

Streptococcus pyogenes do Grupo A e Faringotonsilite Aguda

Débora Morais Cardoso e Alfredo Elias Gilio

A faringotonsilite aguda é definida como a infecção da faringe e/ou tonsilas. É uma patologia muito comum entre crianças e adolescentes ¹⁻⁴. Em todo o mundo, é responsável por 5-20% das consultas anuais, em serviços de emergência ou ambulatoriais de pediatria ^{1-3,5,6}. Os vírus são a causa mais comum da faringotonsilite aguda. Vírus respiratórios, tais como adenovírus, influenza, parainfluenza, rinovírus e vírus sincicial respiratório, frequentemente causam faringotonsilite aguda. Outros agentes etiológicos virais incluem os vírus coxsackie, echo e herpes simples. O vírus Epstein-Barr é uma causa frequente de faringotonsilite aguda, muitas vezes, acompanhada de outras características clínicas da mononucleose infecciosa (linfadenopatia generalizada e esplenomegalia). As infecções sistêmicas pelo citomegalovírus, vírus da rubéola, vírus do sarampo podem ser associadas à faringotonsilite aguda. O metapneumovírus e o bocavírus podem causar infecção do trato respiratório inferior em crianças, mas a forma como estão relacionados à faringotonsilite, ainda permanece desconhecida ^{3,7-10}.

O *Streptococcus pyogenes* do Grupo A também conhecido como Estreptococo beta-hemolítico do Grupo A (EBHGA) é a causa mais comum de faringotonsilite bacteriana, sendo responsável por 15 a 30% dos casos em crianças e adolescentes ^{1-3,6-8,10-16}. Outras bactérias também podem provocar faringotonsilite aguda. O *Arcanobacterium haemolyticum* é uma causa rara de faringotonsilite aguda que pode estar associada a um exantema pruriginoso semelhante ao observado na escarlatina, particularmente em adolescentes e adultos jovens. A *Neisseria gonorrhoeae* pode, ocasionalmente, causar faringotonsilite aguda em pessoas sexualmente ativas, e a infecção por outras bactérias, como a *Francisella tularensis* e *Yersinia enterocolitica*, ainda que sejam raras, podem ocorrer. Outros agentes patogênicos, tais como, a *Chlamydia pneumoniae* (1%) e o *Mycoplasma pneumoniae* (1%) podem provocar faringotonsilite em adolescentes. Outras causas bacterianas são o Estreptococo beta-hemolítico do Grupo C (EBHGC) e do Grupo G (EBHGG), responsáveis por 5% do total de casos, especialmente, em adolescentes e adultos. A infecção é semelhante, mas não leva às complicações relacionadas ao EBHGA. Além da faringotonsilite endêmica, o EBHGC pode provocar faringites epidêmicas relacionadas à ingestão de produtos contaminados, tais como o leite de vaca não pasteurizado. Surto de infecções causadas pelo EBHGC, entre familiares e escolares, também têm sido descritos. A febre reumática aguda não é descrita como uma complicação secundária às infecções causadas por EBHGC ou EBHGG. Alguns estudos têm estabelecido uma relação

entre a glomerulonefrite aguda e a faringotonsilite causada pelo EBHGG; entretanto, essa relação causal ainda não foi comprovada. A glomerulonefrite aguda como complicação da faringotonsilite causada pelo EBHGC é extremamente incomum. Atualmente, não há evidência clínica da necessidade de se introduzir antibiótico para o tratamento de faringotonsilites causadas pelo EBHGC ou EBHGG, exceto pela possibilidade de se reduzir o tempo de doença e, portanto, o impacto clínico dessa patologia. Estudos recentes documentaram o isolamento do *Fusobacterium necrophorum* em esfregaços da secreção coletada da garganta de adolescentes e adultos jovens com faringite não-estreptocócica. Alguns estudos também sugerem o *F. necrophorum* como responsável por casos de faringotonsilite recorrente ou persistente, com ou sem bacteremia ou síndrome de Lemierre. É o agente causador da maioria dos casos de síndrome de Lemierre, complicação rara, potencialmente fatal. Trata-se de uma tromboflebite séptica da veia jugular interna que pode cursar com a presença êmbolos sépticos que migram para pulmões. Mas, no momento, a evidência do *F. necrophorum* como patógeno primário da faringotonsilite aguda em adolescentes e adultos jovens é apenas sugestivo. Mais estudos são necessários para se determinar seu papel na doença, bem como a necessidade e a eficácia da terapia com antibióticos ^{3,10,7,17}.

Estreptococo beta-hemolítico do Grupo A (EBHGA)

O Estreptococo beta-hemolítico do grupo A (EBHGA) é um importante agente patogênico bacteriano, gram-positivo, e extracelular. A definição desses patógenos foi descrita por Lancefield que propôs a classificação dos estreptococos beta-hemolíticos de acordo com o carboidrato da membrana do patógeno. O EBHGA apresenta em sua membrana o carboidrato N-acetil-glucosamina (carboidrato A) ligado a um polímero de ramnose. O EBHGA, assim como outros patógenos, apresenta mecanismos de virulência complexos para evitar as defesas do hospedeiro ¹⁸.

O mais importante fator de virulência do EBHGA é a proteína M, uma adesina localizada na superfície bacteriana ¹⁹. Além de permitir a adesão do patógeno às células, a proteína M dita a identidade antigênica da bactéria. O EBHGA, é identificado de acordo com o sorotipo da proteína M. Atualmente, mais de 80 sorotipos distintos de proteína M foram identificados ¹⁸. A sorotipagem do EBHGA através da identificação da proteína M, tem sido utilizada como padrão-ouro para a vigilância epidemiológica das infecções causadas por este patógeno ^{19,20}. Além disso, nos últimos anos, tem-se utilizado a determinação do patógeno de acordo com a identificação do sequenciamento do gene que codifica a proteína M (*emm type*) ²⁰.

Esta variabilidade antigênica do EBHGA é a principal justificativa para esse patógeno ser o responsável por uma ampla variedade de patologias, de faringite leve, impetigo a infecções graves, tais como fascíte necrosante e síndrome do choque tóxico estreptocócico (**Quadro 1**). Além disso, infecções de repetição pelo EBHGA podem provocar doenças auto-ímmunes, incluindo glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica, febre reumática aguda, e doença cardíaca reumática. Combinadas, essas doenças são responsáveis por mais de meio milhão de mortes ao ano, em todo o mundo ²¹.

Quadro 1. Apresentação clínica e epidemiológica das principais doenças causadas pelo EBHGA²¹

DOENÇA	INCIDÊNCIA GLOBAL ESTIMADA	PROTEÍNA M ASSOCIADA
SUPERFICIAL		
Faringotonsilite	>600 milhões/ano	1, 3, 5, 6, 12, 14, 17, 19, 24
Impetigo	111 milhões/ano	33, 41, 42, 52, 53, 70
SEQUELAS		
Febre Reumática	471.000/ano	1, 3, 5, 6, 11, 12, 14, 17, 18, 19, 24, 27, 29, 30, 32, 41
Doença Reumática do Coração	15.6 milhões–19.6 milhões	
Glomerulonefrite Difusa Aguda	470.000/ano	1, 4, 12, 49, 55, 57, 60
DOENÇA INVASIVA		
Bacteremia	660.000 casos e 160.000 mortes/ano (todas as doenças invasivas)	28
Fasceite Necrotizante		1,3,8,28
Síndrome do Choque Tóxico Estreptocócico		1,3

Faringotonsilite

A faringotonsilite causada pelo EBHGA, habitualmente, trata-se de uma infecção benigna e auto-limitada. Entretanto, apesar dessa evolução, o EBHGA merece destaque entre as causas bacterianas de faringotonsilite por se tratar do único agente etiológico com indicação de tratamento¹³. A antibioticoterapia precoce está indicada para minimizar a duração dos sintomas, diminuir a incidência de complicações supurativas, e diminuir a propagação do patógeno, bem como, promover sua erradicação. Além disso, a introdução de antibioticoterapia até 9 dias após o início dos sintomas, para o tratamento da faringotonsilite pelo EBHGA, reduz significativamente o risco de desenvolvimento de febre reumática aguda¹¹.

Apenas pelos sinais e sintomas clínicos é difícil diferenciar os quadros virais dos bacterianos^{3,4,23-25,32,40}. A faringotonsilite causada pelo EBHGA tem um pico de incidência entre as crianças em idade escolar, acima de 5 anos, sendo incomum nos menores de 3 anos^{3,10} e muito rara em menores de 2 anos²³. A maioria dos autores descreve a faringotonsilite estreptocócica como mais frequente no inverno ou início da primavera^{3,8,10,24,25}. Classicamente, os achados clínicos sugestivos de doença bacteriana: 1) febre, odinofagia de início súbito, cefaléia, vômitos e dor abdominal; 2) hiperemia, hipertrofia e exsudato purulento em tonsilas; 3) adenopatia cervical anterior dolorosa; 4) petéquias em palato; 5) ausência de sinais e sintomas sugestivos de infecções de vias aéreas superiores (IVAS), como tosse, coriza, lacrimejamento ocular, obstrução de vias aéreas superiores^{10,22,26}. Entretanto, os dados clínicos e epidemiológicos não são específicos ou sensíveis para o diagnóstico de faringotonsilite causada pelo EBHGA. Dessa forma, desde a década de 70, vários autores em diversos países têm tentado estabelecer um escore clínico com especificidade e sensibilidade altas para a detecção de faringotonsilite estreptocócica, porém sem sucesso.

Em 1981, Centor *et al.*²⁷ propuseram um modelo clínico para determinar a probabilidade da infecção estreptocócica ocorrer em pacientes adultos em unidade de emergência, e com dor de garganta e história de febre. O modelo consistiu na avaliação de quatro variáveis clínicas: exsudato tonsilar, linfadenopatia cervical dolorosa, febre e ausência de tosse. Ao longo dos anos, diversos autores adotaram sistemas de pontuação como o critério de escolha para o diagnóstico e o tratamento da faringotonsilite aguda. Os critérios de Centor *et al.* (1981) passaram a ser modificados e utilizados como base para a definição de novos escores clínicos para o diagnóstico da faringotonsilite, especialmente na faixa etária pediátrica. Entretanto, os escores descritos apresentam variação de sensibilidade de 12 a 93% e especificidade de 30 a 93%^{13,14,24,28-31,33}. Assim, em função dessa dificuldade em se determinar o diagnóstico etiológico confiável, comitês norte-americanos, como o Comitê de Febre Reumática, Endocardite e Doença de Kawasaki da Associação Americana de Cardiologia, a Academia Americana de Pediatria, a Sociedade Americana de Pediatria, comitês de especialistas europeus, na França, Espanha, Portugal, Itália e Finlândia, e mais recentemente, a Sociedade Brasileira de Pediatria recomendam que o diagnóstico de faringotonsilite estreptocócica do grupo A, em pacientes com suspeita clínica e epidemiológica, seja estabelecido através do uso de técnicas microbiológicas^{2,3,23,26,34-36}.

Em contrapartida, sociedades médicas no Reino Unido, Escócia, Holanda e Bélgica, consideram a faringotonsilite, ainda que causada pelo EBHGA, uma infecção benigna e autolimitada e, portanto, não necessitaria ser tratada, empiricamente com antibióticos. O principal argumento dos autores é que em função da baixa incidência de febre reumática nesses países, assim como em outros países desenvolvidos, a antibioticoterapia empírica e a investigação etiológica não são necessárias. A posição assumida por esses países busca indicar o uso de antibióticos em casos bem selecionados, de forma, a conduzir seu uso de maneira mais prudente, evitando, assim, o surgimento e a propagação de cepas de bactérias resistentes aos antibióticos, assim como evitar os eventos adversos causados pelo uso dos antibióticos^{3,10,35}.

Diagnóstico laboratorial

Cultura de secreção de orofaringe. A cultura da secreção coletada da orofaringe semeada em placa de agar de sangue é considerado o padrão-ouro para a confirmação do EBHGA no trato respiratório superior e, portanto, para a definição de faringotonsilite aguda³⁷. Quando realizada corretamente, apresenta sensibilidade de 90 – 95% para a detecção do EBHGA. Vários fatores podem interferir na acurácia diagnóstica da cultura de orofaringe, como a técnica de coleta. As amostras devem ser obtidas da superfície de ambas as tonsilas e da parede posterior da faringe, pois as outras áreas da orofaringe e da boca não são locais apropriados. Mais ainda, resultados falso-negativos podem ser obtidos se o paciente recebeu antibióticos pouco antes da obtenção do “swab”. Outra variável que afeta o resultado da cultura da garganta é a duração da incubação; uma vez semeada, a cultura deve ser incubada entre 35°C – 37°C, por 18 a 24 horas, antes da leitura. Também é difícil ter certeza do significado clínico do número de colônias de EBHGA visualizadas na placa de cultura. Embora os pacientes com faringite

aguda pelo EBHGA tenham maior probabilidade de culturas fortemente positivas do que aqueles portadores do estreptococo (isto é, indivíduos com colonização crônica da faringe pelo EBHGA), há muita superposição de achados para se estabelecer uma diferenciação acurada, com base somente neste dado ^{7,38}.

Teste para detecção rápida do antígeno – Rapid Antigen Detection Test (RADT)

A principal desvantagem da cultura da garganta é o tempo necessário para a obtenção dos resultados. O RADT foi desenvolvido para identificar a faringotonsilite pelo EBHGA, diretamente nos “swabs” de garganta, em um tempo mais curto. A identificação e o tratamento precoce da faringotonsilite pelo EBHGA reduzem o risco da sua disseminação, permitindo ao paciente retornar às suas atividades precocemente, e reduzindo a morbidade aguda associada. O uso do RADT em atendimentos de emergências resultou em um aumento significativo do número de pacientes, adequadamente tratados para a faringotonsilite pelo EBHGA, quando comparados àqueles que foram submetidos às culturas tradicionais de secreção da garganta. Os RADTs disponíveis atualmente são altamente específicos (cerca de 95%), quando comparados com as culturas realizadas em placas de agar sangue. Resultados falso-positivos são pouco comuns e, conseqüentemente, decisões terapêuticas confiáveis podem ser tomadas com base em um resultado positivo. Infelizmente, a sensibilidade da maioria destes testes é 70 – 90%, quando comparados às culturas em placas de agar sangue. Testes mais recentes, que têm como base as técnicas de ensaio imunoenzimático, oferecem sensibilidade maior. Há grande variedade de RADT disponíveis, porém variáveis no desempenho. Sua sensibilidade depende da intensidade da doença, da técnica de coleta da amostra, da quantidade de antígenos, e do tipo de “kit” utilizado ^{32,38-41}. Devido à sensibilidade dos vários RADTs ser variável nas populações de crianças e adolescentes estudadas, e ao fato da proporção de faringotonsilite aguda relacionada ao EBHGA ser alta (20-30%), diante de um RADT negativo deve-se proceder a realização da cultura da secreção da garganta, concomitantemente, nestes grupos etários ^{7,25,38}.

Tanto o RADT quanto as culturas podem conter vieses, pois não são úteis para diferenciar as infecções agudas das situações em que haja a colonização pelo EBHGA na garganta, ou seja: diferenciar indivíduos infectados daqueles portadores do EBHGA que, hipoteticamente estejam infectados por um vírus. A dosagem dos títulos de anticorpos contra o estreptococo é útil no diagnóstico das complicações não supurativas da faringotonsilite pelo EBHGA, como a febre reumática e a glomerulonefrite aguda. Entretanto, este teste não é útil para diagnosticar a faringotonsilite aguda, porque os títulos de anticorpos nos dois testes mais utilizados, a antiestreptolisina O (ASLO) e o anti-DNase B, não atingem os níveis máximos, em até 3 – 8 semanas após o início da faringotonsilite aguda, e podem permanecer elevados durante meses, mesmo sem uma infecção ativa pelo EBHGA ⁷.

O impacto da utilização dos diagnósticos laboratoriais

Vários estudos demonstraram que métodos microbiológicos, cultura de secreção ou RADT, são instrumentos que se mostram auxiliares importantes para a definição do diagnóstico etiológico das faringotonsilites de forma precisa e precoce. Dessa forma, evita-se a transmissão de EBHGA; diminui-se o risco de

complicações supurativas e não supurativas, como a febre reumática; melhora-se a sintomatologia, diminuindo a morbidade da infecção; e, enfim, evita-se o uso desnecessário de antibióticos.

O uso criterioso dos antibióticos desempenha um papel importante na prevenção da resistência bacteriana, na redução dos custos de cuidados na saúde, e na melhora do atendimento individual ao paciente ⁴².

Entretanto, o uso de antibióticos para o tratamento de infecções respiratórias agudas de vias aéreas superiores, de etiologia viral, é bastante comum, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento ⁴³.

As taxas de uso inadequado de antibióticos, nos Estados Unidos, foram estimadas em cerca 25 a 50% das prescrições ⁴². Em estudo realizado na cidade de São Paulo, verificou-se que 68% dos antibióticos prescritos para crianças menores de sete anos com infecções respiratórias agudas, dentre elas a faringotonsilite, eram inadequados ⁴³.

Isto se deve a uma multiplicidade de fatores, dentre eles, a dificuldades para diferenciar clinicamente infecções de etiologia viral das bacterianas, o desconhecimento sobre os possíveis eventos adversos associados ao uso inadequado de antibióticos e, especialmente, o impacto que esse uso inadequado causa sobre o aumento da resistência bacteriana ^{12,42-44}.

A emergência e disseminação de cepas de bactérias resistentes aos antimicrobianos são problemas de saúde pública que acometem tanto os países desenvolvidos como aqueles em desenvolvimento ^{33,42,44-47}. Infecções resistentes causam maior morbidade e mortalidade, geram custos mais elevados e aumentam o tempo de evolução da doença com persistência mais prolongada dos sinais e sintomas ^{1,33,42,44,45}. Intervenções para diminuir a prescrição inadvertida de antibióticos devem ser providenciadas, de forma urgente, devido, também, ao declínio da produção e criação de novos antimicrobianos, em especial, para bactérias multirresistentes ^{42,45}. Essas intervenções devem ocorrer levando-se em consideração o país e os recursos disponíveis, e podem variar desde uma modificação no comportamento da classe médica até o uso de técnicas diagnósticas complementares ^{34,42,44-51}, como o RADT.

Outra realidade existente é o risco de ocorrerem eventos adversos graves em função do uso de antibióticos. Reação anafilática ao uso da penicilina ocorre em 0,015% com taxa de mortalidade por choque em 0,002%. Em geral, o tratamento com 10 dias de antibióticos pode apresentar alguma morbidade em cerca de 10% dos casos ¹⁰.

Em contrapartida, ainda que mais raro, a não realização de métodos microbiológicos para a confirmação etiológica da faringite, pode retardar ou impedir a identificação do EBHGA como causa da infecção. Nessa situação, há o risco aumentado das complicações supurativas e não supurativas, dentre elas, a febre reumática (FR).

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória aguda, imunomediada, não supurativa que pode ocorrer após infecção causada pelo EBHGA ^{19,21,52}. Pode manifestar-se na forma de artrite, cardite, Coréia de Sydehan, eritema marginado ou nódulos subcutâneos ^{53,54}. Alguns pacientes não apresentam quaisquer sintomas

clínicos que precedam o aparecimento da FR, tornando o diagnóstico e tratamento difíceis e por vezes, tardios. Estes eventos patológicos, habitualmente, iniciam-se uma a três semanas após a doença estreptocócica aguda^{19,52}. Quando a faringite não é tratada ou tratada inadequadamente, 0,3 a 3% dos pacientes infectados com idade entre 5 e 15 anos podem desenvolver a FR^{40,50,52,54-56} e aproximadamente um a dois terços deles poderão desenvolver a cardite reumática⁵⁴. A exposição repetida a infecções pelo EBHGA, frequentemente, precede o desenvolvimento da FR¹⁹.

A patogênese da Febre Reumática Aguda envolve uma interação entre os fatores de virulência do EBHGA e a susceptibilidade do hospedeiro.¹⁹

A cada ano, no mundo, são diagnosticados 616 milhões casos de faringite e 111 milhões casos de impetigo causados pelo EBHGA^{21,53}. Estima-se que a mortalidade mundial secundária às doenças causadas pelo EBHGA e suas sequelas (febre reumática, cardite reumática, glomerulonefrite pós-estreptocócicas e doenças invasivas) seja de cerca de 500.000 casos ao ano. No mundo, a cardite reumática (CR) tem uma prevalência de 15,6 milhões casos, com incidência de 282.000 e mortalidade de 233.000 a cada ano^{21,52-22,57}.

Apesar do declínio na prevalência da FR, que vem ocorrendo, nas últimas três décadas, nos países desenvolvidos, a CR, secundária a febre reumática, continua a ser a doença cardíaca adquirida mais comum em crianças e adultos jovens, nos países em desenvolvimento e em populações desfavorecidas de países desenvolvidos⁵². No Brasil, a doença reumática do coração permanece como a maior causa de doença cardíaca adquirida entre crianças e adultos jovens⁵⁴.

Entretanto, a hipotética prevenção da febre reumática deve ser ponderada levando-se em consideração o risco do desenvolvimento da resistência bacteriana aos antimicrobianos e suas consequências^{1,33,42,44,46}.

Tratamento da faringotonsilite

Os pacientes diagnosticados com faringotonsilite causada pelo EBHGA devem ser tratados com um antibiótico apropriado em uma dose adequada com duração suficiente para erradicar o EBHGA da orofaringe. Em função do baixo espectro de atividade, raridade de reações adversas, e baixo custo, a Penicilina Benzatina (50.000U/kg, dose única) ou Amoxicilina (50 mg/kg/dia por 10 dias) são os fármacos de escolha para pacientes que não sejam alérgicos à penicilina. Em ensaios clínicos, a amoxicilina uma vez ao dia (dose máxima 1000mg) tem-se mostrado eficaz para o tratamento e erradicação do EBHGA na orofaringe. Não há descrição de resistência do EBHGA à penicilina ou a seus derivados.

A opção de tratamento para os indivíduos alérgicos à penicilina pode incluir uma cefalosporinas (para aqueles que não tenham apresentado manifestações de anafilaxia), clindamicina ou claritromicina por 10 dias, ou azitromicina por 5 dias.

As cefalosporinas de espectro estreito (1ª geração), tais como cefalexina ou cefadroxil, devem ser priorizadas sobre as de maior espectro (2ª ou 3ª geração), como cefuroxima ou ceftriaxone, pois o EBHGA é sensível a essas drogas em doses habituais. Alguns indivíduos alérgicos à penicilina também são às cefalosporinas (10% dos casos), portanto, aqueles pacientes que tenham tido hipersensibilidade imediata à penicilina (reação anafilática) não devem receber qualquer cefalosporina.

A clindamicina é uma opção razoável para os indivíduos alérgicos à penicilina e que não possam receber a cefalosporina. Assim como os macrolídeos, como claritromicina e eritromicina (10 dias) e azitromicina (5 dias). Entretanto, essas drogas (macrolídeos) apresentam algumas ressalvas que devem ser ponderadas ao serem escolhidas para o tratamento. A eritromicina está associada a efeitos colaterais gastrointestinais mais intensos do que os outros agentes. Além disso, cepas de EBHGA resistentes aos macrolídeos têm sido muito prevalentes em algumas áreas do mundo, resultando, portanto em falha terapêutica. Nos últimos anos, as taxas de resistência do EBHGA de orofaringe aos macrolídeos, na maioria das áreas dos Estados Unidos, têm sido em torno de 5% – 8%.

As tetraciclina não devem ser utilizadas em função da alta prevalência de cepas resistentes a essas drogas. Sulfonamidas e trimetoprim-sulfametoxazol não devem ser usados porque não são capazes de erradicar o EBHGA da orofaringe. Quinolonas antigas (ciprofloxacina) têm atividade limitada o EBHGA de orofaringe. Porém, as mais recentes, tais como fluoroquinolonas (levofloxacina) são ativas *in vitro* contra o EBHGA, mas apresentam custo elevado e amplo espectro de atividade antimicrobiana, não sendo, portanto, recomendados para o tratamento de rotina da faringotonsilite pelo EBHGA.

Terapia sintomática, com analgésicos ou anti-inflamatório não esteróide, para alívio da dor intensa e/ou febre, frequentemente, é útil no manejo da faringotonsilite causada pelo EBHGA. O AAS deve ser evitado em crianças e a terapia com corticosteróide não é recomendada ⁷.

Portadores de EBHGA

São denominados indivíduos portadores aqueles que, apesar de apresentarem EBHGA na orofaringe, não apresentam evidência de infecção aguda ou resposta imunológica à inflamação pelo EBHGA. Em países de clima temperado, durante o inverno e a primavera, até 20% das crianças em idade escolar podem estar colonizados pelo EBHGA ^{5,40}. Essas crianças podem permanecer colonizados pelo EBHGA de 6 meses até um ano apesar do uso de antibióticos ⁵⁸. A antibioticoterapia é indicada para o tratamento da tonsilite e para evitar a febre reumática, porém não é capaz de erradicar o EBHGA nos colonizados ⁵⁸. Os pacientes colonizados por EBHGA não apresentam risco de complicações supurativas ou não supurativas, assim como o risco de transmissão de cepas é bastante improvável ^{5,40}. Dessa forma, não há indicação de antibioticoterapia para os colonizados ^{5,40}. Exceção pode ser feita em situações em que os colonizados tenham contato com pacientes com história prévia de febre reumática, glomerulonefrite pós-estreptocócica, ou doença invasiva pelo EBHGA ^{7,58}; durante um surto de faringotonsilite por EBHGA em uma comunidade fechada ou parcialmente fechada; ou história pessoal de febre reumática aguda;

Diferenciar os indivíduos portadores dos verdadeiramente infectados pode ser difícil, de tal forma, que se o paciente apresenta sintomatologia sugestiva de infecção viral (tosse, coriza, lacrimejamento ocular, obstrução nasal, conjuntivite, diarreia) com identificação microbiológica sugestiva de EBHGA (PRE e/ou cultura positivas), ou se permanece com exames laboratoriais positivos para EBHGA apesar da antibioticoterapia adequada, provavelmente, trata-se de colonização e

não infecção^{5,7,10,12,34,40,58}. Entretanto, também não é remota a possibilidade de o indivíduo apresentar dor de garganta e febre sem concomitância com outros sinais de IVAS, com PRE e/ou cultura positivas, e não se tratar de um indivíduo infectado pelo EBHGA, mas, portador do EBHGA e infectado por vírus. Porém, nessa situação a diferenciação é mais difícil, sendo, então, necessária a evidência da reação imunológica à infecção, na forma de produção de anticorpos, como a anti-estreptolisina A (ASLO), que geralmente é tardia, aproximadamente 2 a 3 semanas após a infecção.

Referências bibliográficas

1. Ayanruoh *et al.*, 2009; Ayanruoh S, Waseem M, Quee F, Humphrey A, Reynolds T. Impact of rapid streptococcal test on antibiotic use in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(11):748-50.
2. Giraldez-Garcia *et al.*, 2011; Giraldez-Garcia C, Rubio B, Gallegos-Braun JF, Imaz I, Gonzalez-Enriquez J, Sarria-Santamera A. Diagnosis and management of acute pharyngitis in a paediatric population: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Pediatr*. 2011;170(8):1059-67.
3. Regoli *et al.*, 2011; Regoli M, Chiappini E, Bonsignori F, Galli L, de Martino M. Update on the management of acute pharyngitis in children. *Ital J Pediatr*. 2011;37(1):10.
4. Le Marechal *et al.*, 2013. Le Marechal F, Martinot A, Duhamel A, Pruvost I, Dubos F. Streptococcal pharyngitis in children: a meta-analysis of clinical decision rules and their clinical variables. *BMJ Open*. 2013;3(3):e001482.
5. Pichichero, 1995; Pichichero ME. Group A streptococcal tonsillopharyngitis : cost-effective diagnosis and treatment. *Ann Emerg Med*. 1995;25(3):390-403.
6. Atlas *et al.*, 2005; Atlas SJ, McDermott SM, Mannone C, Barry MJ. The role of point of care testing for patients with acute pharyngitis. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):759-61.
7. Shulman, 2012 Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):e86-102.
8. Wald, 2007; Wald ER. Approach to acute pharyngitis in children and adolescents. Waltham: UpToDate; 2007. Available from: http://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-acute-infectious-pharyngitis-in-children-and-adolescents?source=search_result&search=pharyngitis+Wald&selectedTitle=1%7E150
9. Van Brusselen *et al.*, 2014; Van Brusselen D, Vlieghe E, Schelstraete P, De Meulder F, Vandeputte C, Garmyn K, *et al.* Streptococcal pharyngitis in children: to treat or not to treat? *Eur J Pediatr*. 2014;173(10):1275-83.
10. Weber, 2014. Weber R. Pharyngitis. *Prim Care*. 2014;41(1):91-8.
11. Needham *et al.*, 1998; Needham CA, McPherson KA, Webb KH. Streptococcal pharyngitis: impact of a high-sensitivity antigen test on physician outcome. *J Clin Microbiol*. 1998;36(12):3468-73.
12. Schwartz *et al.*, 1998; Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA, Dowell SF. Pharyngitis -principles of judicious use of antimicrobial agents. *Pediatrics*. 1998;101(17):171-4.
13. Ebell, 2003; Ebell MH. Making decisions at the point of care: sore throat. *Fam Pr Manag*. 2003;10(8):68
14. Santos *et al.*, 2005; Santos AGP, Berezin E. Comparação entre métodos clínicos e laboratoriais no diagnóstico das faringotonsilites estreptocócicas Comparative analysis of clinical and laboratory methods for diagnosing streptococcal sore throat. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):23-8.

15. Cardoso *et al.*, 2009, 2013; Cardoso DM, Sabino HM, Gilio AE, Marcondes B, Lotufo JPB, *et al.* Faringoamidalite estreptocócica : comparação entre diagnóstico clínico e microbiológico. *Pediatria (São Paulo)*. 2009;31(2):94-9.
16. Cardoso, DM, Gilio AE, Hsin SH, Machado BM, De Paulis M, Lotufo JPB, Martinez MB GS. Impacto do uso da prova rápida para estreptococo beta-hemolítico do grupo A no diagnóstico e tratamento da faringotonsilite aguda em pronto-socorro de Pediatria. *Rev Paul Pediatr*. 2013;31(1):4-9.
17. Nicoteri Jo Ann L. Adolescent Pharyngitis. A common complaint with potentially lethal complications. *JNP*. 2013, 9(5): 295-300.
18. Cunningham, MW. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 2000, 13(3):470.
19. Henningham, 2012 Henningham A. Pathogenesis of Group A Streptococcal Infections. *John Hopkins C Discov Med*. 2012;13(72):329-42.
20. BMC,2012 Friães *et al.* Group A streptococci clones associated with invasive infections and pharyngitis in Portugal presente differences in emm types, superantigen gene content and antimicrobial resistance. *BMC Microbiology* 2012, 12:280
21. Walker,2014 Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, *et al.* Disease manifestations and pathogenic mechanisms of group a Streptococcus. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(2):264-301.
22. Gerber, 2004; Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by Group A Streptococci. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):571-80.
23. Piñeiro-Pérez *et al.*, 2011 Piñeiro Pérez R, Hijano Bandera F, Alvez González F, Fernández Landaluce A, Silva Rico JC, Pérez Cánovas C, *et al.* Consensus document on the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75(5):342.e1-13.
24. Wald *et al.*, 1998;. Wald ER, Green MD, Schwartz B BK. A streptococcal score card revisited. *Pediatr Emerg Care*. 1998;14(2):109-11.
25. American Academy of Pediatrics, 2000; American Academy of Pediatrics. Group A streptococcal infections. In: Pickering LK, editor. *Red Book 2000 : Repport of the Committe on Infectious Disease*. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000. p.526-37.
26. Morais, 2009 Morais S, Teles A, Ramalheira E, Roseta J. Amigdalite estreptocócica presunção clínica versus diagnóstico. *Acta Med Port*. 2009;22(6):773-8.
27. Centor, Centor RM, Whitterspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making*. 1981;1(3):239-46
28. Buchbinder *et al.*, 2007; Buchbinder N, Benzdira A, Belgaid A, Dufour D, Paon J-C, Morel A, *et al.* Streptococcal pharyngitis in the pediatric emergency department: value and impact of rapid antigen detection test. *Arch Pediatr*. 2007;14(9):1057-61.
29. Breese, 1977; Breese BB. A simple scorecard for the tentative diagnosis of streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child*. 1977;131(5):514-7.
30. Steinhoff *et al.*, 1997; Steinhoff MC, Abd el Khalek MK, Khallaf N, Hamza HS, el Ayadi A, Orabi A, *et al.* Effectiveness of clinical guidelines for the presumptive treatment of streptococcal pharyngitis in Egyptian children. *Lancet*. 1997;350(9082):918-21.
31. McIsaac *et al.*, 1998; McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ*. 1998;158(1):75-83.
32. Bisno *et al.*, 2002; Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH. Practice Guidelines for the diagnosis and management of Group A Streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(2):113-25.
33. Rimoin *et al.*, 2005; Rimoin *et al.*, 2005; Rimoin AW, Hamza HS, Vince A, Kumar R, Walker CF, Chitale RA, *et al.* Evaluation of the WHO clinical decision rule for streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child*. 2005;90(10):1066-70.

34. Smeesters *et al.*, 2006 Smeester *et al.*, 2006; Smeesters PR, Campos D, Van Melderen L, de Aguiar E, Vanderpas J, Vergison A. Pharyngitis in low-resources settings: a pragmatic clinical approach to reduce unnecessary antibiotic use. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1607-11.
35. Chiappini *et al.*, 2011; Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, *et al.* Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther*. 2011;33(1):48-58.
36. Nascimento-Carvalho; Marques, 2006) Nascimento-Carvalho C, Marques H. Uniformização das condutas. Recomendação do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria para conduta de crianças e adolescentes com faringoamidalites agudas. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(1):79-82.
37. Armengol 2004 Armengol CE, Schlager TA, Hendley JO. Sensitivity of a rapid antigen detection test for group A streptococci in a private pediatric office setting: answering the red book's request for validation. *Pediatrics*. 2004;113(4):924-6.
38. Bisno AL. Acute pharyngitis: etiology and diagnosis. *Pediatrics* 1996; 97:949-54
39. Camurdan *et al.*, 2008; Camurdan AD, Camurdan OM, Ok I, Sahin F, Ilhan MN, Beyazova U. Diagnostic value of rapid antigen detection test for streptococcal pharyngitis in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(8):1203-6.
40. Gerber *et al.*, 2009; Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, *et al.* Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51.
41. Tanz *et al.*, 2009 Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, Rippe J, Seshadri R, Shulman ST. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009;123(2):437-44.
42. Deuster *et al.*, 2010). Deuster S, Roten I, Muehlebach S. Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35(1):71-8.
43. Bricks Bricks LF. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79(Supl.1):107-14.
44. Samore *et al.*, 2005 Samore MH, Bateman K, Alder SC, Hannah E, Donnelly S, Stoddard GJ, *et al.* Clinical decision support and appropriateness of antimicrobial prescribing. *JAMA*. 2005;294(18):2305-14.
45. Werner; Deasy, 2009; Werner K, Deasy J. Acute respiratory tract infections: When are antibiotics indicated. *JAAPA*. 2009;22(4):22-6.
46. Llor *et al.*, 2011;. Llor C, Madurell J, Balagué-Corbella M, Gómez M, Cots JM. Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. *Br J Gen Pract*. 2011;61(586):e244-51.
47. Pulcini *et al.*, 2012).. Pulcini C, Pauvif L, Paraponaris A, Verger P, Ventelou B. Perceptions and attitudes of French general practitioners towards rapid antigen diagnostic tests in acute pharyngitis using a randomized case vignette study. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1540-6.
48. Al-Najjar; Al-Najjar FYA, Uduman SA. Clinical utility of a new rapid test for the detection of group A Streptococcus and discriminate use of antibiotics for bacterial pharyngitis in an outpatient setting. *Int J Infect Dis*. 2008;12(3):308-11.
49. Sabuncu *et al.*, 2009; Sabuncu E, David J, Bernède-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle PY, *et al.* Significant reduction of antibiotic use in the community after a nationwide campaign in France, 2006-2007. *PLoS Med*. 2009;6(6):2002-7.
50. Litvin *et al.*, 2012; Litvin CB, Ornstein SM, Wessell AM, Nemeth LS, Nietert PJ. Adoption of a clinical decision support system to promote judicious use of antibiotics for acute respiratory infections in primary care. *Int J Med Inform*. 2012;81(8):521-6.

51. Regueras De Lorenzo *et al.*, 2012), Regueras De Lorenzo G, Santos Rodríguez PM, Villa Bajo L, Pérez Guirado A, Arbesú Fernández E, Barreiro Hurlé L, *et al.* Use of the rapid antigen technique in the diagnosis of *Streptococcus pyogenes* pharyngotonsillitis. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(3):193-9.
52. Pandey *et al*, 2012;. Pandey M, Batzloff MR, Good MF. Vaccination against rheumatic heart disease: a review of current research strategies and challenges. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14(4):381-90.
53. Carapetis Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(11):685-94.
54. Costa Costa LP, Domiciano DS, Maria R, Pereira R. Características demográficas, clínicas, laboratoriais e radiológicas da febre reumática no Brasil: revisão sistemática. *Rev Bras Reum*. 2009;49(5):606-11
55. World Health Organization, 2004; World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: WHO expert consultation; 2004. (WHO Technical Report Series 923).
56. Matthys J, De Meyere M, van Driel ML, De Sutter A. Differences Among International Pharyngitis Guidelines: not just academic. *Ann Fam Med*. 2007;5(5):436-43.
57. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Brasília, DF; 2008 [citado 25 nov. 2013]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/ni>
58. Roberts AL, Connolly KL, Kirse DJ, Evans AK, Poehling K a, Peters TR, *et al.* Detection of group A *Streptococcus* in tonsils from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr*. 2012;12(1):3.