

Infecções das vias aéreas superiores por *Streptococcus pyogenes*: fisiopatologia e diagnóstico

**Upper respiratory tract infection caused by *Streptococcus pyogenes*:
physiopathology and diagnosis**

Infección del tracto respiratorio superior por *Streptococcus pyogenes*: fisiopatología y diagnóstico

Recebido: 04/07/2020 | Revisado: 15/07/2020 | Aceito: 19/07/2020 | Publicado: 01/08/2020

Daiane Maria da Silva Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0560-4239>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: daianebmaria@outlook.com

Geovane Soares Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2649-3988>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: geovanemendes311@gmail.com

Jessyca Maria Pereira Castro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5642-0659>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: jessyca.mpc@gmail.com

David dos Reis Silva Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5801-5251>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: david_pessoal@hotmail.com

Marília Gabriela Santos Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8697-513X>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: mariliasantos157@gmail.com

Wesley Escórcio de Brito Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0343-2488>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: wesleypiracuruca@hotmail.com

Maria Caroline da Silva Paulo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1675-9479>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: mcarolinesilvac@gmail.com

Mônica do Amaral Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6234-275X>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: monica.amaral83@gmail.com

Guilherme Antônio Lopes de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3820-0502>

Cristo Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: guilhermelopes@live.com

Resumo

Objetivo: Evidenciar a fisiopatologia das infecções por *Streptococcus pyogenes* no trato respiratório superior, suas respectivas complicações e como é realizado o diagnóstico microbiológico. Metodologia: O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica caracterizada pela abordagem qualitativa. Foram consultadas as bases de dados eletrônicas *PubMed* e *ScienceDirect-Elsevier*, sendo incluídos os artigos escritos em português, inglês e espanhol compreendidos no recorte temporal de 2015 ao ano de 2020. Foram utilizados como descritores, os termos: *Streptococcus pyogenes* AND *Rheumatic Fever*; *Streptococcus pyogenes* AND *Arthritis*; *Streptococcus pyogenes* AND *Myocarditis*; *Streptococcus pyogenes* AND *Pharyngitis*, sendo identificados 2619 artigos: 420 na base *PubMed*; 2199 na *ScienceDirect*. Ao final do processo de seleção, 22 artigos foram escolhidos para a síntese do presente estudo. Resultados: Para que ocorra a disseminação do microrganismo é necessária à interação com as células hospedeiras, a depender de características como patogenicidade, virulência, carga infectante e região infectada, a probabilidade de invasão pode aumentar consideravelmente e evoluir para quadros crônicos de febre reumática aguda, artrite reativa pós estreptocócica e doença cardíaca reumática. O padrão ouro para o diagnóstico é a cultura da orofaringe, no entanto, existem limitações. Outras alternativas são os testes sorológicos, como a Antiestreptolisina O (ASLO) e a anti-desoxyribonuclease B (anti-DNase). Conclusão: A depender da resposta imune humoral/celular, as complicações perante uma infecção prévia por *S. pyogenes* são

alarmantes, uma vez que à medida que o contágio evolui, as alterações tornam-se proeminentes e irreversíveis.

Palavras-chave: *Streptococcus pyogenes*; Febre reumática; Artrite; Miocardite; Faringite.

Abstract

Objective: To overview the pathophysiology of infections caused by *Streptococcus pyogenes* in the upper respiratory tract, their respective complications and how the microbiological diagnosis is performed. **Methodology:** This study was based on an integrative review of bibliographic research characterized by qualitative approach. The electronic literature search were using *PubMed* and *ScienceDirect-Elsevier*. Articles written in Portuguese, English and Spanish with a search date between 2015 to 2020 were included. The keywords used to search the articles were: *Streptococcus pyogenes* AND Rheumatic Fever; *Streptococcus pyogenes* AND Arthritis; *Streptococcus pyogenes* AND Myocarditis; *Streptococcus pyogenes* AND Pharyngitis. A total of 2619 articles were found between both databases. 420 in PubMed and 2199 in ScienceDirect databases. At the end of the selection process, 22 articles were chosen to compose the present study. **Results:** For the spread of the microorganism to occur, it is necessary the interaction of the microorganism with host cells. Depending on characteristics such as pathogenicity, virulence, infectious load and infected region, the probability of invasion can increase considerably and evolve to chronic cases of acute rheumatic fever, post-streptococcal reactive arthritis and rheumatic heart disease. The gold standard for diagnosis is the culture of the oropharynx, however, there are limitations. Diagnosis alternatives are serological tests, such as Anti-streptolysin O (ASLO) and Anti-Deoxyribonuclease B (Anti-DNase B). **Conclusion:** Depending on the humoral or cellular immune response, the complications of a previous infection caused by *S. pyogenes* are alarming, since as the contagion evolves and become prominent and irreversible.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*; Rheumatic fever; Arthritis; Myocarditis; Pharyngitis.

Resumen

Objetivo: Destacar la fisiopatología de las infecciones por *Streptococcus pyogenes* en el tracto respiratorio superior, sus respectivas complicaciones y cómo se realiza el diagnóstico microbiológico. **Metodología:** El presente estudio aborda una revisión integradora de la literatura científica caracterizada por el enfoque cualitativo. Se consultaron las bases de datos electrónicas *PubMed* y *ScienceDirect-Elsevier*, y se incluyeron artículos escritos en portugués, inglés y español incluidos en el período comprendido entre 2015 y 2020. Los

siguientes términos se utilizaron como descriptores: *Streptococcus pyogenes* y fiebre reumática; *Streptococcus pyogenes* Y Artritis; *Streptococcus pyogenes* Y miocarditis; *Streptococcus pyogenes* Y faringitis, se identificaron 2619 artículos: 420 en la base de datos PubMed; 2199 en ScienceDirect. Al final del proceso, se seleccionaron 22 artículos para la síntesis del presente estudio. Resultados: Para que se produzca la propagación del microorganismo, es necesario interactuar con las células huésped, dependiendo de características tales como patogenicidad, virulencia, carga infecciosa y región infectada, la probabilidad de invasión puede aumentar considerablemente y evolucionar a casos crónicos de fiebre reumática aguda, artritis reactiva post-estreptocócica y enfermedad cardíaca reumática. El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo de la orofaringe, sin embargo, existen limitaciones. Otras alternativas son las pruebas serológicas, como la antiestreptolisina O (ASLO) y la antidesoxirribonucleasa B (antiDNasa B). Conclusión: dependiendo de la respuesta inmune humoral / celular, las complicaciones antes de una infección previa por *S. pyogenes* son alarmantes, ya que a medida que evoluciona el contagio, los cambios se vuelven prominentes e irreversibles.

Palabras clave: *Streptococcus pyogenes*; Fiebre reumática; Artritis; Miocarditis; Faringitis.

1. Introdução

As infecções das vias aéreas superiores (IVAS) estão entre as principais condições patológicas no homem e principalmente em crianças, comportamento fisiológico em decorrência do amadurecimento do sistema imunológico. Essa infecção atinge comumente a parte superior do corpo humano, entre o pescoço e a face, como nariz, laringe, faringe e os seios da face. Contudo, vale salientar que há possibilidade de evolução para infecções mais graves e complicações resultantes da extensão do processo inflamatório infeccioso, e em consequência, o crescimento bacteriano. As IVAS podem advir de diversos microrganismos, dos quais os mais comuns são bactérias e vírus, gerando sintomas como febre e dores corporais e variando de acordo com a sua patogenicidade e intensidade (Suárez-Arrabal et al., 2019).

Infecções respiratórias em toda a sua totalidade, em especial as crônicas, causam dificuldades no cotidiano dos pacientes acometidos, acarretando perda na qualidade de vida devido aos sintomas gerados. Em contrapartida, existe uma série de métodos que combatem essas infecções: tanto farmacológicas, como a antibioticoterapia; quanto medidas preventivas,

incluindo higiene pessoal, com a lavagem de mãos, a imunoprofilaxia e a imunostimulação (Maciá et al., 2018).

Uma grande variedade de microrganismos habita o corpo humano, sendo que um dos principais residentes são as bactérias do gênero *Streptococcus*. Este qual, apresenta espécies que colonizam habitualmente a pele e mucosas, incluindo a cavidade oral. Algumas das espécies, ocasionalmente, podem causar infecções que variam desde simples e benignas como uma dor de garganta, à fatais como a síndrome do choque tóxico estreptocócico. Os *Streptococcus* são microrganismos aeróbicos Gram-positivos que se dispõem morfológicamente em cocos esféricos em cadeias ou em duplas, que desenvolvem doenças como faringite, escarlatina, febre reumática, glomerulonefrite e pneumonia pneumocócica, além de infecções na pele, sepse e endocardite (Reijtman et al., 2020).

A partir de análises filogenéticas e com base em suas características químicas, aspecto e comportamento, o gênero *Streptococcus* é classificado em 10 grupos: A, B, C, D, E, F, G, H, K, N. Com relação aos grupos mencionados, alguns microrganismos destacam-se por serem mais frequentemente encontrados, são eles: *S. pyogenes*, um patógeno estreptococo beta-hemolítico classificado no grupamento A; *S. agalactiae*, cocos positivos do grupo B; *S. viridans*, alfa-hemolítico que não apresenta antígenos dos grupos B ou D; *S. pneumoniae*, um diplococo aeróbico alfa-hemolítico e principal causador da pneumonia (Oppegard et al., 2017).

O *S. pyogenes* é o microrganismo responsável por mais de 600 milhões de casos de faringite e mais de 100 milhões de casos de infecções de pele a cada ano. Além disso, a bactéria *S. pyogenes* pode causar infecções invasivas, incluindo erisipela, celulite e bacteremia, além de necrotização, fasciíte e miosite com síndrome do choque tóxico estreptocócico concomitante, uma das infecções bacterianas mais perigosas. Destaca-se, ainda, que infecções por *S. pyogenes* podem induzir manifestações pós-infecção, abrangendo glomerulonefrite, febre reumática aguda (FRA) e doença cardíaca reumática (RHD) (Hurst et al., 2018).

Sabe-se que interações do homem com o microrganismo *S. pyogenes* são altamente complexas, uma vez que este patógeno é capaz de promover um amplo espectro de consequências ao paciente infectado, variando entre agudas ou crônicas; superficial ou invasiva; ou, ainda, totalmente assintomática. A capacidade do *S. pyogenes* em persistir na população humana se deve a uma série de fatores de virulência integrais produzidos pelas bactérias, fatores genéticos ambientais e humanos, bem como o status imune do hospedeiro, influenciando, dessa forma, na colonização bacteriana e na doença (Sykes et al., 2020).

O presente trabalho tem como objetivo evidenciar a fisiopatologia das infecções por *Streptococcus pyogenes* no trato respiratório superior, suas respectivas complicações e como é realizado o diagnóstico microbiológico.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, caracterizada pela abordagem qualitativa, com a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre a fisiopatologia, as complicações e o diagnóstico microbiológico das infecções por *Streptococcus pyogenes* no trato respiratório superior. A pesquisa das publicações científicas foi realizada de março a abril de 2020.

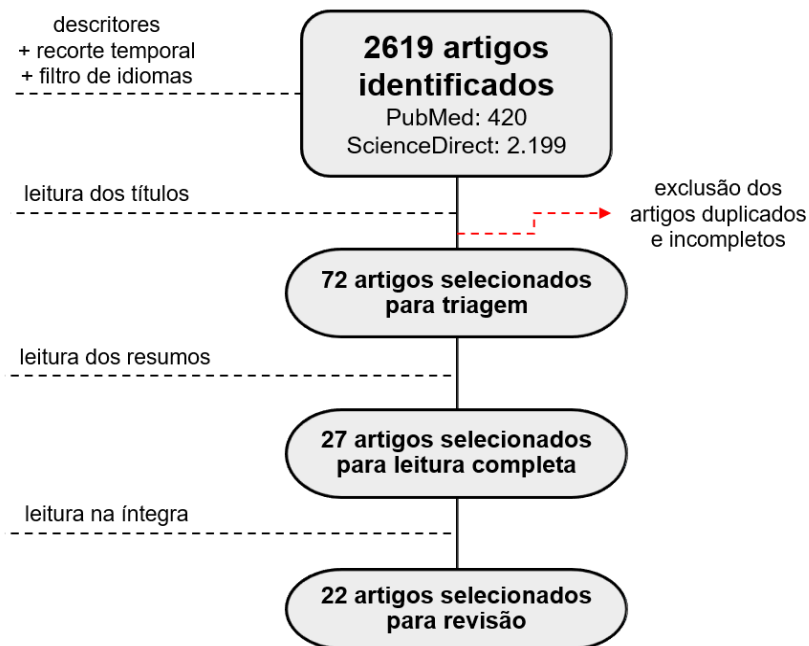
Foram consultadas as bases de dados eletrônicas *PubMed* e *ScienceDirect-Elsevier*, sendo incluídos os artigos escritos em português, inglês e espanhol compreendidos no recorte temporal de 2015 ao ano de 2020. Para a pesquisa dos descritores utilizados, foi consultado inicialmente o site dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde, com pesquisa dos termos em inglês. Foram utilizados como descritores, em todas as bases de dados, os termos: *Streptococcus pyogenes* AND *Rheumatic Fever*; *Streptococcus pyogenes* AND *Arthritis*; *Streptococcus pyogenes* AND *Myocarditis*; *Streptococcus pyogenes* AND *Pharyngitis*.

A seleção inicial foi feita a partir da aplicação do filtro de idiomas e de recorte temporal nas bases de dados, sendo identificados 2619 artigos: 420 na base PubMed; 2199 na ScienceDirect.

Consequente, foram selecionados para triagem, os artigos científicos que mencionavam infecções por *Streptococcus pyogenes* no título do trabalho. Havendo, ainda, a exclusão daqueles que não estavam no formato completo para análise e dos estudos duplicados, denotando 72 artigos científicos.

Após a leitura dos resumos, foram selecionados 27 artigos para a leitura na íntegra. Nessa última etapa, 5 artigos foram excluídos por não apresentarem tema e objetivos em concordância com o estudo. Com isso, 22 artigos foram selecionados para a síntese da presente revisão bibliográfica. A Figura 1, a seguir, ilustra o processo de seleção dos artigos científicos eleitos, de forma simplificada.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos para a síntese da revisão bibliográfica.



Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

3. Resultados

Os artigos selecionados para o levantamento foram categorizados quanto ao autor, título, ano de publicação e revista no Quadro 1, a seguir.

Quadro 1 - Informações sobre os artigos usados para a amostra final.

Autor	Título	Ano	Revista
Edwards, R. J., Pyzio, M., Gierula, M., Turner, C. E., Abdul-Salam, V. B., & Sriskandan, S.	Proteomic analysis at the sites of clinical infection with invasive <i>Streptococcus pyogenes</i>	2018	Scientific Reports
Hurst, J. R., Kasper, K. J., Sule, A. N., & McCormick, J. K.	Streptococcal pharyngitis and rheumatic heart disease: the superantigen hypothesis revisited	2018	Infection, Genetics and Evolution
Imai, K., Tarumoto, N., Tachibana, H., Hanabusa, A., Sakai, J., Yokota, K., Mimura, T., & Maesaki, S	Endogenous endophthalmitis secondary to septic arthritis caused by group A <i>Streptococcus</i> infection: A case report and literature review	2020	Journal of Infection and Chemotherapy

Karthikeyan, G., & Guilherme, L.	Acute rheumatic fever	2018	The Lancet
Khosravi, A. D., Ebrahimifard, N., Shamsizadeh, A., & Shoja, S.	Isolation of <i>Streptococcus pyogenes</i> from children with pharyngitis and emm type analysis	2016	Journal of the Chinese Medical Association
Maciá, D. E., Flor Macián, E. M., Borrás, R., Poujois Gisbert, S., & Muñoz Bonet, J. I.	Infección por <i>estreptococo S. pyogenes</i> en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas	2018	Anales de Pediatría
Martin, W. J., Steer, A. C., Smeesters, P. R., Keeble, J., Inouye, M., Carapetis, J., & Wicks, I. P.	Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart	2015	<i>Autoimmunity Review</i>
Oppegaard, O., Mylvaganam, H., Skrede, S., Jordal, S., Glambek, M., & Kittang, B. R.	Clinical and molecular characteristics of infective β -hemolytic streptococcal endocarditis	2017	Diagnostic Microbiology and Infectious Disease
Reijtman, V., García, M. E., Mastroianni, A., Isasmendi, A., Pinheiro, J. L., Pérez, G., & Hernandez, C.	Evaluation of a rapid diagnostic test for the detection of <i>Streptococcus pyogenes</i> in invasive infections	2020	Revista Argentina de Microbiología
Sánchez-Encinales, V., Ludwig, G., Tamayo, E., García-Arenzana, J. M., Muñoz-Almagro, C., & Montes, M.	Molecular Characterization of <i>Streptococcus pyogenes</i> Causing Invasive Disease in Pediatric Population in Spain A 12-year Study	2019	The Pediatric Infectious Disease Journal
Sharma, N., & Toor, D	Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease	2017	Cytokine
Suárez-Arrabal, M. C., Sánchez Cámara, L. A., Navarro Gómez, M. L., Santos Sebastián, M. del M., Hernández-Sampelayo, T., Cercenado Mansilla, E., & Saavedra-Lozano, J.	Invasive disease due to <i>Streptococcus pyogenes</i> : Changes in incidence and prognostic factors	2019	Anales de Pediatría
Sykes, E. A., Wu, V.,	Pharyngitis: Approach to	2020	Canadian family

Beyea, M. M., Simpson, M. T. W., & Beyea, J. A.	diagnosis and treatment.		physician Medecin de famille canadien
Wang, B., & Cleary, P. P.	Intracellular Invasion by <i>Streptococcus pyogenes</i> : Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease	2019	Microbiology Spectrum
Yamaguchi, M	Synergistic findings from microbiological and evolutionary analyses of virulence factors among pathogenic streptococcal species	2018	Journal of Oral Biosciences

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

4. Discussão

4.1. *S. pyogenes* e faringite: uma porta de entrada

A dor de garganta é um sintoma comum quando se relaciona a infecção, visto que a faringe é o local onde ocorrem os processos inflamatórios e é considerada uma porta de entrada para muito dos agentes infecciosos, como vírus, bactérias e fungos. Para a espécie bacteriana *Streptococcus pyogenes*, a faringite é considerada grave, uma vez que ocorre em até 30% em crianças e 15% para a população adulta (Sykes et al., 2020).

No entanto, apesar destas regiões servirem de grandes reservatórios para o microrganismo, o curso de infecção é pequeno e duram alguns dias quando localizada na faringe. Dessa forma, os fatores que influenciam na sobrevivência do microrganismo se relacionam principalmente com a sua invasão celular a outros tecidos, associada diretamente a sua variante de patogenicidade, pois a depender do órgão afetado e suas condições, os sinais e sintomas são mais pronunciados e evidentes. Neste sentido, a invasão intracelular das superfícies mucosas fornece uma janela para esta espécie atingir tecidos mais profundos (Wang & Cleary, 2019).

Porém, não há necessidade de uma infecção prévia desta via para que o agente se dissemine. Algumas infecções devastadoras de tecidos moles foram frequentemente relatadas em pacientes que não haviam sofrido trauma anterior ou feridas que possam iniciar a disseminação sistêmica deste componente. Contudo, esta situação aumenta a probabilidade e facilidade de proliferação (Wang & Cleary, 2019).

4.2. Proliferação de *S. pyogenes*: mecanismos de interação e variantes genéticas

Para que ocorra a disseminação, é necessário que o maquinário do microrganismo possua regiões de interação com as células hospedeiras. A depender destas regiões e o desenvolvimento de mais componentes e mecanismos de interação, a probabilidade de invasão aumenta consideravelmente. Estudos conduzidos por Wang & Cleary (2019) indicam que a relação entre o patógeno e a célula a aderi-lo intracelularmente depende exclusivamente do microrganismo. De modo a comprovar esta situação, uma variante produtora de proteína M do subtipo 1, uma proteína de adesão, invadiu um subtipo de células epiteliais com frequência significativamente mais alta do que outras variantes.

Com efeito, alguns estudos indicam que além das características inerentes ao microrganismo invasor, o estado intracelular do hospedeiro pode aumentar a capacidade dessa bactéria de se disseminar nas populações humanas. Uma maior capacidade de transgressão celular e subseqüentes falhas em relação ao tratamento, foram comuns quando cepas infectantes produziram peptídeos de ligação a uma proteína de interação a bronectina (Fn). Ademais, PrtF (SfbI) e F1 (PrtF1) são invasinas, que promovem a ingestão de estreptococos por células epiteliais, causando o seu acúmulo no ambiente endocelular (Hurst et al., 2018). Assim, proteínas de adesão como as do subtipo M e estas invasinas, contribuem diretamente para o aumento da probabilidade de proliferação.

Testes comprovam que estas invasinas interagem facilmente e rapidamente com as células humanas, como esferas de látex revestidas com PrtF (SfbI) recombinante, produzidas em laboratório, são ingeridos de forma eficiente por células epiteliais, demonstrando que a interação desta invasina com células hospedeiras é suficiente para internalização. Nesta perspectiva, as cepas variantes produtoras destas invasinas, assim como o subclone produtor da proteína M, internalizam de forma independente, sem a necessidade de coordenação (Hurst et al., 2018).

Há uma grande possibilidade de que o uso indevido de medicamentos, possa evidenciar o aumento da proporção de variantes genéticas para produção destes peptídeos. O antibiótico, quando utilizado de forma não adequada, pode propiciar a ciclização do microrganismo para fora da célula, produzindo então PrtF (SfbI) e F1 (PrtF1). A consequência desta ciclização, é a mutagênese, com uma grande produção destas enzimas, aumentando sua sobrevivência e disseminação. Assim, o estado intracelular e posterior escape e produção de enzimas, propiciam o aumento da variante genética. Este ciclo crítico de

sobrevivência indica um mecanismo de resistência potencial ao uso indiscriminado de antibióticos (Wang & Cleary, 2019).

4.3. Microcolônias de *S. pyogenes*: a importância do meio intracelular e mecanismos em comum

Algumas regiões, como as tonsilas, são responsáveis por formar microcolônias do agente e aumentar a probabilidade de disseminação, sendo assim evidenciadas como bons lugares para seu acúmulo e maturação. Outrossim, em alguns estudos, crianças que apresentavam amigdalite, possuíam um grande reservatório de *Streptococcus* nas tonsilas. De forma a comparar estes dados, indivíduos que não continham as amígdalas (removidas cirurgicamente) não possuíam estas microcolônias intracelulares (Wang & Cleary, 2019). De fato, para que estas causem outras patologias, em específico para algumas regiões, é necessário que se acumulem próximo ao local de proliferação ou em regiões que facilitem a transição.

O meio intracelular, como já dito anteriormente, é utilizado como vantagem pelo microrganismo. Dessa forma, além de serem regiões de acúmulo e disseminação, a depender do tipo de célula, o ambiente permite que estas bactérias escapem da ação fagocitária, da neutralização de anticorpos e da atividade antimicrobiana. Neste sentido, estas regiões que permitem este acúmulo, propiciam menos suscetibilidade ao tratamento (Wang & Cleary, 2019).

Além dos mecanismos variantes já citados, um mecanismo intrínseco de invasão celular ocorre na maioria das cepas. Para este mecanismo, a utilização de uma proteína extracelular bacteriana (InvA), que se adere às integrinas, uma superfamília de glicoproteínas aderidas as células da matriz extracelular produtoras de colágeno e outros subprodutos, é comum. Esta intercalação de intermediários permeia rearranjos do citoesqueleto e membrana celular, permitindo a sua entrada (Hurst et al., 2018).

Ademais, esta movimentação ocorre também durante a utilização das invasinas PrtF ou F1 já citadas. No entanto, este método se dá pela relação invasina e Fn, a proteína de ligação à bronectina. A proporção destes peptídeos e suas variantes demonstram características evolutivas e de sobrevivência. Alterações quanto à sinalização bioquímica e os ligantes da célula hospedeira também foram relatados, se diferenciando quanto ao subtipo de cepa de *S. pyogenes* (Hurst et al., 2018).

A exemplo disso, a cepa mutante M1 de *S. pyogenes* como citado anteriormente, é capaz de formar uma espécie de zipper na superfície celular. O resultado desta ação é a formação de pseudópodes que envolvem o microrganismo. Este funcionamento depende da extensão de actina ligada a membrana da célula hospedeira. Após a interação e a formação dos braços de englobamento, o vacúolo é formado com actina polimerizada situada em volta (Wang & Cleary, 2019). Nesta perspectiva, há de se pensar que a grande proporção de actina nos tecidos musculares, como o coração, evidenciam uma maior probabilidade de ingestão celular dessa variante.

4.4. Complicações relacionadas: febre reumática aguda, artrite reativa pós estreptocócica e doença cardíaca reumática

Após o estabelecimento da colonização e proliferação, carboidratos de identificação presentes na parede celular e as interações formadas por estruturas proteicas na superfície estreptocócica e componentes dos tecidos hospedeiros, podem estimular respostas auto-reativas de anticorpos e células T, caracterizando a febre reumática aguda (Yamaguchi, 2018).

A febre reumática aguda (FRA) é uma patologia auto-imune decorrente de complicações em quadros de faringite causada pelo *Streptococcus pyogenes*. O desenvolvimento de tal vem sendo associado a predisposições genéticas, na qual somente pessoas que a possuem desenvolvem o problema. A FRA é definida como um processo inflamatório em pontos localizados do organismo, essencialmente nas articulações e no coração, os quais caracterizam seus principais sintomas: artrite e cardite, para artrite reativa pós estreptocócica (ARPE) e doença cardíaca reumática (DCR), respectivamente. Além disso, apresenta manifestações clínicas comuns, como febre, fadiga, sensibilidade e dores constantes (Karthikeyan & Guilherme, 2018).

A patogênese da FRA, apesar de não ser bem definida, é associada a fatores como predisposições genéticas bem como a virulência apresentada pela cepa infectante. O processo inflamatório demonstrado baseia-se em funções fisiológicas normais de atuação do sistema imunológico no organismo a partir da detecção de antígenos presentes na bactéria, que desencadeiam a cascata humoral e conseqüente produção de anticorpos específicos. No entanto, o processo acaba resultando em uma reação cruzada com proteínas de células do próprio organismo, ocasionando dessa forma, lesões características (Sharma & Toor, 2017).

O mecanismo pelo qual se inicia o processo autoimune é baseado no mimetismo molecular, onde o microrganismo patogênico, no caso o *S. pyogenes*, passa a apresentar traços

antigênicos, estruturais ou funcionais semelhantes ao hospedeiro (Martin et al., 2015). Esse mimetismo se relaciona às interações entre adesinas/integrinas e partes destes sistemas, além do reconhecimento e disseminação do epítipo local, que resulta nesta identificação de auto-antígenos, causando amplificação do dano imune. Deste modo, a formação de complexos e o reconhecimento de epítipos próprios como antígenos, constituem a forma como este provoca inflamação (Hurst et al., 2018).

Essencialmente, a DCR é ocasionada devido compartilhamento de alguns epítipos antigênicos entre a proteína M e o antígeno N-acetil-beta-D-glucosamina, presentes no *S. pyogenes*, e a miosina e a laminina, ambas presente no músculo e nas válvulas cardíacas humanas, respectivamente, desencadeando assim a resposta autoimune cruzada com tais células. Portanto, o prejuízo desencadeado às células cardíacas é fruto da cascata humoral bem como da liberação de citocinas pró-inflamatórias e células T (Karthikeyan & Guilherme, 2018).

Para esta mesma complicação cardíaca, as respostas têm como alvo as superfícies das válvulas cardíacas e, através do endotélio, desencadeiam inflamação e infiltração celular. Ataques repetidos de anticorpos e infiltração celular induzem dano ao tecido e podem estimular a disseminação do epítipo, levando a este autorreconhecimento. As respostas imunes ao Th-1 (T helper 1), a medida que as células T CD4+ se infiltram no endotélio, são predominantemente estimuladas por altos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF- α (Fator de necrose tumoral- α) e IFN- λ (Interferon- λ) e baixos níveis de células Treg (células T regulatórias), além de IL-4 (interleucina-4), contribuindo à progressão das lesões (Sharma & Toor, 2017).

Além do padrão imune celular por meio de células T, a lectina de ligação à manose (MBL) é uma proteína celular humana que reconhece sequências particulares de sacarídeos nas superfícies de vários microrganismos, o resultado deste processo é a ação do complemento pela via da lectina. O ato leva a opsonização, fagocitose e lise de patógenos direcionados. Nesse sentido, cepas que contêm grandes quantidades de GlcNAc, aumentam as probabilidades de lesões cardíacas. Por tanto, as variantes genéticas já citadas anteriormente, como as cepas produtoras de proteína M e de adesinas, além da presença de GlcNAc propiciam não só o aumento de lesão cardíaca, como a proporção de mais ataques imunocompetentes (Karthikeyan & Guilherme, 2018).

Com efeito, o desenvolvimento de dano tecidual cardíaco é a pior sequela associada à FRA, caracterizando-se por lesões cardíacas valvares constantes e progressivas que por sua vez podem afetar desde o pericárdio ao endocárdio, variando de acordo com o grau de

desenvolvimento da doença. Ademais, as lesões normalmente, chegam às válvulas cardíacas levando a danos irreversíveis, principalmente na mitral, podendo também evoluir para quadros de insuficiência cardíaca (Yamaguchi, 2018).

Ao passo que, a DCR é a manifestação crítica da FRA, a Artrite Reativa Pós Estreptocócica (ARPE) é a manifestação mais frequente. A alteração é caracterizada por presença de edemas em conjunto com dor intensa nas articulações, mais especificamente nas grandes articulações, como joelho, ombros, cotovelo ou tornozelos, apresentando-se migratória e cumulativa entre os locais afetados. Com fisiopatologia semelhante à da FRA, a ARPE possui um período de latência de cerca de 10 dias entre os primeiros sintomas do quadro de faringite e o aparecimento das manifestações articulares (Imai et al., 2020).

Neste sentido, a análise destes dados nos permite avaliar o risco associado ao desenvolvimento e progressão da infecção. Os fatores associados dependem não só das condições intrínsecas ao paciente, vinculadas a sua fisiologia humana suscetível, como também, do repertório de determinada cepa bacteriana da espécie a apresentar todos os fatores de virulência já citados (Wang & Cleary, 2019).

4.5. Os superantígenos: um ponto fora da curva

A faringite prévia por *S. pyogenes* e sua variante virulenta são amplamente aceitos como elementos iniciais na casualidade e desenvolvimento de DCR e ARPE. No entanto, nem todas as cepas de *S. pyogenes* são capazes de disparar essas doenças. Aspectos esses, revelam que esta magnitude depende de outras características moleculares importantes, como os superantígenos (SAg). A etapa crucial para estas manifestações, é a sua apresentação, que alteram as respostas das células T e os níveis de citocinas, ou seja, a intensidade da resposta. Para este processo, o complexo de histocompatibilidade (MHC) e variações no antígeno leucocitário humano (HLA), representam os grandes aliados para o desenvolvimento dessas complicações (Suárez-Arrabal et al., 2019).

O HLA apresenta peptídeos auto-antigênicos na superfície de células apresentadoras de antígenos (APCs), como células dendríticas, macrófagos e células B, às células T auto-reativas que podem levar à uma estimulação inadequada. Essas células T potencialmente auto-reativas podem reagir de maneira cruzada com antígenos exógenos (Hurst et al., 2018). As complicações decorrentes da invasão estreptocócica, tem sido constantemente associada a respostas inflamatórias diferenciais de SAg com moléculas diferentes de MHC classe II, capazes de ativar células T auto-reativas. Desse modo, variações alélicas em HLA sugerem

uma resposta inadequada maior, havendo uma relação direta entre a resposta e estas lesões teciduais (Martin et al., 2015).

4.6. Diagnóstico das infecções das vias aéreas superiores por *S. pyogenes*

O padrão ouro para o diagnóstico das faringites estreptocócicas é a cultura da orofaringe, que permite o isolamento e a identificação do *S. pyogenes*, com sensibilidade de 90% a 95%, estes podem ser inoculados por técnicas de esgotamento em meios sólidos de ágar sangue, com temperaturas de 35°C a 37°C, atmosfera microaerófila e intervalos de 24 a 48 horas (Khosravi et al., 2016; Sykes et al., 2020). Assim, as colônias beta-hemolíticas são submetidas a coloração de Gram (cocos Gram-positivos), subsequentes ao teste bioquímico de produção da catalase, que identifica o microrganismo isolado como gênero *Streptococcus* e, por fim, para distinguir o *S. pyogenes* de outras espécies desse gênero, realizam-se testes de sensibilidade a bacitracina e/ou análises sorológicas (Suárez-Arrabal et al., 2019).

Para a identificação do *S. pyogenes* relacionado às manifestações invasivas, as culturas são preparadas a partir de amostras coletadas nos locais de infecção, geralmente por técnicas especializadas e alguns procedimentos cirúrgicos ou radiológicos, e ainda, hemoculturas (Edwards et al., 2018). No entanto, existem limitações em relação à velocidade de realização desse tipo de diagnóstico, sendo um fator determinante para pacientes que se encontram comprometidos com as infecções subjacentes graves, como a FRA, principalmente com sintomas cardíacos. Além dos testes sorológicos, como a Antiestreptolisina O (ASLO) e a anti-desoxyribonuclease B (anti-DNase), que também são limitados para doenças agudas, pois o pico dos marcadores é atingido somente entre 3 e 8 semanas (Sánchez-Encinales et al., 2019).

Diante disso, outras alternativas diagnósticas que estão em processo de análises para essas patologias, como ensaios imunocromatográficos rápidos que produzem resultados em menos de uma hora a partir de amostras coletadas da orofaringe (swab de garganta), com 97% de sensibilidade e 95% de especificidade, de acordo com o fabricante e ensaios proteômicos para *Streptococcus* do grupo A invasivos, que identificam proteínas e variantes secretados pelas bactérias após cultura *in vitro* e em amostras clínicas de fluidos. Todavia, essas análises ainda não possuem evidências suficientes que comprovem sua efetividade e garantam seu uso de forma segura (Edwards et al., 2018; Reijtman et al., 2020).

5. Considerações Finais

A análise dos dados sobre a fisiopatologia das infecções por *Streptococcus pyogenes* no trato respiratório superior sugere que os fatores que influenciam na sobrevivência do microrganismo se relacionam principalmente com a sua invasão celular a outros tecidos, associada diretamente a sua patogenicidade. A variante proporção de cepas da espécie indicam engenhosos mecanismos de interação. A diferença consiste principalmente na proporção e na dinâmica de alguns peptídeos que fornecem meios para que estes adentrem ao meio intracelular, o seu estado de interesse. Constatou-se que a ciclização do microrganismo para fora da célula, favorece a transmutação e super produção destes peptídeos. O uso indiscriminado de antibióticos, por sua vez, parece influenciar em todas estas etapas de sobrevivência da espécie bacteriana.

A depender da bactéria e da resposta imune humoral/celular, as complicações relacionadas perante uma infecção prévia por *S. pyogenes* são alarmantes, com destaque para a febre reumática aguda, artrite reativa pós estreptocócica e doença cardíaca reumática. Pois, à medida que o contágio evolui, as alterações são mais proeminentes e irreversíveis.

Quanto ao diagnóstico das faringites estreptocócicas, conclui-se que a cultura da orofaringe é considerada o padrão ouro, permitindo o isolamento e a identificação do *S. pyogenes*. Constatou-se que os testes sorológicos, como a Antiestreptolisina O (ASLO) e a anti-desoxyribonuclease B (anti-DNase) são limitados para doenças agudas, pois o pico dos marcadores é atingido somente entre 3 e 8 semanas. Espera-se, dessa forma, que outras alternativas diagnósticas, bem como ensaios imunocromatográficos rápidos, sejam efetivos para contribuir com o diagnóstico e tratamento precoce dessas infecções.

Durante o processo de produção deste estudo algumas limitações foram encontradas, com destaque para o reduzido número de artigos científicos sobre o tema escritos em português. Evidenciando, assim, a necessidade do incentivo à pesquisa científica no Brasil. Dessa forma, espera-se que o presente trabalho possa contribuir significativamente ao sintetizar as principais informações encontradas na literatura científica sobre a fisiopatologia, as complicações e o diagnóstico microbiológico das infecções por *Streptococcus pyogenes* no trato respiratório superior nos últimos cinco anos.

Referências

Edwards, R. J., Pyzio, M., Gierula, M., Turner, C. E., Abdul-Salam, V. B., & Sriskandan, S.

(2018). Proteomic analysis at the sites of clinical infection with invasive *Streptococcus pyogenes*. *Scientific Reports*, 8(1), 5950. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24216-2>

Hurst, J. R., Kasper, K. J., Sule, A. N., & McCormick, J. K. (2018). *Streptococcal pharyngitis* and rheumatic heart disease: the superantigen hypothesis revisited. *Infection, Genetics and Evolution*, 61, 160–175. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.006>

Imai, K., Tarumoto, N., Tachibana, H., Hanabusa, A., Sakai, J., Yokota, K., Mimura, T., & Maesaki, S. (2020). Endogenous endophthalmitis secondary to septic arthritis caused by group A *Streptococcus* infection: A case report and literature review. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 26(1), 128–131. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2019.06.008>

Karthikeyan, G., & Guilherme, L. (2018). Acute rheumatic fever. *The Lancet*, 392(10142), 161–174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30999-1)

Khosravi, A. D., Ebrahimifard, N., Shamsizadeh, A., & Shoja, S. (2016). Isolation of *Streptococcus pyogenes* from children with pharyngitis and emm type analysis. *Journal of the Chinese Medical Association*, 79(5), 276–280. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2016.01.002>

Maciá, D. E., Flor Macián, E. M., Borrás, R., Poujois Gisbert, S., & Muñoz Bonet, J. I. (2018). Infección por *Estreptococo pyogenes* en la edad pediátrica: desde faringoamigdalitis aguda a infecciones invasivas. *Anales de Pediatría*, 88(2), 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.02.011>

Martin, W. J., Steer, A. C., Smeesters, P. R., Keeble, J., Inouye, M., Carapetis, J., & Wicks, I. P. (2015). Post-infectious group A streptococcal autoimmune syndromes and the heart. *Autoimmunity Reviews*, 14(8), 710–725. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.04.005>

Oppegaard, O., Mylvaganam, H., Skrede, S., Jordal, S., Glambek, M., & Kittang, B. R. (2017). Clinical and molecular characteristics of infective β -hemolytic streptococcal endocarditis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 89(2), 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.06.015>

Reijtman, V., García, M. E., Mastroianni, A., Isasmendi, A., Pinheiro, J. L., Pérez, G., &

Hernandez, C. (2020). Evaluation of a rapid diagnostic test for the detection of *Streptococcus pyogenes* in invasive infections. *Revista Argentina de Microbiología*, *xx*, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2019.08.004>

Sánchez-Encinales, V., Ludwig, G., Tamayo, E., García-Arenzana, J. M., Muñoz-Almagro, C., & Montes, M. (2019). Molecular Characterization of *Streptococcus pyogenes* Causing Invasive Disease in Pediatric Population in Spain A 12-year Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, *38*(12), 1168–1172. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002471>

Sharma, N., & Toor, D. (2017). Interleukin-10: Role in increasing susceptibility and pathogenesis of rheumatic fever/rheumatic heart disease. *Cytokine*, *90*, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.11.010>

Suárez-Arrabal, M. C., Sánchez Cámara, L. A., Navarro Gómez, M. L., Santos Sebastián, M. del M., Hernández-Sampelayo, T., Cercenado Mansilla, E., & Saavedra-Lozano, J. (2019). Invasive disease due to *Streptococcus pyogenes*: Changes in incidence and prognostic factors. *Anales de Pediatría (English Edition)*, *91*(5), 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.12.007>

Sykes, E. A., Wu, V., Beyea, M. M., Simpson, M. T. W., & Beyea, J. A. (2020). Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, *66*(4), 251–257. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32273409>

Wang, B., & Cleary, P. P. (2019). Intracellular Invasion by *Streptococcus pyogenes*: Invasins, Host Receptors, and Relevance to Human Disease. *Microbiology Spectrum*, *7*(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0049-2018>

Yamaguchi, M. (2018). Synergistic findings from microbiological and evolutionary analyses of virulence factors among pathogenic streptococcal species. *Journal of Oral Biosciences*, *60*(2), 36–40. <https://doi.org/10.1016/j.job.2018.02.004>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Daiane Maria da Silva Brito – 11,2%
Geovane Soares Mendes – 11,1%
Jessyca Maria Pereira Castro – 11,1%
David dos Reis Silva Filho – 11,1%
Marília Gabriela Santos Machado – 11,1%
Wesley Escórcio de Brito Borges – 11,1%
Maria Caroline da Silva Paulo – 11,1%
Mônica do Amaral Silva – 11,1%
Guilherme Antônio Lopes de Oliveira – 11,1%