



*Abordagem da Faringotonsilite pelo *Streptococcus pyogenes* do Grupo A*

David H. Darrow e Luiz Bellizia Neto

Introdução

Luiz Bellizia Neto

As infecções pelo *Streptococcus pyogenes* do Grupo A na garganta, cavidades sinusais, ouvidos, tecidos moles e estruturas ósseas da cabeça e pescoço têm sido descritas desde os tempos de Hipócrates.

O *Streptococcus pyogenes* do Grupo A (GAS) também conhecido como estreptococo beta-hemolítico do Grupo A (GABHS) é um coco, Gram-positivo, facultativo, que cresce em cadeias, e causa numerosas infecções nos seres humanos, incluindo faringite, tonsilite, escarlatina, celulite, erisipela, e também as manifestações não infecciosas como a febre reumática (FR), glomerulonefrite pós-estreptócica e fasciíte necrosante, mionecrose e linfangite. Seu único reservatório é a pele e as membranas mucosas do hospedeiro humano.

Nos últimos 40 anos, no Hemisfério Ocidental, a faringite pelo GAS tornou-se uma doença não muito grave, e durante este tempo, a FR atingiu seu índice mais baixo. Em decorrência deste fato, alguns autores até questionaram se os antibióticos não deveriam mais ser prescritos para a faringite estreptocócica. No entanto, muitos surtos de FR e doenças invasivas pelo GAS têm sido descritos por vários anos, ao redor do mundo. Portanto, no presente momento, parece prudente diagnosticar e tratar agressivamente as infecções da garganta pelo GAS para prevenir a FR, extensão da infecção para estruturas vitais da cabeça e pescoço, e doenças invasivas graves, como a bacteremia, fasciíte necrosante e a síndrome do choque tóxico pelo estreptococo (TSLs -*Toxic Shock Like Syndrome*).

David H. Darrow

A infecção pelo estreptococo beta-hemolítico do grupo A (GABHS), também conhecido como *Streptococcus pyogenes* do grupo A (GAS), é a causa mais comum de faringite bacteriana em crianças. Um pequeno número de crianças continua a desenvolver complicações como o abscesso peritonsilar, complicações renais e cardíacas, e doenças graves como a fasciíte necrosante estreptocócica. Além disso, há evidências de que as crianças com infecções graves e freqüentes podem-se beneficiar da tonsilectomia. Como resultado, o otorrinolaringologista precisa estar familiarizado com o diagnóstico e tratamento adequado destas infecções, e com a anamnese necessária para determinar se estas crianças são candidatas a uma intervenção cirúrgica.

Patogenia

Os estreptococos são cocos Gram-positivos, catalase negativo, caracterizados por seu crescimento em cadeias longas ou em pares, na cultura. Estes microorganismos são tradicionalmente classificados em 18 grupos designados por letras (grupos de Lancefield), tendo por base o componente de carboidrato antigênico de suas paredes celulares. O *Streptococcus pyogenes* do grupo A (GAS) é isolado da maioria dos pacientes com faringite estreptocócica, sendo que os grupos C, G, e B podem ocasionalmente gerar este transtorno. Diferentemente do GABHS, entretanto, estes outros grupos não estão associados com as seqüelas não supurativas. A subclassificação dos estreptococos é feita com base em sua habilidade de lisar eritrócitos de ovinos ou eqüinos em cultura. As cepas beta-hemolíticas causam hemólise associada a uma zona clara em torno de suas colônias; as cepas alfa-hemolíticas provocam uma hemólise parcial (verde); e, as cepas gama-hemolíticas não causam hemólise.

A faringotonsilite causada pelo GABHS requer a aderência do microorganismo ao epitélio faríngeo e tonsilar, realizada pelas fimbrias que são projeções da parede celular do microorganismo, semelhantes a dedos. Contudo, o *Streptococcus viridans* alfa-hemolítico, que faz parte da flora habitual, pode competir com o GABHS inibindo até um certo grau o estabelecimento da infecção.¹ A predileção do GABHS por acometer a faringe e outros locais particulares do corpo ainda precisa ser explicada.

O primeiro determinante da patogenicidade estreptocócica é uma proteína antigenicamente distinta, conhecida como proteína M, encontrada dentro das fimbrias. Mais de 120 sorotipos M foram identificados por técnicas de seqüenciamento de genes, sendo provável que existam muitos outros que ainda não foram caracterizados.² Numerosos sorotipos circulam simultaneamente dentro de uma população selecionada, na maioria dos casos, sendo que os associados com faringite são diferentes dos associados com impetigo ou pioderma. As cepas que causam faringite em um indivíduo podem causar doença invasiva quando transmitidas a outros indivíduos.³ A proteína M do *Streptococcus pyogenes* permite que o microorganismo resista à fagocitose na ausência do anticorpo tipo específico. No hospedeiro imunocompetente, a síntese de anticorpo específico anti-M e de outros anticorpos, que pertencem principalmente à classe IgG de imunoglobulinas, conferem imunidade de longo prazo para o sorotipo específico da cepa particular em questão. A proteína M está ausente em cepas do GABHS com resistência à penicilina induzida no laboratório, tornando estas cepas mais vulneráveis à fagocitose.⁴ Este achado pode ajudar a explicar porque não foram isolados GABHS naturalmente resistentes à penicilina em mais de 50 anos de uso da penicilina.

As seqüelas da infecção pelo GABHS resultam de mecanismos supurativos, por aqueles mediados por toxina e/ou imunomediados. O microorganismo é capaz de elaborar pelo menos 20 substâncias extracelulares que afetam o tecido do hospedeiro e o leitor interessado poderá encontrar uma discussão mais completa sobre estas substâncias na literatura. Entre as mais importantes estão a estreptolisina O (uma hemolisina lábil ao oxigênio) e a estreptolisina S (uma hemolisina estável ao

oxigênio) que lisam eritrócitos e danificam outras células como as células do miocárdio. A estreptolisina O é antigênica, mas a estreptolisina S não o é. O GABHS também produz toxinas eritrogênicas ou pirogênicas (A, B, e C), cuja atividade é similar a da endotoxina bacterina, sendo responsável pela apresentação clínica da escarlatina. Outros fatores importantes incluem a exotoxina A, que pode estar associada com a síndrome do choque tóxico, e as bacteriocinas, que destroem outros microorganismos Gram-positivos. A disseminação da infecção pode ser facilitada por uma variedade de enzimas elaboradas pelo GABHS, que atacam a fibrina e o ácido hialurônico.

Epidemiologia

A infecção da garganta causada pelo estreptococo é reconhecida como uma doença comum entre crianças e adolescentes. A incidência de faringite pelo GABHS, entretanto, não foi estimada com base em dados populacionais.⁵ St. Sauver et al. estimaram que a incidência de faringite recorrente pelo GABHS (três eventos em 12 meses) em crianças com quatro a 15 anos de idade é de aproximadamente 1%.⁶ A infecção estreptocócica é mais comum em climas mais frios, temperados, com um pico de incidência durante o inverno e a primavera. As crianças com idades entre cinco e 15 anos são as mais comumente acometidas, mas a doença tem sido vista cada vez mais nas crianças menores. Acredita-se que a transmissão do GABHS ocorra pela disseminação de gotículas, e assim um contato interpessoal próximo em escolas, alojamentos militares, alojamentos escolares e famílias com várias crianças parece ser um fator de risco para a doença. O risco de contágio depende provavelmente do tamanho do inóculo e da virulência da cepa infectante. Como resultado, os indivíduos são mais infectantes no início da doença. O período de incubação geralmente é de um a quatro dias, mas os antibióticos rapidamente suprimem a infecção e a maioria dos médicos permite que as crianças voltem à escola 36 a 48 horas após o início da terapêutica antimicrobiana. O papel dos indivíduos colonizados pelo GABHS na disseminação da doença é incerto, ainda que os dados sugiram que os portadores raramente disseminam a doença para os contatos próximos.⁷ Os dados disponíveis não suportam a hipótese de que a doença possa ser transmitida por animais de estimação.⁸

Características clínicas

Os sinais e sintomas da faringotonsilite pelo GABHS variam desde uma dor de garganta leve e mal estar (30 a 50% dos casos) até febre alta, náusea e vômitos, e desidratação (10%).⁹ O quadro clínico tem um início agudo, geralmente caracterizado por febre alta, odinofagia, cefaléia e dor abdominal. A mucosa da faringe e das tonsilas geralmente mostra-se eritematosa e ocasionalmente edemaciada, com exsudatos presentes em 50 a 90% dos casos. A adenopatia cervical também é comum, sendo observada em 30 a 60% dos casos. A maioria dos pacientes melhora espontaneamente em três a cinco dias, a menos que haja a ocorrência secundária de otite média, sinusite ou abscesso peritonsilar. Nenhuma constelação de sinais ou sintomas, contudo, é específica para o GABHS e casos mais leves podem representar doença viral em um indivíduo colonizado pelo GABHS.

Seqüelas

A escarlatina e a síndrome do choque tóxico estreptocócico (TSLs - *Toxic Shock Like Syndrome*) são doenças mediadas por toxina estreptocócica do estreptococo do Grupo A. A STSS e outras doenças invasivas como a fasciíte necrosante são menos comuns, mas têm taxas elevadas de mortalidade e morbidade.

As seqüelas auto-imunes após a infecção pelo GAS são a febre reumática (FR) aguda e a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda (APSGN). O risco de FR após a infecção faríngea pelo GABHS é de aproximadamente 0,3% em situações endêmicas e 3% sob circunstâncias epidêmicas.⁹ Um único episódio de FR pode representar um risco alto de recorrência naqueles pacientes, após episódios adicionais de faringite pelo GABHS. Como seqüela, a glomerulonefrite aguda ocorre em 10 a 15% dos infectados por cepas nefritogênicas.⁹ Geralmente há um período de latência de uma a três semanas nos pacientes que desenvolvem estas seqüelas. O transtorno neuropsiquiátrico auto-imune pediátrico associado à infecção pelo estreptococo do grupo A (PANDAS) tem sido reconhecido como uma doença imunomediada associada à infecção pelo GABHS, similar à coreia de Sydenham. Em um estudo prospectivo identificando crianças com PANDAS, a apresentação mais comum foi o início abrupto de comportamentos de transtorno obsessivo-compulsivo, incluindo lavagem de mãos, preocupação com microorganismos e urgência ou frequência urinária diurna na ausência de infecção.¹⁰ Estes comportamentos foram resolvidos com o tratamento da faringite GABHS coexistente. A recidiva de comportamentos obsessivos-compulsivos foi observada em 50% dos pacientes reinfectados pelo GABHS e resolvida com o tratamento antibiótico. O distúrbio foi recentemente revisado na literatura otorrinolaringológica.^{11,12}

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da faringite estreptocócica tem sido uma prioridade no tratamento da doença, principalmente devido ao risco de seqüelas renais e cardíacas. Numerosos autores estudaram o valor preditivo de diversas combinações de sinais e sintomas, em um esforço para diferenciar a faringite estreptocócica da não estreptocócica, mas nenhuma delas tem-se mostrado particularmente confiável. Reunidos, estes estudos mostram uma taxa de falsos negativos de cerca de 50% e uma taxa de falsos positivos de 75%.¹³ A associação de adenopatia, febre e exsudato faríngeo têm o maior valor preditivo para uma cultura positiva e uma elevação no título de anti-estreptolisina O (ASLO). A ausência destes achados na presença de tosse, rinorréia, rouquidão ou conjuntivite, prevê de forma confiável uma cultura negativa ou uma cultura positiva sem elevação da ASLO.¹³

Ainda que a relação custo-benefício da cultura de material da garganta tenha sido questionada,¹⁴ a maioria dos clínicos ainda defende este procedimento como o padrão ouro para determinar o tratamento apropriado para o GABHS. É preciso usar um *swab* nas tonsilas, criptas tonsilares ou parede posterior da faringe para uma precisão maior. O material obtido com o *swab* faríngeo é colocado em uma placa contendo agar com 5% de sangue de ovino e um disco de bacitracina. A inibição do crescimento bacteriano tem aproximadamente 95% de precisão na identificação do GABHS. As culturas de crianças infectadas geralmente demonstram um crescimento mais intenso do que as de pacientes que estão colonizados,

mas este critério é pouco confiável para se diferenciar os dois grupos.¹⁵ A decisão de se iniciar o tratamento, na dependência dos resultados da cultura, ou de adiar o tratamento até que os resultados estejam disponíveis continua controversa, ainda que alguns estudos sugiram que o tratamento precoce acelera a resposta clínica positiva aos antibióticos.¹⁶ Em meados da década de 80, os testes para a detecção do carboidrato grupo-específico ficaram disponíveis. Estes testes, que incluíam imunoensaios enzimáticos, testes de aglutinação do látex e imunoensaios ópticos, simplificaram a decisão de tratar no momento da visita ao consultório, e eliminaram a necessidade de comunicação adicional após a consulta. Ainda que a maioria dos pesquisadores relate uma especificidade superior a 90% para estes testes, dados recentes sugerem que a taxa de falsos positivos pode chegar a 15%.¹⁷ Além disso, sua sensibilidade geralmente fica entre 60 e 90%, dependendo do ambiente clínico (isto é, estudos clínicos altamente organizados versus laboratórios clínicos de hospital) e varia com o espectro da doença (uma suspeita clínica maior correlaciona-se com maior sensibilidade).¹⁸ Como resultado, muitos clínicos defendem a realização da cultura do material da faringe para crianças com suspeita de doença estreptocócica e testes rápidos para estreptococos com resultado negativo. A rápida detecção de antígeno tem um custo menor que a cultura de material da faringe. Deve ser observado que os testes rápidos para antígeno estreptocócico foram desenvolvidos para uso no diagnóstico de faringotonsilite pelo GABHS*.

Os testes de acompanhamento são importantes para o otorrinolaringologista que trata as infecções recorrentes, uma vez que irão ajudar a diferenciar o portador assintomático de um indivíduo infectado. Estes testes de acompanhamento também devem ser realizados em todos os pacientes com um histórico de FR, e considerados durante surtos de faringite estreptocócica associada ao estreptococo beta-hemolítico do grupo A em comunidades fechadas.

Os testes sorológicos são úteis para determinar se ocorreu uma infecção estreptocócica aguda verdadeira, mas não são igualmente úteis para o diagnóstico no início da doença. Uma elevação nos títulos ASLO geralmente pode ser demonstrada uma semana após a infecção, com pico entre três e seis semanas. O declínio subsequente ocorre usualmente dentro de seis a oito semanas, mas é menos confiável e pode ocorrer apenas depois de meses, e por isso uma elevação persistente no título ASLO não indica necessariamente a presença de doença clínica. Um teste positivo é definido como um aumento de duas vezes nos títulos entre o soro agudo e o do convalescente ou qualquer valor isolado acima de 333 unidades Todd em crianças. A resposta ao tratamento não prevê uma elevação no título de anticorpos.¹³ Os resultados devem ser interpretados com cuidado, uma vez que **a ASLO também é elaborada pelos estreptococos dos grupos C e G, os títulos ASLO variam com a idade, e alguns antibióticos interferem com a resposta da ASLO.**¹⁹ Os testes para detectar anti-DNAse B e outros anticorpos extracelulares podem ser úteis em pacientes com suspeita de sequelas de infecção por GABHS, que não apresentam uma elevação na ASLO ¹⁹.

* Existe um kit comercial - QuickVue +Strep A Teste ® (Quidel Corporation, San Diego, California, USA) www.quidel.com. No Brasil a Quidel é representada pela Bio Mériex do Brasil

O estado de portador

É crítico que o otorrinolaringologista frente a um paciente com histórico de infecção estreptocócica recorrente entenda as implicações de ser um portador são dos estreptococos. Os pacientes que foram expostos ao GABHS podem continuar sendo portadores do microorganismo de forma assintomática, mesmo depois de uma terapêutica antimicrobiana adequada. São considerados portadores os indivíduos que apresentam uma cultura positiva para o microorganismo, mas não têm um aumento no título da ASLO na fase de convalescença. Esta condição não está associada com algum subtipo do microorganismo em particular ou alguma condição específica da faringe. A literatura relata taxas de indivíduos portadores entre três a 40%, dependendo da população estudada²⁰ e da época do ano. Contudo, este número pode ter sido subestimado devido ao uso de antibióticos, interferindo com a elevação no título da ASLO. James et al. demonstraram a infecção em familiares de portadores em apenas 9%, e apenas 40% dos infectados desenvolveram a doença clínica.²¹ Assim sendo, apenas 3,5% dos portadores produzem a doença clínica em suas famílias.

Não se sabe se os portadores têm um risco maior de faringite recorrente. A taxa alta de portadores de estreptococos complica a diferenciação entre a faringite bacteriana e a viral no paciente com dor de garganta e uma cultura positiva. Atualmente, a Academia Americana de Pediatria e a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas recomendam que os testes para o GABHS não sejam realizados em crianças com conjuntivite, tosse, rouquidão, coriza, diarreia, úlceras orais ou outras manifestações clínicas altamente sugestivas de infecção viral.^{22,23} Uma abordagem similar foi recentemente sugerida para adultos com suspeita de infecção pelo GABHS, exigindo a presença de dois “Critérios Centor” (história de febre, ausência de tosse, linfonodos cervicais anteriores com aumento de volume/sensíveis, exsudato tonsilar) antes de pensar em realizar o teste para o GABHS.²⁴ Quando a infecção pelo GABHS precisa ser diferenciada da doença não estreptocócica em um portador, deve ser considerado o título de ASLO no convalescente.

O tratamento é desejável, nas situações abaixo, para o portador assintomático:

- em famílias com histórico de febre reumática;
- com histórico de glomerulonefrite aguda;
- em famílias em que ocorre a disseminação "pingue-pongue" da doença;
- em escolas com epidemia de GABHS;
- que manipula alimentos;
- que trabalha em hospital.

Foi demonstrado que o uso de outros antibióticos, especialmente a clindamicina e a rifampicina, tem alguma eficácia nestes casos. Em casos refratários, a tonsilectomia deverá ser considerada.

Tratamento

Terapêutica medicamentosa

A necessidade de investigar e tratar a faringite pelo GABHS tem sido muito debatida na literatura, uma vez que a maioria das infecções das vias respiratórias superiores pelo GABHS resolve-se entre três a cinco dias sem tratamento, e o risco de FR é bastante baixo, exceto entre a população mais carente.^{25,26} Os estudos, entretanto, sugerem que a terapêutica antimicrobiana previne as seqüelas supurativas e não supurativas, incluindo a FR, e pode também acelerar a melhora clínica.^{16,27,28}

Alguns clínicos acreditam que o grau de melhora pode ser subestimado, uma vez que poucos estudos foram conduzidos em crianças com faringite e cultura positiva para o GABHS ou com sintomas graves, grupo este em que os benefícios do tratamento com antibióticos poderiam ser maiores.^{27,29,30} Um estudo clínico recente também encontrou uma taxa alta de abscessos peritonsilares em crianças tratadas com placebo, sugerindo que a falha no tratamento de infecção pelo GABHS pode resultar em um aumento nas complicações supurativas.²⁹

Por isso, o tratamento está indicado na maioria dos pacientes com testes rápidos positivos para o antígeno do grupo A. Quando o teste for negativo, é uma prática aceitável tratar durante alguns dias enquanto as culturas de material de faringe estiverem sendo realizadas, desde que o tratamento seja interrompido no caso das culturas finais também serem negativas. Quando o teste não estiver disponível, há uma sugestão de que a presença dos quatro “Critérios Centor” seja considerada como uma indicação para o início da terapêutica²⁴. Considerando-se a baixa sensibilidade do teste rápido, uma decisão de não iniciar o tratamento com o teste negativo pode não ser a melhor escolha.

Nas diretrizes clínicas, a penicilina é o antibiótico de primeira linha mais comumente recomendado para a faringite pelo GABHS.^{22,23} A penicilina tem um longo histórico de eficácia e segurança no tratamento de faringite pelo GABHS e proteção contra a FR, e não foi identificada nenhuma cepa resistente *in vitro* à penicilina. Além disso, a meta-análise realizada em 1993 não encontrou nenhum aumento na taxa de falha bacteriológica com penicilina nos últimos 40 anos.³¹ A penicilina G benzatina de longa ação ainda é considerada pela Associação Americana de Cardiologia como o tratamento primário para a faringite pelo GABHS, sendo que o tratamento durante 10 dias com penicilina oral é o esquema terapêutico mais amplamente prescrito. Duas doses diárias por via oral têm resultados similares aos obtidos com quatro doses por dia³². Também foi demonstrado que a amoxicilina administrada uma vez ao dia, durante 10 dias, tem eficácia bacteriológica similar à da penicilina oral administrada três vezes por dia durante 10 dias.³³ Os esquemas de duração mais curta estão associados com recidiva bacteriológica e são menos eficientes na prevenção da FR.

Durante os anos 1980, diversos autores relataram uma diminuição nas taxas de controle bacteriológico, atribuída principalmente aos efeitos do inóculo e a uma maior tolerância à penicilina. As recidivas e a persistência de culturas positivas não foram associadas a sintomas significativos ou a seqüelas supurativas ou não supurativas, mas o objetivo de erradicação para prevenir a FR não foi alcançado. Em um estudo, 35% de 284 pacientes tratados com penicilina V oral e 37% de

271 pacientes tratados com penicilina G benzatina foram falhas bacteriológicas de tratamento.³⁴ Outros estudos sugerem uma taxa de erradicação 20% a 25% mais alta com o uso de agentes com espectro mais amplo, como cefalosporinas³⁵ e azitromicina,³⁶ em comparação com a penicilina. Uma meta-análise recente sugeriu uma probabilidade maior de falha bacteriológica e clínica em pacientes adultos com o GABHS tratado com penicilina oral em comparação com as cefalosporinas orais³⁷, ainda que se discuta que tenham sido incluídos estudos de baixa qualidade e que os resultados possam estar distorcidos já que o estado de portador do GABHS é erradicado de forma mais efetiva pelas cefalosporinas do que pela penicilina.^{38,39} Estes dados, entretanto, sustentam a consideração de uma revisão dos esquemas de dose ou antimicrobianos alternativos no tratamento do GABHS. Ainda que as cefalosporinas e os macrolídeos sejam ativos contra o GABHS e que seu uso como tratamento de faringite pelo GABHS seja considerado como uma alternativa aceitável para a penicilina, sua capacidade de prevenir a FR ainda não foi comprovada.

Os macrolídeos têm sido tradicionalmente os fármacos de escolha para pacientes com alergia à penicilina. Entretanto, a prevalência crescente do GABHS resistentes aos macrolídeos em todo o mundo está mudando este paradigma. Entre as culturas de faringe de crianças em idade escolar de Pittsburgh, foi encontrado um clone do GABHS resistente a macrolídeos (eritromicina) em 48% delas⁴⁰. Como descrito em outros estudos, a taxa de resistência inesperadamente elevada estava associada à prescrição local de antibióticos macrolídeos durante o mesmo período. Usada como terapêutica com cinco dias de duração por muitos médicos para pacientes dos quais se espera baixa adesão ao tratamento, a azitromicina pode estar igualmente associada com a resistência crescente.

A maioria dos pacientes com culturas positivas após o tratamento são portadores do GABHS, e não precisam ser novamente tratados, caso seus sintomas tiverem sido resolvidos. Outras explicações para as falhas microbiológicas não foram convincentemente demonstradas, e incluem a presença de microorganismos produtores de beta-lactamase no trato respiratório, a presença do GABHS tolerante à penicilina e também a produção de substâncias inibitórias pelos microorganismos no trato respiratório superior, que promovem a persistência do GABHS.^{41,42} Para pacientes em que o *clearance* bacteriológico completo é desejável, como aqueles que têm um familiar com um histórico de FR, um esquema com clindamicina ou um segundo esquema de penicilina combinada com rifampicina pode aumentar a taxa de sucesso terapêutico em pacientes com sintomas recorrentes. A sorotipagem pode ajudar a diferenciar a persistência bacteriana da recorrência. Não há dados disponíveis com relação ao uso profilático de antibióticos, e a tonsilectomia poderá ser mais vantajosa nestes casos.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante a terapêutica antimicrobiana com relação à ingestão de líquidos, controle da dor e complicações supurativas iminentes, como o abscesso peritonsilar. As crianças pequenas podem ficar desidratadas rapidamente, exigindo hospitalização para a administração intravenosa de fluidos. Os esteróides são eficazes no alívio dos sintomas de dor de garganta.⁴³

Tratamento cirúrgico

Há décadas a remoção das tonsilas como prevenção de infecção tem sido um conceito popular. Ainda que numerosos ensaios clínicos desde o início do século XX tenham sugerido a eficácia da tonsilectomia na redução da infecção faríngea recorrente, a maioria deles tinha uma validade questionável devido à seleção não aleatória dos indivíduos operados, e a dependência dos pais para a coleta de dados após a cirurgia, bem como uma análise estatística inadequada. Uma série de estudos feitos por Paradise et al. na Universidade de Pittsburgh nas décadas de 1970 e 1980 procurou evitar estes problemas metodológicos.

Os dois primeiros ensaios foram estudos paralelos com desenho idêntico, exceto pelo tratamento cirúrgico ou não cirúrgico, que em um estudo foi aleatório e no outro foi de acordo com a preferência dos pais.⁴⁴ A infecção da faringe foi definida de forma a incluir uma das seguintes características: temperatura acima de 38,3°C, adenopatia cervical com dor ou linfonodos com mais de 2 cm, exsudato tonsilar ou culturas positivas para o GABHS. Não foi feita nenhuma outra tentativa para determinar a causa da infecção. Os pacientes eram incluídos no estudo desde que tivessem uma documentação médica de sete episódios em um ano, cinco episódios por ano durante dois anos, ou três episódios por ano durante três anos.

Noventa e um pacientes completaram o estudo randomizado e 96 o estudo não randomizado. Os pacientes tonsilectomizados no estudo randomizado tinham 1,85, 1,05 e 0,43 menos episódios de infecção de laringe do que os pacientes-controle em cada um dos três primeiros anos após a cirurgia. Os pacientes do estudo paralelo não randomizado tiveram 1,32, 1,32, e 1,58 menos episódios, sendo estas diferenças estatisticamente significativas nos dois primeiros anos. Nos dois estudos, entretanto, a maioria dos pacientes do grupo não tonsilectomizado foi incluída no estudo com base em três episódios por ano, e a maioria dos pacientes do grupo tonsilectomizado estavam nos grupos com cinco ou sete episódios por ano. Assim sendo, é difícil concluir que a menor frequência de infecção após a cirurgia no grupo tonsilectomia seja devida à intervenção cirúrgica e não à melhora espontânea dos pacientes acometidos por um período mais curto. Além disso, episódios moderados e graves foram raros mesmo nos grupos controle, e não houve diferença estatística no total de dias com dor de garganta entre o grupo cirúrgico e o não cirúrgico. Por outro lado, os efeitos da tonsilectomia podem ter sido subestimados devido à transferência dos pacientes gravemente acometidos do grupo não cirúrgico para o grupo cirúrgico.

Com base nestes estudos, a tonsilectomia pode oferecer uma pequena vantagem no tratamento de crianças em que foi bem documentado um padrão de faringotonsilite recorrente. Os próprios autores afirmam, entretanto, que uma decisão de realizar ou não a tonsilectomia deve considerar os riscos, as preferências e a ansiedade dos pais e da criança, faltas escolares devido à doença, acessibilidade aos serviços de saúde, custo e disponibilidade de instalações cirúrgicas.

Em um estudo posterior, Paradise et al. relatam os resultados de dois estudos em que os critérios de inclusão dos dois primeiros estudos tornaram-se menos rigorosos.⁴⁵ Os pacientes incluídos no estudo tinham uma frequência de infecção menor ou episódios menos graves, ou não tinham a documentação de episódios

anteriores, exigida pelo primeiro estudo. Estes pacientes foram agrupados e depois avaliados quanto à indicação de adenoidectomia. Aqueles que não tinham esta indicação (N = 177) foram designados para o primeiro estudo e randomizados para tonsilectomia, adenotonsilectomia ou nenhuma cirurgia. Os pacientes com indicações para adenoidectomia (N = 151) foram incluídos no segundo estudo e submetidos à adenotonsilectomia ou nenhuma cirurgia. Nos dois estudos houve uma queda na frequência de infecção no grupo cirúrgico e não cirúrgico, ainda que esta diminuição fosse somente um pouco maior (aproximadamente um episódio por ano) nos grupos cirúrgicos. Os pacientes-controle dos dois estudos, entretanto, desenvolveram novamente bem menos do que um episódio por ano de faringite moderada ou grave. Ainda que os dados não sejam muito diferentes dos dados da publicação inicial, os autores concluíram neste estudo que os pequenos benefícios potenciais da cirurgia não justificavam o risco e a despesa associados. Além disso, realizar adenoidectomia juntamente com a tonsilectomia não resultou em nenhuma vantagem adicional no controle das infecções de garganta quando comparada com a tonsilectomia isoladamente.

Em um trabalho mais recente, Orvidas et al. conduziram um estudo retrospectivo de coorte de 290 crianças com idades entre quatro e <16 anos diagnosticadas com três ou mais episódios de faringite pelo GABHS em um período de 12 meses.⁴⁶ Seus resultados sugerem que as crianças não submetidas à tonsilectomia tinham 3,1 vezes maior probabilidade de desenvolver uma infecção subsequente pelo GABHS durante o acompanhamento, em relação às crianças submetidas à tonsilectomia. As crianças não tonsilectomizadas também desenvolveram a infecção faríngea pelo GABHS mais cedo (mediana 0,6 versus 1,1 ano) do que aquelas tonsilectomizadas. Considerando a natureza retrospectiva do estudo, entretanto, os autores não puderam estabelecer que as crianças incluídas no estudo fossem indivíduos infectados mais do que indivíduos portadores, ou que os eventos subsequentes representavam uma infecção verdadeira. Isto é particularmente importante uma vez que a medida do desfecho foi um único episódio de faringite pelo GABHS.

Outro estudo menor, comparando infecções pelo GABHS em 36 adultos tonsilectomizados com 34 em uma lista de espera para a tonsilectomia durante um período de 90 dias verificou que a faringite estreptocócica tinha recidivado em 24% dos indivíduos do grupo controle e 3% no grupo tonsilectomia.⁴⁷ O número necessário de tonsilectomias para prevenir uma recorrência foi cinco, e o número de dias com dor de garganta e febre foi significativamente menor no grupo submetido a tonsilectomia do que no grupo controle. Mais uma vez, os critérios diagnósticos não foram especificados.

Atualmente não há estudos clínicos para apoiar ou refutar a eficácia da tonsilectomia para os portadores de estreptococos com ou sem dor de garganta crônica.

Referências bibliográficas

1. Fujimori I, Kikushima K, Hisamatsu K, et al. Interaction between oral alpha streptococci and group A streptococci in patients with tonsillitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:571-574.

2. Facklam RF, Martin DR, Lovgren M, et al. Extension of the Lancefield classification for group A streptococci by addition of 22 new M protein gene sequence types from clinical isolates: emm103 to emm124. *Clin Infect Dis* 2002;34:28–38.
3. Haukness HA, Tanz RR, Thomson RB Jr., et al. The heterogeneity of endemic community pediatric group A streptococcal pharyngeal isolates and their relationship to invasive isolates. *J Infect Dis* 2002;185:915–920.
4. Gerber MA. Antibiotic resistance: relationship to persistence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *Pediatrics* 1996;97:971–975.
5. Markowitz M. Changing epidemiology of group A streptococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:557–560.
6. St Sauver JL, Weaver AL, Orvidas LJ, et al. Population-based prevalence of repeated group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis episodes. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1172-1176.
7. Kaplan EL. The group A streptococcal upper respiratory tract carrier state: an enigma. *J Pediatr* 1980;97:337–345.
8. Wilson KS, Maroney SA, Gander RM. The family pet as an unlikely source of group A beta-hemolytic streptococcal infection in humans. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:372–375.
9. Kaplan EL, Gerber MA. Group A, group C, and group G beta-hemolytic streptococcal infections. In *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 4th edition. Edited by Feigin RD, Cherry JD. Philadelphia: WB Saunders; 1998:1076–1088.
10. Murphy ML, Pichichero ME. Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:356–361.
11. Orvidas LJ, Slattery MJ. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders and streptococcal infections: role of the otolaryngologist. *Laryngoscope* 2001;111:1515–1519.
12. Heubi C, Shott SR. PANDAS: pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections--an uncommon, but important indication for tonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:837-40.
13. Kline JA, Runge JW. Streptococcal pharyngitis: a review of pathophysiology, diagnosis, and management. *J Emerg Med* 1994;12:665–680.
14. Tompkins RK, Burnes DC, Cable WE. An analysis of the cost-effectiveness of pharyngitis management and acute rheumatic fever prevention. *Ann Intern Med* 1977; 86:481–492.
15. Gerber MA. Diagnosis of pharyngitis: methodology of throat cultures. In: Shulman ST, editor. *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger;1984:61– 72.
16. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK, et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985;106:870–875.

17. Johnson DR, Kaplan EL. False-positive rapid antigen detection test results: reduced specificity in the absence of group A streptococci in the upper respiratory tract. *J Infect Dis* 2001;183:1135–1137.
18. DiMatteo LA, Lowenstein SR, Brimhall B, et al. The relationship between the clinical features of pharyngitis and the sensitivity of a rapid antigen test: evidence of spectrum bias. *Ann Emerg Med* 2001;38:648–652.
19. Shet A, Kaplan EL. Clinical use and interpretation of group A streptococcal antibody tests: a practical approach for the pediatrician or primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:420–430.
20. Pichichero ME, Marsocci SM, Murphy ML, et al. Incidence of streptococcal carriers in private pediatric practice. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:624–628.
21. James WE, Badger GF, Dingle JH. A study of illnesses in a group of Cleveland families, XIX: The epidemiology of the acquisition of group A streptococci and of associated illness. *N Engl J Med* 1960;262:687–694.
22. American Academy of Pediatrics: Group A streptococcal infections. In 2009 Redbook—Report of the Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Edited by Pickering LK. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics;2009:616–628.
23. Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM Jr., et al. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: a practice guideline. *Clin Infect Dis* 1997;25:574–583.
24. Cooper RJ, Hoffman JR, Bartlett JG, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute pharyngitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001;134:509–517.
25. Del Mar C. Managing sore throat: a literature review. I. Making the diagnosis. *Med J Aust.* 1992;156:572–575.
26. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (4): CD000023.
27. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB, et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:635–643.
28. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985;253:1271–1274.
29. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA, et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003;327: 1324.
30. Danchin MH, Curtis N, Nolan TM, et al. Treatment of sore throat in light of the Cochrane verdict: is the jury still out? *Med J Aust* 2002;177:512–515.
31. Markowitz M, Gerber MA, Kaplan EL. Treatment of streptococcal pharyngotonsillitis: reports of penicillin's demise are premature. *J Pediatr* 1993;123:679–685.
32. Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, et al. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1985;139:1145–1148.

33. Feder HM Jr., Gerber MA, Randolph MF, et al. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 1999;103:47–51.
34. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001;108:1180–1186.
35. Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillins in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. *Pediatr Infect Dis J.* 1991;10:275–281.
36. Still J. Management of pediatric patients with group A beta-hemolytic *Streptococcus* pharyngitis: treatment options. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:S57–S61.
37. Casey JR, Pichichero ME. Meta-analysis of cephalosporins versus penicillin for treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in adults. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1526–1534.
38. Shulman ST, Tanz RR, Kabat W et al. Group A streptococcal pharyngitis serotype surveillance in North America, 2000–2002. *Clin Infect Dis* 2004;39:325–332.
39. Bisno AL. Are cephalosporins superior to penicillin for treatment of acute streptococcal pharyngitis? *Clin Infect Dis.* 2004;38:1535–1557.
40. Martin JM, Green ML, Barbadora KA, et al. Erythromycin-resistant group A streptococci in children in Pittsburgh. *N Engl J Med* 2002;346:1200–1206.
41. Gerber MA, Tanz RR, Kabat W, et al. Potential mechanisms for failure to eradicate group A streptococci from the pharynx. *Pediatrics* 1999;104:911–917.
42. Brook I. Failure of penicillin to eradicate group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis: causes and management. *J Otolaryngol* 2001;30:324–329.
43. Hayward G, Thompson M, Heneghan C, et al. Corticosteroids for pain relief in sore throat: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009 Aug 6;339:b2976.
44. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ, et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. *N Engl J Med* 1984;310:674–683.
45. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK, et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. *Pediatrics* 2002;110:7–15.
46. Orvidas LJ, St. Sauver JL, Weaver AL. Efficacy of tonsillectomy in treatment of recurrent Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Laryngoscope.* 2006;116:1946–1950.
47. Alho OP, Koivunen P, Penna T, et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007 May 5;334(7600):939.