demográficas

Durante o período de Janeiro a Junho de 2016, foram incluídas no estudo 72 crianças. Destas, 27 crianças (37.5%) eram do sexo masculino e 45 crianças (62.5%) eram do sexo feminino. Houve participação de 22 (30.6%) crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 7 anos, 32 (44.4%) dos 8 aos 10 anos de idade e 18 (25.0%) crianças com idade compreendidas entre os 11 e os 14 anos de idade.

Verificou-se também, que 18 (25.0%) participantes afirmaram ocupar sozinhas o quarto no seu domicílio; 20 (27.8%) afirmaram serem dois ocupantes de um mesmo quarto; 8 (11.0 %) afirmaram que eram três ocupantes do mesmo quarto; 12 (16.7%) afirmaram que eram quatro ocupantes do mesmo quarto e 14 (19.4%) afirmaram que eram mais de 4 ocupantes no quarto nos seus domicílios.

A Tabela 2 mostra a distribuição das características das crianças que acorreram a unidade sanitária por odinofagia. Verificou-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição das faixas etárias ou número de ocupantes do quarto dos participantes em relação ao sexo.

Tabela 2. Distribuição das faixas etárias e do número de ocupantes de quartos dos participantes pelo sexo

Características	Sexo n (%)		p-value
	Masculino	Feminino	
Faixa etária (anos)	27/72 (37.5)	45/72 (62.5)	
[5 a 7]	11(50)	11(50)	
[8 a 10]	10(31.2)	22 (68.8)	
[11 a 14]	6 (33.3)	12 (66.7)	0.344*
Ocupantes dos quartos			
Um	10 (55.6)	8(44.4)	
Dois	5 (25)	15 (75)	
Três	3 (37.5)	5(62.5)	
Quatro	3 (25)	9 (75)	
Mais de quatro	6 (42.9)	8 (57.1)	0.317**

* Teste de χ^2 de Pearson ; ** Teste exacto de Fisher

8.2 Principais manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas dos participantes estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3. Principais manifestações clínicas dos participantes que acorreram ao CSM por odinofagia

Manifestações clínicas	Características				
	Sexo dos participantes n (%)		Faixas etárias em anos n (%)		
	Masculino	Feminino	[5 a 7]	[8 a 10]	[11 a 14]
	27/72 (37.5)	45/72 (62.5)	22 (30.6)	32 (44.4)	18 (25.0)
Odinofagia, nódulos cervicais, hipertermia e exsudato	10 (47.6)	11 (52.3)	8 (38.09)	11 (52.3)	2 (9.5)
Odinofagia, hipertermia e exsudato	6 (27.2)	16 (72.7)	9 (40.9)	8 (36.3)	5 (22.7)
Odinofagia, nódulos cervicais, hipertermia e cefaleia	5 (41.6)	7 (58.3)	2 (16.6)	6 (50)	4 (33.3)
Odinofagia, hipertermia e dor abdominal	1 (20.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	1 (20.0)
Odinofagia e hipertermia	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.6)
Odinofagia	4 (44.4)	5 (55.6)	1 (11.1)	4 (44.4)	4 (44.4)

8.2.1 Distribuição das características dos participantes pela presença de exsudato bacteriano nas amígdalas

A presença de exsudato bacteriano nas amígdalas foi distribuída pelas características dos participantes, conforme ilustra a Tabela 4.

Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que havia feito a higiene oral e o que não havia feito a higiene oral antes do momento da colheita de secreções da orofaringe ($p = 0.001$).

Tabela 4. Distribuição das características dos participantes pela presença de exsudato nas amígdalas

Características	Exsudato bacteriano nas amígdalas		<i>p-value</i> *
	n (%)		
	49/72 (68)		
Sexo			
Masculino	16/27	(59.3)	0.215
Feminino	33/45	(73.3)	
Faixa etária (anos)			0.664
[5-7]	16/22	(72.7)	
[8-10]	20/32	(62.5)	
[11-14]	13/18	(72.2)	
Jejum			0.468
Sim	30/42	(71.4)	
Não	19/30	(63.3)	
Higiene oral			0.001
Feita	13/29	(44.8)	
Não feita	36/43	(83.7)	

* Teste de χ^2 de Pearson

8.3 Positividade do ASTO

Verificou-se que em 27 crianças (37.5%) foi detectada a produção de anticorpos ASTO e, em 45 crianças (62.5%) não foi possível detectar a produção de anticorpos ASTO.

Na Tabela 5 apresentamos a distribuição da positividade do ASTO em relação às características dos participantes. Nota-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na positividade do ASTO em relação ao sexo ($p = 0.285$), nem em relação as faixas etárias ($p = 0.530$) e nem tampouco em relação ao número de episódios anteriores de FA referidos pelos responsáveis das crianças.

Porém, houve elevada significância estatística na distribuição da positividade do ASTO em relação ao número de ocupantes dos quartos dos participantes nos seus domicílios, ($p = 0.000$). Isto significa que há uma associação muito forte entre o número de ocupantes de quarto e a possibilidade de ocorrência de positividade ao ASTO, ou seja, quanto maior for o número de ocupantes de um quarto, maior é a possibilidade de os seus ocupantes terem resultado positivo ao ASTO.

Tabela 5. Distribuição da positividade do ASTO em relação as características das crianças que ocorreram ao CSM por odinofagia

Características	ASTO n (%)		p-value
	Positivo 27 (37.5)	Negativo 45 (62.5)	
Sexo			
Masculino	8(29.6)	19 (70.4)	0.285
Feminino	19(42.2)	26(57.8)	
Faixa etária			
[5 a 7]	8(36.4)	14(63.6)	0.530
[8 a 10]	14(43.8)	18 (56.2)	
[11 a 14]	5(27.8)	13(72.2)	
Ocupantes do quarto			
Um	1 (5.6)	17 (94.4)	0.000
Dois	2 (10)	18 (90)	
Três	1 (12.5)	7 (87.5)	
Quatro	11 (91.7)	1 (8.3)	
Mais quatro	12 (85.7)	2 (14.3)	
Episódios anteriores			
Um	3 (30)	7 (70)	0.611
Dois	15 (34.9)	28 (65.1)	
Não se recorda	9 (47.4)	10 (52.6)	

8.4 Resultados da cultura

O Gráfico 1 mostra a frequência da ocorrência do GAS e de outros patógenos achados em cultura de secreções da orofaringe. Verificou-se que o GAS correspondeu a 6 (8.3%) dos achados em cultura e os restantes 66 (91.7%) corresponderam a resultados negativos ao GAS. Destes, importa referir que 14 culturas foram sugestivas de *Staphylococcus spp* e 23 a outros Beta- Hemolíticos.

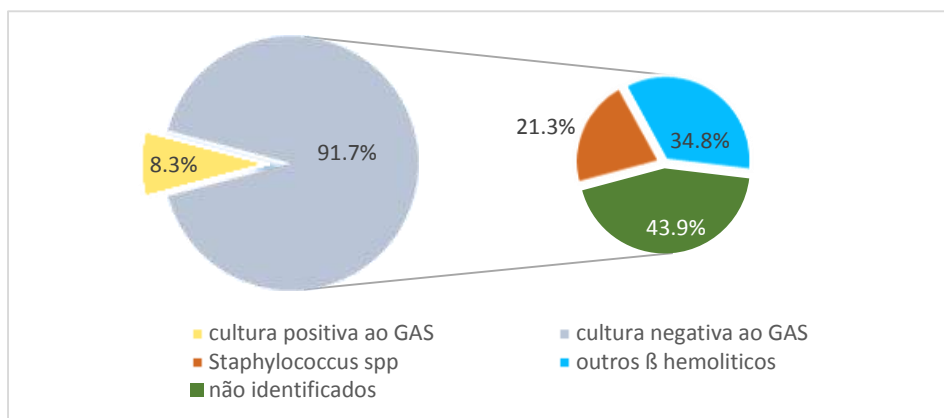


Gráfico 1. Frequência dos resultados de cultura das secreções da orofaringe em crianças que acorreram ao CSM por odinofagia

Feita a distribuição dos resultados da cultura ao GAS em relação a os resultados do ASTO e achou-se o seguinte: 66.7.% dos casos positivos a cultura do GAS eram ASTO positivo, o que significa que já tinham tido contacto com o GAS num período igual ou inferior a 6 meses. A distribuição dos resultados da cultura em relação aos resultados do ASTO está descrita na Tabela 6 .

Tabela 6. Distribuição dos resultados da cultura em relação aos resultados do ASTO

Resultado de ASTO	Resultado de cultura GAS		<i>p-value**</i>
	Cultura positiva n(%)	Cultura negativa n(%)	
ASTO positivo	4 (66.7)	23(34.8)	
ASTO negativo	2 (33.3)	43(65.2)	0.188

8.5 Tratamento

A frequência de medicamentos que foram prescritos pelo clínico em crianças participantes do estudo está descrita no Gráfico 2.

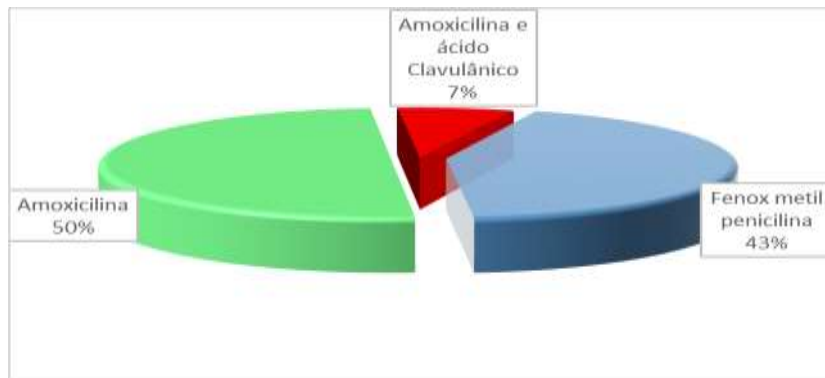


Gráfico 2. Frequência dos antibióticos prescritos às crianças que acorreram ao CSM por odinofagia

8.5.1 Resultados do antibiograma

Foram feitos testes de sensibilidade aos antimicrobianos usados no tratamento da FA no CSM, para as culturas que apresentaram positividade ao isolamento do GAS, nomeadamente: Penicilina G e Eritromicina.

As 6 estirpes de GAS isoladas no estudo foram sensíveis aos antimicrobianos testados.

9. Discussão dos resultados

A faixa etária abrangida por este estudo vai de acordo com o descrito por Engel & Mayosi (2015), segundo os quais a faixa etária entre os 5 e os 15 anos de idade representa o pico da incidência de infecções por GAS, com maior enfoque para os países em desenvolvimento.

Não foram achados estudos que co-relacionassem a faixa etária, sexo, estado de jejum ou higienização oral e a presença de exsudato bacteriano nas amígdalas. Porém, a elevada significância estatística achada entre a higiene oral e a presença de exsudato bacteriano nas amígdalas pode sugerir que indivíduos que fizeram a higiene oral tem menos probabilidade de apresentar exsudato bacteriano nas amígdalas em relação ao que não fizeram devido ao processo da passagem da escova ou mesmo água, que podem remover o exsudato amigdaliano presente.

Feita a análise da distribuição da positividade do ASTO em relação ao conglomerado por quarto nos domicílios dos participantes, verificou-se que a maioria dos participantes para os grupos onde havia 4 ocupantes e para os que tinham mais de 4 ocupantes por quarto já tinha tido pelo menos um episódio anterior de FA, com 91.7% e 87.5%, respectivamente. Isto pode se devido ao possível elevado número de contactos que os ocupantes tiverem com outras crianças portadoras do GAS, fazendo com que maior número de crianças ocupantes de um quarto tenham maior probabilidade de desenvolverem infecção ou terem sido portadoras do GAS num período igual ou inferior a 06 meses.

Não foi achada literatura que enfatizasse a relação entre o número de conglomerado e a ocorrência do ASTO, porém segundo Darrow & Neto, (2009), o GAS é facilmente transmitido pelo contacto directo, por meio de secreções do trato respiratório, principalmente em ambientes onde há aglomerados de pessoas, o que pode sugerir uma forte associação entre o número de ocupantes por quarto e a positividade ao ASTO devido ao contacto múltiplo dos restantes ocupantes do quarto com possíveis portadores tanto sintomáticos assim como assintomáticos.

A positividade do ASTO achados no presente estudo são maiores que os descritos por Prestes-Carneiro (2005), segundo o qual a positividade do ASTO foi de 13.6%.

Esta diferença pode ser devida ao número de ocupantes de cada quarto nas residências dos participantes do estudo (que pode ser considerado elevado), bem como a possíveis diferenças sócio-económicas e outras características nas amostragens entre os dois grupos de estudo.

Também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas para a positividade ao ASTO entre o número de episódios anteriores de FA referidos pelos participantes, num período igual ou inferior aos 06 meses.

Não foi possível fazer uma inferência dos resultados de cultura do GAS em relação às características sócio-demográficas dos participantes devido ao número reduzido de culturas positivas.

Em relação aos resultados da cultura, verificou-se uma positividade de 8.3% de GAS. Num estudo hospitalar realizado na África do Sul por Engel & Mayosi (2015), referem uma prevalência de 42% de positividade de GAS em culturas de secreções da orofaringe.

Porém, os resultados do presente estudo são similares ao estudo feito por Gutierrez *et al.* (2015), em que também não foi achada associação entre a ocorrência de ASTO e a detecção de GAS em cultura. Estes resultados podem ser fundamentados pelo facto de a ocorrência de ASTO não ser apenas devida a uma infecção anterior por GAS mas também por *Streptococcus* dos grupos A, C ou G que também segregam Estreptolisina O, toxina que provoca no indivíduo infectado uma resposta imune humoral adaptativa com produção de anti-corpos ASTO.

Não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição da positividade do ASTO entre os sexos e entre as faixas etárias. Isto é, não há associação entre as características sócio-demográficas tais como o sexo e as faixas etárias e o resultado do teste para a detecção do ASTO.

Estes resultados são semelhantes ao descrito por Pereira *et al.*, (2008) onde não foi achada associação entre a ocorrência de GAS e a idade em crianças.

Em relação aos antibióticos prescritos no presente episódio de FA, notou-se que o antibiótico mais prescrito foi a Amoxicilina (50%) seguido pelo Fenoxmetilpenicilina (43.1%).

Estes resultados diferem pelo descrito por Anjos (2014), segundo a qual a Fenoxmetilpenicilina é o medicamento de primeira linha no tratamento da FA, devido a sua eficácia e não haver evidências de resistência a este fármaco. Porém não se conhece a razão da prescrição de Amoxicilina no lugar do Fenoxmetilpenicilina, colocando a hipótese de ter havido ruptura de *stock* ou por opção do prescritor. Não se verificou também a prescrição de Eritromicina nestes pacientes, desconhecendo-se uma consulta anterior dos prescritores aos participantes ou seus educadores/acompanhantes sobre a alergia à Penicilina.

Os resultados dos testes de sensibilidade antibiótica mostraram que todas as amostras positivas ao GAS foram sensíveis a alguns medicamentos recomendados no tratamento da FA (Fenoxmetilpenicilina, Amoxicilina e Eritromicina).

Estes resultados são similares aos descritos por Scalbrin *et al.*, (2003), onde também não foi achada resistência das cepas de GAS detectadas aos antibióticos usados no tratamento da FA.

10. Conclusões

Na população de crianças estudada com odinofagia existe uma elevada frequência de ocorrência do GAS;

Os principais sintomas acompanhantes da odinofagia foram hipertermia e exsudato bacteriano nas amígdalas;

As estirpes de GAS detectadas por meio de cultura são sensíveis aos antibióticos usados no protocolo local de tratamento da FA.

11.Limitações

Tamanho amostral reduzido e discussão feita com estudos de tamanho amostral relativamente maior;

Problemas logísticos que afectaram a realização dos testes ASTO;

Dificuldade na obtenção de mais informação sobre a história pregressa dos participantes;

Baixa referência de casos de odinofagia por parte dos técnicos de saúde afectos às triagens.

12.Recomendações

Os resultados encontrados reforçam a necessidade de intensificação da educação dos profissionais de saúde para a prevenção primária da FR através de um elevado índice de suspeita de FAB.

Realização de estudos para validação de testes rápidos de detecção de antígenos de GAS para melhorar o diagnóstico da FAB.

Intensificação do uso da Penicilina como fármaco de eleição no tratamento da FAB.

13.Referências Bibliográficas

1. Abraham, Tintu. 2016. “Identification of Streptococcus pyogenes – Phenotypic Tests vs Molecular Assay (Spy 1258PCR): A Comparative Study”. *Journal Of Clinical And Diagnostic Research*. doi:10.7860/JCDR/2016/20053.8093. http://ecommons.aku.edu/pakistan_fhs_mc_med_intern_med/6/.
2. Anjos, Lais; Mariana, Marcondes; Mariana, Lima; Alessandro, Mondelli, e Marina, Okoshi. 2014. “Streptococcal Acute Pharyngitis”. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 47 (4): 409–13. doi:10.1590/0037-8682-0265-2013.
3. Araujo Filho; Bernardo Cunha; Rui Imamura; Luiz Sennes; e Flávio Akira Sakae. 2006. “Role of rapid antigen detection test for the diagnosis of group-A beta-hemolytic streptococcus in patients with pharyngotonsillitis”. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 72 (1): 12–16. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-72992006000100003&script=sci_arttext.
4. Atik, Fernando; Emerson Barchi Cordts, Jairo do Carmo, Souza Júnior, e others. 1994. “Febre Reumática. Avanços no Estudo da Patogênese nas Últimas Décadas”. *Arq Bras Cardiol* 63 (4): 311–9. <http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/Pdfs/1994/V63N4/63040011.pdf>.
5. Babaiwa, U.F., N.C Onyeagwara, e J.O Akerele. 2013. “Bacterial Tonsillar Microbiota and Antibigram in Recurrent Tonsillitis”.
6. Batista, Gil, e Marcia Galdino. 2012. “Faringite Estreptocócica”. *SBP-residencia Pediatrica*, 2(3):20-2.
7. Batista, Oliveira, Edson de Melo FERNANDES, e Maria Cláudia Dantas Porfírio Borges. 2016. “Isolamento e identificação de streptococcus spp. Isolados de tonsilas de pacientes com faringite/tonsilite crônica do hospital das clínicas (hc) da universidade federal de goiás (UFG).” Acessado dezembro 13.
8. BBC Weather. «Average Conditions Maputo, Mozambique». Consultado em 11 de Janeiro de 2014
9. Bernarde, George Eduardo Câmara, Wingert, Bianca, e Gerusa Pereira. 2010. “Amigdalites”. Copyright Moreira Jr. Editora.

10. Braito, A., I. Galgani, M. R. Mohammed, C. Iozzi, S. M. Ame, H. S. Haji, e A. Zanchi. 2004. “Epidemiology of streptococcus group A in school aged children in Pemba”. *East African medical journal* 81 (6): 307–312. <http://www.ajol.info/index.php/eamj/article/view/9180>.
11. Costa, Felipe Neiva, Odimara Santos, Luc Louis Maurice Weckx, e S. N. Pignatari. 2003. “Estudo microbiológico do core e superfície das amígdalas palatinas em crianças portadoras de faringoamigdalites de repetição e hipertrofia adenoamigdaliana”. *Rev Bras Otorrinolaringol* 69 (2): 181–4. <http://www.scielo.br/pdf/rboto/v69n2/15622>.
12. Darrow, David, e Luiz Neto. 2009. “abordagem da Faringotonsilite pelo Streptococcus pyogenes do Grupo A”. In *VIII Manual de Otorrinolaringologia Pediátrica da Iapo*, 147–58. SP-Brasil: Editora e Gráfica Vida & Consciência.
13. De Amicis, Karine Marafigo, Nathália Moreira Santos, e Luiza Guilherme. 2012. “Febre reumática–patogênese e vacina”. *Revista de Medicina* 91 (4): 253–260. <http://www.revistas.uSp.br/revistadc/article/download/58994/61980>.
14. De Sousa TY, de Carvalho T. Prevalência de Streptococcus pyogenes em crianças e adolescentes com 1 a 13 anos de idade, Teresina-PI, Brasil. *Fac Saude Cienc Humanas E Tecnol Piaui*. 2012;91((3-4)):173–6.
15. Dio Dio, Liberato J. A. 2002. *Tratado de Anatomia Sistemica Aplicada*. 2ªed. Vol. 2. Ribeirao Preto, Belo Horizonte, RJ e SP: Editora Atheneu.
16. Engel, Mark E. 2012. “A study of determinants and prevalence of Rheumatic Heart Disease in Cape Town”. University of Cape Town. <https://open.uct.ac.za/handle/11427/3381>.
17. Fernandez, Nuria. 2012. “Variabilidad e idoneidad en el tratamiento antimicrobiano de las faringoamigdalitis agudas pediátricas en Asturias, ESpaña”. *Archivos Argentinos de Pediatría* 110 (3): 207–13. doi:10.5546/aap.2012.207.
18. Fontes, Maria Jussara F., Flávia B. Bottrel, Maria Tereza M. Fonseca, Laura B. Lasmar, Rosângela Diamante, e Paulo Augusto M. Camargos. 2007. “Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test”. *Jornal de Pediatría* 0 (0). doi:10.2223/JPED.1695.
19. González, F. Álvez, e J.M. Lastres. [s.d.]. “Faringoamigdalitis aguda”. In .

20. Gutiérrez, Clara, María Chacón, Luis Pérez-Ybarra, Hilary Rivero, Sheryl Straga, e Juan Luis-León. 2015. “Valores referenciales de antiestreptolisina O y portadores asintomáticos de estreptococos β -hemolíticos en adolescentes y adultos del Municipio Francisco Linares Alcántara, Venezuela”. *Revista chilena de infectología* 32 (6): 689–694. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182015000700011&script=sci_arttext.
21. Gutiérrez, Clara Nancy, María Zoiret Chacón, Luis Manuel Pérez-Ybarra, Nurys Alejandra Guzmán, e Juan Jesús Luis-León. 2015. “Título de Antiestreptolisina O y frecuencia de estreptococos betahemolíticos en estudiantes de 10 a 15 años del municipio Francisco Linares Alcántara, estado Aragua, Venezuela”. *Saber* 27 (3): 414–421. https://www.researchgate.net/profile/Luis_M_Perez_Ybarra/publication/283906839_Titulo_de_antiestreptolisina_O_y_frecuencia_de_estreptococos_betahemolitos_en_estudiantes_de_10_a_15_anos_del_municipio_Francisco_Linares_Alcantara_estado_Aragua_Venezuela/links/5649e9b308ae44e7a28d7303.pdf.
22. Hernández, Vianellys, Francisco Álvarez, Karla Flores, María Chacón, Bethelguese Sibriana, Luis Pérez-Ybarra, e Clara Nancy Gutiérrez. 2012. “Artículo original Títulos de antiestreptolisina O en escolares del estado Aragua, Venezuela”. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 32: 13–17. https://www.researchgate.net/profile/Luis_M_Perez_Ybarra/publication/262671382_Titulos_de_antiestreptolisina_O_en_escolares_del_estado_Aragua_Venezuela/links/545fb3940cf2c1a63bfdb9dc.pdf.
23. In Vitro Diagnostica Ltda. HUMATEX ASTO [Internet]. In vitro Diagnostic Ltda; 05/12 [cited 2015 Jul 20]. Available from: http://www.invitro.com.br/site_arquivos/pdf/humatex_ASTO.pdf
24. Jacob, Stanley W., e Clarice Francone. 1990. *Anatomia e Fisiologia Humana*. 5^oed. Rio de Janeiro: Editora Guanabar.
25. Julie, Zn, RZ Arivelo, Rd Hendriso, A Ramamonjisoa, e R Andry. 2014. “Current practice about the evaluation of antibody to streptolysin O (ASTO) levels by physicians working in Antananarivo, Madagascar”. *African Health Sciences* 14 (2): 384. doi:10.4314/ahs.v14i2.14.
26. Kaplan, Edward L., Constance D. Rothermel, e Dwight R. Johnson. 1998. “Antistreptolysin O and anti-deoxyribonuclease B titers: normal values for

- children ages 2 to 12 in the United States”. *Pediatrics* 101 (1): 86–88. <http://pediatrics.aappublications.org/content/101/1/86.short>.
27. Leão, Sydney Correia, Ivanna Oliveira Leal, Hertaline Menezes do Nascimento Rocha, e Tania Maria de Andrade Rodrigues. 2015. “Evaluation of Cytokines Produced by β -Hemolytic Streptococcus in Acute Pharyngotonsillitis”. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 81 (4): 402–7. doi:10.1016/j.bjorl.2015.05.003.
28. Lino, Lara Marques. 2010. “Factores de virulência em Streptococcus pyogenes”. <https://repositorio.ul.pt/handle/10451/2783>.
29. Luna B. Sequência Básica na Elaboração de Protocolos de Pesquisa. SP-Brasil: Arquivo Brasileiro de Cardiologia; 1998 [cited 2015 Jul 31]. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/abc/v71n6/a01v71n6.pdf>
30. Lynskey, Nicola N, Richard A Lawrenson, e Shiranee Sriskandan. 2011. “New Understandings in Streptococcus Pyogenes”: *Current Opinion in Infectious Diseases* 24 (3): 196–202. doi:10.1097/QCO.0b013e3283458f7e.
31. Machado, Claudia Saad Magalhães, Katya Ortiz, Alessandra de Lourenço Budin Martins, Roberto Salvador Martins, e Nilton Carlos Machado. 2001. “Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis”. *Jornal de pediatria* 77 (2): 105–111. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572001000200010&script=sci_arttext.
32. Moore, Keith, e Artur Dalley. 2007. *Anatomia orientada para a clinica*. 5ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan SA.
33. Moraes, Lillian Sanchez Lacerda, Olga Akiko Takano, Javier Mallol, e Dirceu Solé. 2014. “Prevalência e características clínicas da sibilância em crianças no primeiro ano de vida, residentes na cidade de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil”. *Revista Paulista de Pediatria* 32 (4): 313–19. doi:10.1016/j.rpped.2014.06.004.
34. Moraes-Pinto, Maria Isabel de. 2013. “Streptococcal pharyngotonsillitis: need of microbiological tests in order to have a precise diagnosis”. *Revista Paulista de Pediatria* 31 (1): 2–3. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-05822013000100001&script=sci_arttext&tlng=es.
35. Morais, Viviane Martha de, Alice Ramos Orsi, e Denise Silva. 2012. “Prevalence of β -hemolytic Streptococcus in children with Special health care needs”. *Braz J Otorhinolaryngol*, 78(5):110-5.

36. Nandi, Sobhan, Rajesh Kumar, Pallab Ray, Harpreet Vohra, Nirmal K. Ganguly, e Geo Brooks. 2001. "Group A streptococcal sore throat in a periurban population of northern India: a one-year prospective study". *Bulletin of the World Health Organization* 79 (6): 528–533. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0042-96862001000600008&script=sci_arttext&tlng=pt.
37. Nisegang, e Newman. 1997. *Microbiologia Oral e Imunologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: , Editora Guanabara Koogan.
38. Nizet, Victor, e John C. Arnold. 2016. "118 Streptococcus pyogenes (Group A Streptococcus)". Acessado dezembro 15. <http://nizetlab.ucsd.edu/publications/PPPID-GAS.pdf>.
39. Ozturk, C. Elif, Taner Yavuz, Demet Kaya, e Muhterem Yucel. 2004. "The Rate of Asymptomatic Throat Carriage of Group A Streptococcus in School Children and Associated ASTO Titers in Duzce, Turkey". *Jpn. J. Infect. Dis.*
40. Paço, Joao. 2011. *PATOLOGIA DA CAVIDADE BUCAL, NA PRÁTICA CLÍNICA (Faringe e Laringe)*. 1ªed. Portugal: Circulo medico- comunicacoes e design.
41. Pegado F. Infecções orais por Streptococcus spp. e suas repercussões por via sistêmica: relevância clinica em Medicina Dentaria? [Internet]. [Porto-Portugal]: Universidade Fernando Pessoa; 2010 [cited 2015 Feb 11]. Available from: http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1922/2/MONO_12908.pdf
42. Pereira, Ana Catarina. 2008. "Abordagem da criança com amigdalite". Universidade da Beira Interior.
43. Pereira, BAF. 2002. "Febre Reumatica". Sociedade Brasileira de Pediatria.
44. Pereira, Lexley Maureen Pinto, Solaiman Juman, Isaac Bekele, Nadira Seepersadsingh, e Abiodun A. Adesiyun. 2008. "Achado de bactérias selecionadas em crianças de Trinidad com doença amigdaliana crônica". *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia* 74 (6). https://www.researchgate.net/profile/Lexley_Pinto_Pereira/publication/26652116_Selected_bacterial_recovery_in_Trinidadian_children_with_chronic_tonsillar_disease/links/09e41508706f42a2b9000000.pdf.
45. Perfil Estatístico do Município 2004-2007 Maputo» . Conselho Municipal de Maputo. Consultado em 17 de janeiro de 2017

46. Pitaro, Maria. 2016. "Sore throat is". Acessado dezembro 15. https://www.bhchp.org/sites/default/files/BHCHPManual/pdf_files/Part1_PDF/Strep.pdf.
47. Pitrez, Paulo, e José LB Pitrez. 2003. "Acute upper respiratory tract infections: outpatient diagnosis and treatment". *Jornal de pediatria* 79: S77–S86. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572003000700009&script=sci_arttext&tlng=pt.
48. Prestes-Carneiro, Luiz Euribel, Eloáh Lopes Acêncio, Andréa Cristine de Souza do Pompei, e others. 2005. "Determination of antistreptolysin 'O' and C-reactive protein among school children of Laranjal, PR". *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38 (1): 67–68. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003786822005000100015&script=sci_arttext&tlng=pt.
49. Regueras De Lorenzo, G., P.M. Santos Rodríguez, L. Villa Bajo, A. Pérez Guirado, E. Arbesú Fernández, L. Barreiro Hurlé, e M. Nicieza García. 2012. "Utilidad de una técnica antigénica rápida en el diagnóstico de faringoamigdalitis por *Streptococcus pyogenes*". *Anales de Pediatría* 77 (3): 193–99. doi:10.1016/j.anpedi.2012.01.012.
50. Santos, Ana Gabriela P. dos, e Eitan N. Berezin. 2005. "Comparative analysis of clinical and laboratory methods for diagnosing streptococcal sore throat". *Jornal de pediatria* 81 (1): 23–28. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000100006&script=sci_arttext&tlng=es.
51. Santos, Odimara, Luc Louis Maurice Weckx, Antonio Carlos Campos Pignatari, e Shirley Shizue Nagata Pignatari. 2003. "Detection of Group A beta-hemolytic *Streptococcus* employing three different detection methods: culture, rapid antigen detecting test, and molecular assay". *Brazilian Journal of Infectious Diseases* 7 (5): 297–300. http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-86702003000500003&script=sci_arttext.
52. Santos, Valter Pinho dos. 1999. "ARTIGO DE REVISÃO". *Jornal de Pediatria* 75 (Supl 1): S103. <http://www.jpmed.com.br/conteudo/99-75-S103/port.pdf>.
53. Scalabrin, Rozana, Gisele D. Buss, Kelly Cristina S. Iamaguchi, Celso Luiz Cardoso, e Lourdes B. Garcia. 2003. "Isolamento de *Streptococcus pyogenes* em indivíduos com faringo amigdalite e teste de susceptibilidade a

- antimicrobianos”. *Rev Bras de Otorrinolaringologia, São Paulo* 69 (1): 814–818. <http://www.scielo.br/pdf/%0D/rboto/v69n6/a14v69n6.pdf>.
54. Scheibel, Iloite Maria. 2001. “Avaliação da adesão ao acompanhamento ambulatorial dos pacientes em profilaxia secundária da febre reumática no hospital de clínicas de Porto Alegre”. Porto Alegre, Brasil: Universidade do Rio Grande do Sul.
55. Seeley, Rod R., Trent D. Stephens, e Philip Tate. 2007. *Anatomia e Fisiologia*. 6ª ed. Luso Ciências- Edições técnicas e Científicas.
56. Sharma, Sanjeeb, Sh, e Devaraj Singh. 2014. “Prevalence of Streptococcus pyogenes infection in children aged between 5 to 15 years with acute tonsillopharyngitis and its antibiogram”. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences* Volume 13, (Issue 11): PP 50-55.
57. Shrestha, Lochana, J. B. Khattri, K. N. Brahmadathan, e J. S. Nagra. 2003. “prevalence of streptococcal pharyngitis among school children of pokhara valley, Nepal”. *Journal of Nepal Medical Association* 41 (141): 253–57. <http://www.jnma.com.np/journal/index.php/jnma/article/download/737/1475>.
58. Sih, Tania. 2015. “Faringotonsilites Agudas”. In *Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAPO*, 55–65. Acessado julho 16.
59. Silva, Maria João Pitta F. 2015. “Serão os testes de diagnóstico de antígeno rápido um método preciso e fiável no diagnóstico da faringite por Streptococcus b haemolyticus do grupo A?” *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar* 31 (2): 145–147. http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?pid=S2182-51732015000200012&script=sci_arttext&tlng=es.
60. Simões, José Augusto. 2000. “INCIDÊNCIA DE AMIGDALITE AGUDA EM CRIANÇAS DOS 0 AOS 14 ANOS”.
61. Soares, Lilian Mello. 2016. “Aspectos Laboratoriais da Febre Reumática Aguda”. Acessado dezembro 15. http://hormolab.com.br/noticias/febre_reumatica_aguda.pdf.
62. Souza, Giselle Roberto, Adriane Nery, e Saulo Moraes. 2015. “Febre Reumática e Streptococcus pyogenes – uma relação perigosa”. Acessado julho 16.
63. Steer, A. C., S. Vidmar, R. Ritika, J. Kado, M. Batzloff, A. W. J. Jenney, J. B. Carlin, e J. R. Carapetis. 2009. “Normal Ranges of Streptococcal Antibody

- Titers Are Similar Whether Streptococci Are Endemic to the Setting or Not”. *Clinical and Vaccine Immunology* 16 (2): 172–75. doi:10.1128/CVI.00291-08.
64. Sumanta, A., e others. 2015. “PREVALENCE OF STREPTOCOCCUS PYOGENES THROAT INFECTION AMONG SCHOOL CHILDREN”. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research* 4 (2). <http://jbpr.in/index.php/jbpr/article/view/404>.
65. Tanaka, Ioshie Ibara, Airton Hirochi Iwamoto, e Osmar Clayton Person. 2009. “Amigdalite aguda letal causada por Streptococcus pyogenes”. *O Mundo da Saúde* 33 (1): 114–117. http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo_saude/66/114a117.pdf.
66. Tortora, Gerard J, Berdell R Funke, e Christine L Case. 2000. *Microbiologia (10a. Ed.)*. Grupo A - Artmed. <http://public.ebib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=3235332>.
67. Trabulsi et al. 1999. *Microbiologia*. 3ª ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo horizonte,: Editora Atheneu.
68. Villafañe-Ferrer, Lucy Margarita, e Raimundo Castro-Orozco. 2015. “Portación faríngea de Streptococcus pyogenes y perfiles de sensibilidad en escolares de Cartagena”. *Duazary* 12 (2): 112–117. <http://revistas.unimagdalena.edu.co/index.php/duazary/article/view/1467>.
69. Walker, M. J., T. C. Barnett, J. D. McArthur, J. N. Cole, C. M. Gillen, A. Henningham, K. S. Sriprakash, M. L. Sanderson-Smith, e V. Nizet. 2014. “Disease Manifestations and Pathogenic Mechanisms of Group A Streptococcus”. *Clinical Microbiology Reviews* 27 (2): 264–301. doi:10.1128/CMR.00101-13.
70. Young, P. G., N. J. Moreland, J. M. Loh, A. Bell, P. Atatoa Carr, T. Proft, e E. N. Baker. 2014. “Structural Conservation, Variability, and Immunogenicity of the T6 Backbone Pilin of Serotype M6 Streptococcus Pyogenes”. *Infection and Immunity* 82 (7): 2949–57. doi:10.1128/IAI.01706-14.