



PROTOCOLO DE MONITORAMENTO DAS DOENÇAS INVASIVAS ESTREPTOCÓCICAS NO ESTADO DO PARANÁ

1. ANTECEDENTES E JUSTIFICATIVA:

O *Streptococcus pyogenes*, também denominado Estreptococo do Grupo A (EGA) é considerado um dos principais patógenos humano, devido sua alta frequência e diversidade de infecções que pode causar. O reservatório natural desse microrganismo é o trato respiratório e a pele humana, onde pode permanecer sem causar doença (portadores assintomáticos) ou pode desenvolver a faringite/tonsilite ou o impetigo/piodermite, acompanhadas ou não da escarlatina. Ainda, pode desencadear doenças de caráter autoimune como a febre reumática (FR) e a glomerulonefrite aguda (GNa). A partir dos sítios primários (orofaringe e pele), a bactéria pode ganhar acesso a tecidos estéreis e desenvolver as **doenças invasivas: pneumonia, sepses, meningite, celulite, fascíte necrosante (FN)** acompanhados ou não da **síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE)**, doenças graves que colocam em risco de morte os indivíduos acometidos.

Elementos que contribuem para o desenvolvimento e gravidade das **infecções invasivas** são as interações entre o patógeno e o hospedeiro. Essas interações variam com a linhagem do EGA (*emm*-tipo) envolvido; sua virulência e as características individuais do hospedeiro na modulação da resposta imune inflamatória. Os EGA podem ser classificados em mais de 200 tipos diferentes (*emm*-tipos) de acordo com diferenças encontradas na superfície celular da bactéria.

As doenças invasivas causadas pelo EGA podem ocorrer em qualquer idade. Afetam especialmente pessoas que apresentam comorbidades associadas (diabetes ou imunossupressão), porém nos últimos anos, elas têm se desenvolvido inclusive em indivíduos saudáveis. A rapidez do diagnóstico e introdução precoce de antimicrobianos estão associados à possibilidade de controle e cura da doença.

Em 2011, o Paraná registrou 11 casos de doença invasiva causada pelo estreptococo do grupo A, com 7 (63,3%) óbitos. Nos anos seguintes, os casos continuaram a acontecer, com 11 casos em 2012, 12 casos em 2013, 16 casos em 2014, 15 casos em 2015, 11 casos em 2016 e 17 casos em 2017, associados com elevados índices de morbimortalidade e letalidade.

A Secretaria de Estado de Saúde do Paraná, frente a este contexto, implanta o presente protocolo estadual para vigilância dos casos de Doenças Invasivas Estreptocócicas.



2. OBJETIVOS

Geral

- Identificar os casos de Doenças Invasivas Estreptocócicas no Estado do Paraná.

Específicos

- Investigar e descrever os casos de Doenças Invasivas Estreptocócicas por pessoa, tempo e lugar;
- Identificar os contatos portadores assintomáticos;
- Tratar, adequadamente e em tempo oportuno, os contatos portadores assintomáticos.

3. MÉTODO

A vigilância será de forma universal, independente de idade, sexo, etnia ou município de residência.

3.1 DEFINIÇÃO DE CASO SUSPEITO DE DOENÇA INVASIVA ESTREPTOCÓCICA

Paciente com isolamento do *S. pyogenes* (estreptococo do grupo A), a partir de um sítio estéril (**sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural, peritoneal ou sinovial**), ou amostras clínicas obtidas durante cirurgia (ex.: tecido muscular, secreções obtidas por punção profunda, coletadas durante debridamento em caso de Fasceíte Necrosante ou ainda tecido ósseo). A confirmação laboratorial define o caso com ou sem evidência clínica de presença de doença invasiva.

Evidências clínicas podem se manifestar através de diferentes condições, que incluem a síndrome do choque tóxico estreptocócico, necrose de tecidos moles como Fasceíte Necrosante, miosite ou gangrena, meningite, pneumonia ou bacteremia/sepses.

3.2 DEFINIÇÃO DE SÍNDROME DO CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICO – SCTE

A SCTE é a manifestação mais grave da infecção causada pelo EGA, com uma taxa de mortalidade de até 80%, que pode ou não se desenvolver nos pacientes com doença invasiva estreptocócica.

Sintomas clínicos: Os sintomas iniciais mais comuns são: dor e mal estar generalizado, de início repentino, geralmente precedendo outros achados físicos. A febre é o sinal mais comum no início da infecção, embora, a hipotermia possa estar presente em pacientes com choque. Vinte por cento (20%) dos pacientes apresentam uma síndrome semelhante à gripe, caracterizada por febre, calafrios, mialgia, náuseas, vômitos e diarreia.



Confusão mental está presente em 55% dos pacientes. Alguns pacientes podem evoluir para coma ou morte. Um eritema difuso tipo escarlatina-*like* pode ser observado em aproximadamente 10% dos pacientes. Cerca de 50% dos pacientes podem ter a pressão arterial normal (pressão sistólica > 110 mm Hg) na admissão, mas podem desenvolver hipotensão em 4 horas. Pacientes com sintomas de faringite estreptocócica raramente desenvolvem SCTE, embora casos raros já tenham sido relatados.

Caso suspeito = 1b + 2 (a + b)

Caso confirmado = 1a + 2 (a + b)

1. Isolamento do estreptococo do grupo A - EGA

- a) De sítio estéril
- b) De sítio não estéril

2. Sinais clínicos de gravidade

- a) Hipotensão
- b) Anormalidades Clínicas ou laboratoriais (**2 ou mais**)
 - Insuficiência renal
 - Coagulopatias
 - Anormalidades hepáticas
 - Síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)
 - Necrose tecidual extensa (FN)
 - Exantema eritematoso
 - Morte

3.3 DEFINIÇÃO DE FASCEÍTE NECROSANTE – FN

A FN é uma infecção muito grave, mediada por enzimas e toxinas produzidas por algumas linhagens de EGA. Esta doença é também conhecida como “*flesh eating diseases*” por agredir a fáscia superficial (tecido subcutâneo) de forma rápida e progressiva, com alto índice de morbimortalidade. Cerca de 30 a 70% dos pacientes morrem apesar dos agressivos e modernos tratamentos. Principalmente nos casos associados à SCTE (que leva a insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos). A porta de entrada dos estreptococos não pode ser comprovada em pelo menos metade dos casos e só pode ser presumido em muitos outros. A FN se desenvolve geralmente a partir de um pequeno trauma na pele (picada de inseto ou arranhadura, por exemplo), ou no local exato de um trauma não penetrante (como uma contusão) e rapidamente progride dentro de 24 a 72 horas. Uma infecção viral (como a varicela) pode abrir uma porta para a entrada do EGA e pode estar associada a casos de FN.



3.3.1 CASO SUSPEITO DE FASCEÍTE NECROSANTE: Todo indivíduo que apresentar necrose de tecidos moles em qualquer parte do corpo, com envolvimento da fáscia superficial, associado a uma ou mais das seguintes condições: morte, choque (pressão sistólica <90 mm de Hg), coagulação intravascular disseminada ou falência de órgãos e/ou sistemas: falência respiratória, renal e/ou hepática. Esta condição necessita de confirmação sorológica de infecção estreptocócica com aumento de título em até 4 vezes de **Anti-Estreptolisina O (ASLO)** ou de **Anti-DNase B** ou ainda presença de **Cocos Gram Positivos** no tecido necrosado.

3.3.2 CASO CONFIRMADO de FASCEÍTE NECROSANTE: Todo indivíduo que apresentar necrose de tecidos moles em qualquer parte do corpo, com envolvimento da fáscia superficial, associado a uma ou mais das seguintes condições: morte, choque (pressão sistólica <90 mm de Hg), coagulação intravascular disseminada ou falência de órgãos e/ou sistemas (como respiratório, renal e/ou hepático). Esta condição necessita de **confirmação laboratorial com o Isolamento de *Streptococcus pyogenes* (grupo A)** em sítio estéril do corpo, ou no material obtido através de punção profunda dos sítios infectados.

Caso suspeito = (1 + 2) e título aumentado 4X:
a) Anti-Estreptolisina O (ASLO)
b) Anti-DNase B
c) GRAM- Presença de Cocos Gram Positivos no tecido necrosado.

Caso Confirmado = (1 + 2 + 3)

1. **Necrose de tecidos moles** com envolvimento da fáscia.
2. **Doenças sistêmica grave:** incluindo **1 ou mais dos seguintes:**
 - a. Morte.
 - b. Choque (pressão sistólica <90 mm de Hg)
 - c. Coagulação intravascular disseminada
 - d. Falência de órgãos e sistemas
 - Falência respiratória
 - Falência renal
 - Falência hepática.

3. Isolamento de *Streptococcus pyogenes* (grupo A) de sítio estéril do corpo.

3.3.3 Diagnóstico diferencial: Picada de aranha marrom, celulite, síndrome da pele



escaldada (*Staphylococcus aureus*), púrpura fulminante, coagulação intravascular disseminada.

3.3.4 Tratamento: O tratamento para caso suspeito ou para caso confirmado deve ser iniciado o mais rápido possível, **em ambiente hospitalar**, antes mesmo dos resultados laboratoriais. Preconiza-se altas doses de penicilina cristalina associada a clindamicina.

Tratamento para Adultos:

Penicilina cristalina: 2-4 milhões de UI a cada 4 - 6 horas EV

Associada (+)

Clindamicina: 600–900 mg a cada 8 horas EV

Tratamento para Crianças:

Penicilina: 60 000–100 000 UI/kg/dose a cada 6 horas EV

Associada (+)

Clindamicina: 10–13 mg/kg/dose a cada 8 horas EV

OBS.: No caso de pacientes alérgicos a penicilina, substituir esse antimicrobiano por vancomicina, linezolidina ou daptomicina e monitorar função renal.

ATENÇÃO: Orientar o isolamento respiratório para atendimento do paciente por até 24 horas após início do tratamento com antibiótico.

3.3.5 Debridamento Cirúrgico : O debridamento cirúrgico é obrigatório no caso de suspeita de infecção profunda. A presença de secreção e necrose no local da inspeção fornece o diagnóstico precoce e definitivo de infecção invasiva e permite a identificação do agente etiológico através da análise laboratorial da secreção com a **coloração de Gram** (cocos Gram positivos), **cultura** (*Streptococcus pyogenes*) e **tipagem molecular** (Tipo-M). A partir do momento que o paciente passe a demonstrar toxicidade - evidência definitiva de FN, a realização do debridamento pode já não ser mais possível, pois a área infectada pode ter se estendido para áreas vitais (cabeça, tórax, pescoço ou abdômen) impossibilitando o procedimento.

A COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE DEVE SER REALIZADA ANTES DO
INÍCIO DA TERAPIA ANTIMICROBIANA.

Não atrasar o início do antibiótico aguardando o debridamento do tecido, coletar mesmo após o início do antibiótico, pois a mortalidade aumenta a cada hora sem antibiótico



3.4 FLUXO DE INFORMAÇÃO DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA

3.4.1 Um caso de doença invasiva estreptocócica deve ser notificado imediatamente à vigilância epidemiológica municipal e estadual.

- Conduta da vigilância epidemiológica municipal - investigar e orientar os contatos íntimos do caso índice quanto ao aparecimento de sintomas característicos de infecção estreptocócica (odinofagia com ou sem febre; quadro clínico de amigdalite/faringite ou infecção cutânea), durante o período de 30 dias.

3.4.2 Definição de Contatos Íntimos:

- Todos os indivíduos que permaneceram em contato com o caso índice por pelo menos 20 horas, distribuídas na semana que antecedeu os primeiros sintomas do caso índice.
- Indivíduos e profissionais de saúde que tiveram contato com secreções do paciente, sem uso de Equipamentos de Proteção Individual - EPIs.

3.4.3 Ações da Vigilância Epidemiológica:

- **Para contatos sintomáticos:** Coletar amostra de secreção de orofaringe e instituir antibioticoterapia, conforme quadro a seguir (não aguardar confirmação laboratorial).
- **Para contatos assintomáticos:** Coletar amostra de secreção de orofaringe e aguardar confirmação laboratorial da presença de estreptococo do grupo A, para então instituir antibioticoterapia, conforme quadro a seguir.

3.4.4 Tratamento dos Contatos:

- Apesar da alta transmissão de *E. pyogenes*, a frequência de novos casos de doença invasiva nos contatos é baixa, assim, o tratamento dos contatos é controverso. Porém, devido ao impacto causado nos contatos pela morbimortalidade da doença e a facilidade da administração dos antibióticos, o tratamento dos contatos pode ser recomendado, sobretudo em contatos imunossuprimidos e com feridas, nas doses abaixo:



Penicilina Benzatina IM profundo, dose única.

Crianças até 25 Kg- 600.000 UI

Crianças acima de 25 Kg e adultos - 1.200.000 UI

ou

Amoxicilina VO de 8/8h ou 12/12 por 10 dias.

Crianças – 50mg/Kg/dia

Adultos – 500mg

Para pacientes conhecidamente alérgicos à penicilina utilizar **azitromicina** 1x ao dia, por 5 dias, VO

Crianças – 12mg/Kg/dia

Adultos – 500mg

3.4.5 Vigilância Clínica dos contatos:

- Assegurar vigilância de até 30 dias após a identificação do último caso, em parceria com a Atenção Primária em Saúde.
- Orientar os contatos íntimos do paciente a procurar imediatamente avaliação médica caso febre > 38°C sem foco infeccioso ou quadro clínico de amigdalite, faringite ou infecção cutânea.

3.4.6 Ações de Educação em Saúde:

- Informar as pessoas da comunidade a procurar atendimento nos serviços de saúde, no caso de apresentarem os sinais ou sintomas já descritos acima.
- Orientar quanto a procedimentos de higiene oral, lavagens das mãos e de ambiente.

3.4.7 Preencher a Planilha de Acompanhamento dos Contatos:

- Preencher, de forma mais completa possível, a planilha (em anexo) com os dados dos contatos íntimos do caso doença invasiva estreptocócica.



3.5 FLUXO DE ENVIO DE AMOSTRAS PARA O LACEN-PR

3.5.1 Orientações para encaminhamento de amostras do caso suspeito de doença invasiva estreptocócica, ao Lacen:

- Municípios/hospitais que não possuem laboratório para realizar a cultura e identificação do EGA devem enviar a amostra clínica para o Lacen/PR em caso de suspeita clínica de doença invasiva estreptocócica.
- **Amostras clínicas: Sangue, líquido cefalorraquidiano, líquido pleural, líquido peritoneal e líquido sinovial ou amostras clínicas obtidas durante cirurgia (ex.: tecido muscular, secreções obtidas por punção profunda, coletadas durante debridamento em caso de Fasceíte Necrosante).**
- **Envio de amostras clínicas:** Encaminhar as amostras clínicas coletadas em caixa de isopor, com gelo reciclável, o mais rapidamente possível: amostras “in natura” podem degradar e devem ser encaminhadas no máximo até 2 horas após a coleta. Materiais armazenados em meio de transporte *Stuart* podem ser encaminhados em até 24 horas após a coleta. As amostras devem ser coletadas, armazenadas e encaminhadas, respeitando as orientações do Manual de Coleta do Lacen/PR.
- Encaminhar ao Lacen/PR todas as cepas de *Streptococcus pyogenes* (EGA) isolados de sítio estéril e de amostras de feridas **quando associadas fasceíte necrosante** pertencentes a pacientes com diagnóstico de doença invasiva estreptocócica.
- **Envio de cepas/isolados:** A cepa de EGA deve ser primeiramente estriada sobre a superfície de uma placa de ágar sangue, incubada por 24 horas na temperatura de 35°C±1 em atmosfera aeróbica. Após incubação, verificar a pureza. A cepa deve ser enviada preferencialmente na placa de ágar sangue devidamente vedada. Enviar em até 24 horas à temperatura ambiente.
- **A requisição do GAL deverá ser preenchida de seguinte forma:**
 1. No campo pesquisa selecionar “Estreptococos Beta hemolíticos”.
 2. No campo material biológico inserir Amostra clínica.
 3. No campo “Observações”: Descrever o histórico e a clínica do paciente com suspeita de doença invasiva estreptocócica.



3.5.2 Orientações para encaminhamento de secreção de orofaringe de contatos de paciente com doença invasiva estreptocócica ao Lacen:

- Em caso de coleta de secreção orofaringe de contatos de pacientes com doença invasiva estreptocócica, o swab com meio de Stuart deve ser enviado para cultura e pesquisa de EGA ao Lacen/PR.

- **Secreção de orofaringe de contatos:** Coletar o exsudato tonsilofaríngeo com auxílio de um abaixador de língua e um swab estéril. Friccionar firmemente o swab contra a parede posterior da faringe do paciente e em seguida, friccionar a tonsila direita e esquerda, especialmente sobre áreas com pus. Após a coleta, o swab deve ser colocado em meio de transporte Stuart. As amostras devem ser coletadas, armazenadas e encaminhadas, respeitando as orientações do Manual de Coleta do Lacen/PR.

- **Exames que devem ser solicitados ao Lacen/PR:**
 1. Cultura
 2. Tipagem Molecular :
 - a. Sequenciamento do gene *emm* – para identificação do M-tipo de EGA
 3. Teste de Sensibilidade

- **A requisição do GAL deverá ser preenchida de seguinte forma:**
 4. No campo pesquisa selecionar “Estreptococos Beta hemolíticos”.
 5. No campo material biológico inserir Amostra clínica.
 6. Para contatos no campo “Observações”: descrever o nome do paciente “caso índice” e referir o tipo de contato: familiar (irmão, mãe, pai etc.), escolar ou hospitalar. Descrever se o contato apresenta algum sintoma ou se é assintomático.

4. Em situação de dúvida, entrar em contato com:

1- Divisão de Vigilância de Doenças Transmissíveis DVVTR/CEPI, pelos telefones (41) 3330-4261 e 3330-4561 com Amanda Bacaro ou Renato Lopes.

2- Lacen/PR pelo telefone (41) 3299-3243, Seção de Bacteriologia, com Guilherme Becker.

3- Nos finais de semana e feriados contatar o Centro de Informações Estratégicas e Respostas em Vigilância em Saúde - CIEVS pelo telefone (41) 99117- 3500.



5. REFERÊNCIAS

Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. Review The global burden of group A streptococcal diseases. *Review Literature And Arts Of The Americas*. 2005; 5(November):685–94.

Cunningham MW. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*. 2000 Jul;13(3):470–511.

Gates M. Invasive group A streptococcus in a skilled nursing facility--Pennsylvania, 2009-2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2011 Oct 28;60(42):1445–9.

Milne LM, Lamagni T, Efstratiou a, Foley C, Gilman J, Lilley M, et al. *Streptococcus pyogenes* cluster in a care home in England April to June 2010. *Euro surveillance : bulletin européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2011 Jan;16(47):200-21.

Public Health Agency of Canada. Guidelines for the Prevention and Control of Invasive Group A Streptococcal Disease. *CCDR* 2006;32S2:1-26.

Roy S, Kaplan EL, Rodriguez B, Schreiber JR, Salata RA, Palavecino E, et al. A family cluster of five cases of group A streptococcal pneumonia. *Pediatrics*. 2003 Jul;112(1): 61–5.

Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerging infectious diseases*. 1995;1(3):69–78.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, and James C. Wade JC. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 59 (2): 10–52.

Torres RSLA, Torres RPA, Smeesters PR, Palmeiro JK, Messias-Reason IJ, Dalla-Costa LM. Group A *Streptococcus* antibiotic resistense in southern Brazil: A 17 –year surveillance study. *Microb Drug Resist*. 2011; 17 (2): 313-9.

Torres RSLA, Fedalto LE, Torres RFA, Steer AC, Smeesters PR. 2013. Group A *Streptococcus* Meningitis in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**(2): 110–114.

Torres RSLA, Santos TZ, Torres RAA, Petrini LMCM, Burger M, Steer AC and Smeesters PR. Management of Contacts of Patients With Severe Invasive Group A Streptococcal Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. p: 1–6, 2014.

6. ANEXO: Planilha de Investigação de Contatos de Caso de *Streptococcus pyogenes*