



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JEANNIE YOKOYAMA DE SOUSA

***STREPTOCOCCUS PYOGENES*: A COMBINAÇÃO DE VIRULÊNCIA E
VERSATILIDADE**

Trabalho de conclusão de curso em formato de artigo, elaborado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob orientação da professora MSc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

BRASÍLIA
2019

***Streptococcus pyogenes*: a combinação de virulência e versatilidade**

Jeannie Yokoyama de Sousa¹
Fabiola Fernandes dos Santos Castro²

Resumo

O *Streptococcus pyogenes* também é conhecido como estreptococo β -hemolítico do grupo A (SAG). O homem é seu único reservatório na natureza, sendo encontrado, colonizando de forma assintomática a pele; as mucosas da garganta, o nariz, a nasofaringe, o ânus e o couro cabeludo. Essa bactéria acomete mais crianças, adolescentes e idosos, devido à má higiene, à baixa imunidade e às infecções secundárias. Também possui a capacidade de causar diversas formas de infecções clínicas e de sequelas pós-infecciosas, sendo a mais comum a faringite estreptocócica. Os principais fatores de virulência apresentados pelo *S. pyogenes* são os de aderência; a cápsula de ácido hialurônico; a proteína M; as enzimas DNase, C5a peptidase, hialuronidase e estreptoquinase; as exotoxinas pirogênicas; estreptolisinas. Através do estudo destes fatores é possível compreender a versatilidade deste micro-organismo.

Palavras-chave: *Streptococcus pyogenes*; Virulência; Versatilidade; Fatores de virulência.

***Streptococcus pyogenes*: the combination of virulence and versatility**

Abstract

The *Streptococcus pyogenes* is also known as group A β -hemolytic streptococci (GAS). Humans are their only reservoir in nature, they can be found asymptomatic colonizing tissues like skin; mucosa from throat, nose, nasopharynx, anus and hair scalp. This bacteria affects children, teenagers and elderly people, due to lack of hygiene, low immunity and secondary infections. Also it has the capacity of causing many clinical infections and suppurative sequelae, streptococcal pharyngitis being the commonest. The main virulence factors presented by *S. pyogenes* are the adherence ones; the acid hyaluronic capsule; M protein; the DNase, C5a peptidase, hyaluronidase and streptokinase enzymes; the pyrogenic exotoxins; streptolysins. Through the study of those factors, it's possible to understand the versatility of this micro-organism.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*; Virulence; Versatility; Virulence factors.

¹ Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. jeannie.yokoyama@gmail.com

² Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília – UNB. Professora do curso de Biomedicina no Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. fabiola.castro@uniceub.com

1. Introdução

A primeira descrição de uma infecção estreptocócica ocorreu em 1874, atribuída a Theodor Billroth, um cirurgião austríaco, que relatou uma erisipela e a infecção de uma ferida. Ele descreveu a presença de pequenos micro-organismos encontrados aos pares, em cadeias ou até mesmo isolados. Mas a importância só se deu em 1879, quando Louis Pasteur isolou o micro-organismo em amostra de úteros e sangue de mulheres que apresentavam febre puerperal, demonstrando que o estreptococo era o maior agente responsável pela doença de alta mortalidade em mulheres e recém-nascidos (FERRETI; STEVENS; FISCHETTI, 2013).

O gênero *Streptococcus* pertence à ordem *Lactobacillales* e à família *Streptococcaceae*. É composto por bactérias Gram positivas, que geralmente crescem em cadeias ou podem ser observadas aos pares, sendo micro-organismos nutricionalmente exigentes, catalase negativos e anaeróbios facultativos. Algumas espécies podem ser encontradas no solo, plantas, água, laticínios, alimentos, seres humanos e animais. Os *Streptococcus* de importância clínica são homofermentadores, capazes de obter ácido láctico através da fermentação da glicose sem a produção de gás (GOLIŃSKA et al., 2016).

A sua parede celular é sintetizada e reparada de forma contínua, formada principalmente por várias camadas de peptidoglicanos, constituída de N-acetilglicosamina e do ácido N-acetilmurâmico. Carboidratos, ácidos teicoicos, lipoproteínas e antígenos de superfície de origem proteica estão fixos nessa matriz (PROCOP et al., 2017).

As espécies de importância clínica para humanos podem ser divididas, por meio da sorologia, em sete grupos baseados na composição do carboidrato antigênico, conhecido como grupamento de Lancefield. Primeiramente, as espécies eram divididas de acordo com sua capacidade de lisar os eritrócitos presentes em sangue de carneiro. Os estreptococos β -hemolíticos são capazes de gerar um halo transparente em torno da colônia, representando a lise completa da célula vermelha; já os α -hemolíticos, geram uma hemólise parcial das hemácias, por meio do peróxido de hidrogênio, resultando na cor esverdeada ao redor da colônia, quando em meio com presença de oxigênio; e as espécies que não conseguem gerar hemólise são classificadas como γ -hemolíticas. A classificação de Lancefield foi capaz de subdividir estes micro-organismos com base em sua reação a pools contendo antissoro, capazes de reconhecer carboidratos de superfície da bactéria. Eles são agrupados antigenicamente de A a H e de K a V. Os mais associados a doenças humanas são os estreptococos do grupo A, B, C, D e G (HASLAM; GEME III, 2018).

O *S. pyogenes* também é conhecido como estreptococo β -hemolítico do grupo A (SAG). O homem é seu único reservatório na natureza, sendo encontrado, geralmente, colonizando assintomaticamente a pele, as mucosas da garganta, o nariz, a nasofaringe, o ânus e o couro cabeludo. Ainda assim, é um patógeno de grande importância clínica, pois pode ser

disseminado de pessoa a pessoa, ser transmitido por via respiratória e por compartilhamento de fômites, aumentando as chances quando o contato for maior que 24 horas com o indivíduo infectado. Acomete mais crianças, adolescentes e idosos, devido à má higiene, à baixa imunidade e devido a infecções secundárias. Possui capacidade de causar diversas formas de infecções clínicas e de sequelas pós-infecciosas. A infecção mais comum é a faringite estreptocócica. O SAG também coloniza a pele, e, por este motivo, é capaz de causar infecções superficiais como piodermites (BROUWER et al., 2016; DUPLOYEZ et al., 2017).

Dentro do grupo do gênero *Streptococcus*, os SAG foram os mais estudados, e um dos motivos é o fato da pele e da mucosa do homem serem seu único reservatório. Além das infecções agudas causadas pelo patógeno, também existem a febre reumática e a glomerulonefrite estreptocócica, duas sequelas não-supurativas. Os principais fatores de virulência apresentados pelo *S. pyogenes* são os de aderência; a cápsula de ácido hialurônico; a proteína M; as enzimas DNase, C5a peptidase, hialuronidase, estreptoquinase; exotoxinas pirogênicas; estreptolisinas (LINO, 2010; PROCOP et al., 2017).

Pelo histórico apresentado acima sobre a bactéria *S. pyogenes*, desenvolveu-se este trabalho para correlacionar a versatilidade que o micro-organismo apresenta com alguns de seus fatores de virulência conhecidos, desde a sua adesão até as diversas infecções por ele, diretamente ou indiretamente, ocasionadas.

2. Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica no formato narrativa. Para esse levantamento foram utilizadas as bases bibliográficas da BVS Brasil, do PubMed e Google Acadêmico, com o auxílio das palavras chave "*Streptococcus pyogenes*", "estreptococos do grupo A", "virulência", "virulence", "infecção invasiva estreptocócica", "streptococcal invasive infection", "fatores de virulência", "virulence factors", "streptococcal shock toxic syndrome" visando encontrar artigos publicados nos últimos dez anos, bem como trabalhos considerados referência sobre o tema publicados anteriormente, tanto no idioma português, como no inglês e no espanhol.

3. Desenvolvimento

3.1. Adesão e invasão

Os ácidos lipoteicoicos estão presos a membrana celular bacteriana e se expandem até a parede celular, estabilizando a mesma. Também tem participação no processo de aderência inicial da bactéria à região da faringe. Além disso, o SAG possui outras adesinas, como proteínas de ligação fibronectina (PBF), F1, F2, FPB54 e PFBP, que permitem adesão a células da faringe e de outros tecidos. A proteína F é uma proteína de superfície com alta

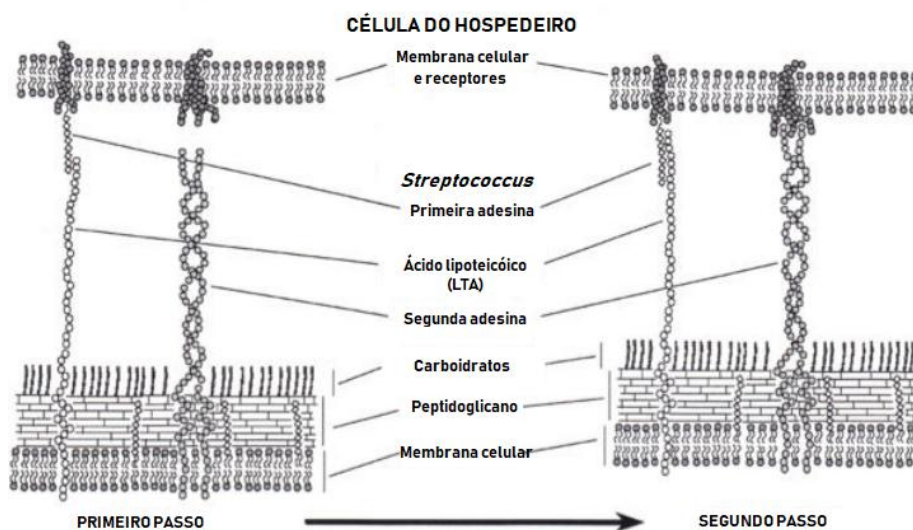
afinidade por ligações a fibronectina, podendo se ligar à matriz extracelular ou a células, muito eficaz na adesão e, ainda, auxilia na internalização. A expressão das proteínas F1 e F2 podem ser afetadas a nível transcricional pelas condições ambientais, tais como a presença de oxigênio e o potencial redução, podendo ser um indicativo de que a maioria das adesinas do SAG respondem da mesma forma, e que, ao invadir um tecido rico em gás carbônico e pobre em oxigênio, ocorra a inibição destas adesinas, facilitando a disseminação do micro-organismo (HANSKI; CAPARON, 1992; GOLIŃSKA et al., 2016; JAFFE et al., 1996; OZERI et al., 1998; WALKER et al., 2014).

Há também proteínas de superfície multifuncionais capazes de se ligar à fibronectina, como alguns sorotipos de proteína M, esta consegue participar na adesão em queratinócitos, presentes na pele, devido a sua interação com o cofator CD46 presente na membrana do queratinócito. A proteína Shr é responsável por captar a hemoglobina na superfície celular, para que ocorra a captação de ferro e a proliferação bacteriana. Seu mecanismo de captação não foi elucidado e se encontra em fase de estudo. A proteína gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase (GAPDH) é capaz de se ligar ao plasminogênio e possui ligação forte com o fibrinogênio, a fibronectina e outras proteínas da matriz extracelular (MACDONALD et al., 2018; PANCHOLI, 2017; WALKER et al., 2014).

O SAG possui adesinas ligantes ao colágeno (Cpa) e proteínas similares ao colágeno (Scl), como as Scl1 e Scl2. Células eucariotas tornam-se susceptíveis, visto que interagem com o colágeno. A presença de Cpa, Scl1 e Scl2 podem favorecer a autoimunidade, pois são muito imunogênicas, levando a produção de anticorpos que ocasionarão reação cruzada às proteínas do hospedeiro (CHAUDHARY et al., 2017).

Em 2005, foi descoberta a presença da pili, constituída de fimbrilina, capaz de se ligar às células do hospedeiro e de auxiliar na formação do biofilme. Estudos sugerem que o processo de adesão ocorra em duas etapas, em que o ácido lipoteicoico proporciona a aderência inicial por meio de uma fraca interação hidrofóbica entre a célula bacteriana e a célula do hospedeiro, evitando a repulsão eletrostática e permitindo que ocorra um segundo estágio irreversível, quando há um aumento da força e da afinidade, interação proteína com proteína ou interação de carboidrato com lectina, como o de adesão por meio da pili (Figura 1) (WALKER et al., 2014).

Figura 1: Modelo de adesão.



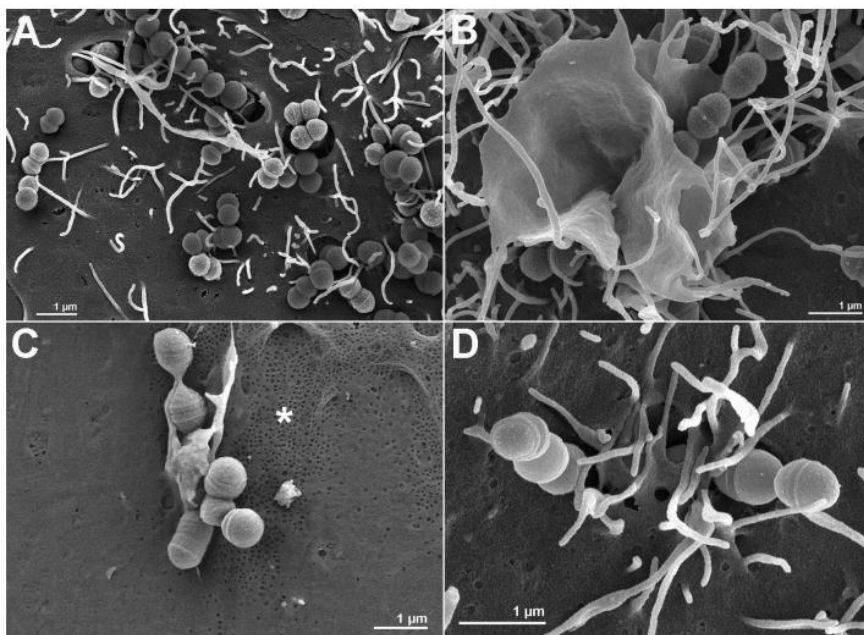
Fonte: adaptada de FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013.

O SAG possui diversas maneiras de invadir uma célula, uma delas é por meio da absorção de longas cadeias de estreptococos por intermédio de microvilosidades da célula. A absorção inicia quando a microvilosidade e o meio da cadeia de estreptococos interagem (Figura 2, D). O *S. pyogenes* também pode internalizar-se na célula por meio da endocitose via *caveolae*, uma invaginação de membrana plasmática (Figura 2, C). Quando o *S. pyogenes* adentra a célula, forma-se um novo compartimento chamado de caveosome¹, o qual não interage com o lisossomo. Existem invasinas distribuídas pela sua superfície ou proteínas difusas que promovem o rearranjo da actina presente no citoesqueleto, acarretando no desarranjo da membrana (Figura 2, B). Entre as adesinas mais estudadas estão a proteína M e a SfbI (do inglês, *Streptococcus pyogenes* fibronectina-binding protein), mas estudos indicam que o GAPDH, os superantígenos SPE A e SPE E, e a C5a peptidase estão associados a invasão das células do hospedeiro, porém o mecanismo não foi esclarecido (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; KISS; BOTOS, 2009).

Quando a SfbI interage com a fibronectina, esta última altera sua estrutura quaternária e expõe a região RGD (Arginina, Glicina e Aspartato) da molécula, permitindo que a integrina $\alpha 5 \beta 1$ se acople (Figura 2, A). Em um estudo, foi demonstrado que a proteína de adesão SfbI, que se liga à fibronectina em células eucariotas, desencadeia a internalização da bactéria por células não fagocitárias, quando esta é neutralizada por anticorpos específicos não ocorre a adesão e nem internalização do SAG (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; MOLINARI et al., 1997).

¹Não possui tradução para o português.

Figura 2: Mecanismos de invasão em microscópio eletrônico de varrimento de emissão de campo (FESEM) .



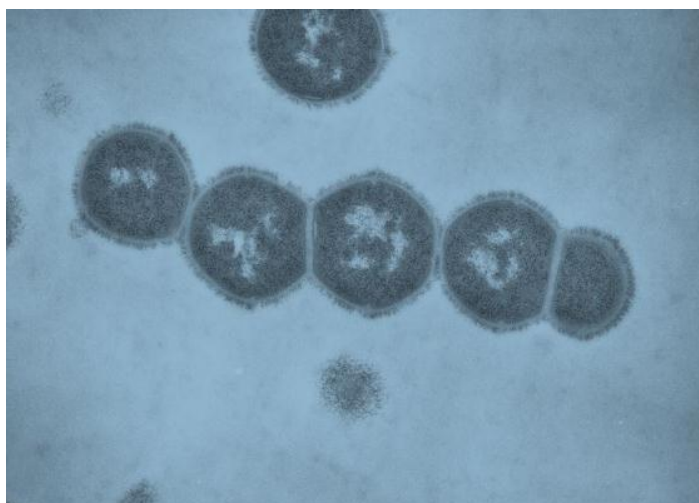
Fonte: FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013.

O fator de opacidade (FO) é uma substância produzida pelo SAG, responsável por tornar o soro mais turvo. Ele age na fração de lipoproteínas presentes no soro, se ligando à lipoproteínas de alta densidade (HDLs), deslocando a apolipoproteína A-I, rompendo a estrutura do HDL, liberando grandes partículas de lipídios, acarretando na turvação do soro. Possui capacidade de induzir a resposta imune em humanos e de se ligar a várias proteínas do hospedeiro, como a fibronectina e fibrinogênio (COURTNEY; POWNALL, 2010).

3.2. Proteína M

Descoberta pela Rebecca Lancefield, a proteína M é o fator de virulência mais estudado e é considerado o principal fator de virulência do SAG. É uma proteína fibrilar de superfície (Figuras 3 e 4) codificada pelo gene *emm*, cuja região N-terminal possui potencial de induzir autoimunidade. Atualmente, a classificação sorológica foi substituída pela tipagem do gene *emm*; a sua classificação ocorre pelo método de sequenciamento da extremidade 5' terminal do gene *emm*, utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase . Cerca de 250 tipos de *emm* foram identificados por essa metodologia. A sua expressão é regulada pela concentração de gás carbônico no ambiente e sua variabilidade genética é utilizada como uma ferramenta epidemiológica. (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; JAFFE et al., 1996; WALKER et al., 2014; ZHU et al., 2015).

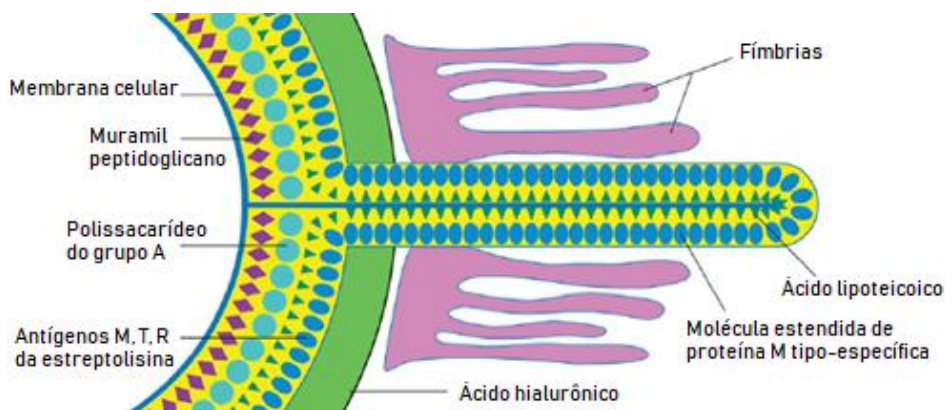
Figura 3: Proteína M em microscopia eletrônica (50.000x).



Fonte: FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013.

A proteína M é estável em meios ácidos, é termoestável e lábel em tripsina, presentes na superfície externa da parede celular. Estudos indicam a participação da proteína M na adesão de células epiteliais e na invasão de queratinócitos, como dito anteriormente. As cepas ricas em proteínas M são resistentes a fagocitose por polimorfonucleares, permitindo que a bactéria continue no tecido infectado, enquanto as que não possuem são fagocitadas com facilidade. Sua ação antifagocítica impede a opsonização do SAG, inibindo as vias clássica e alternativa do sistema complemento. Adicione-se a isso o fato de que as proteínas M possuem a capacidade de formar complexos com o fibrinogênio; estes se ligam a $\beta 2$ integrinas dos neutrófilos, desencadeando a liberação de mediadores inflamatórios. Algumas são muito antigênicas, atuando como superantígenos, e induzem a proliferação de células T, bem como a liberação de citocinas. Outras são capazes de desencadear a formação de anticorpos, ocorrendo reação cruzada com proteínas do hospedeiro (PROCOP et al., 2017).

Figura 4: Localização da proteína M.



Fonte: Adaptada de PROCOP et al., 2017.

Estudos demonstraram semelhanças entre os tipos de *emm* em países desenvolvidos, bem como a diferença na distribuição mundial. Dentre as cepas estudadas mais conhecidas pela capacidade de invadir células estão a M1, M3, M5, M6, M12, M18 e M49, sendo a M18 a menos invasiva, por conta do tamanho da sua cápsula, que interfere no processo de adesão inicial. A proteína M1 consegue se ligar à fibronectina e à laminina com menor afinidade que a SfbI, porém consegue ser eficiente. O serotipo 28 é mais isolado em infecções urogenitais, sepse puerperal e infecções neonatais, este sorotipo possui um região em seu genoma que carrega fatores de virulência presentes nos *Streptococcus agalactiae* ou *Streptococcus* do Grupo B (CHUA et al., 2017; KACHROO et al., 2019) .

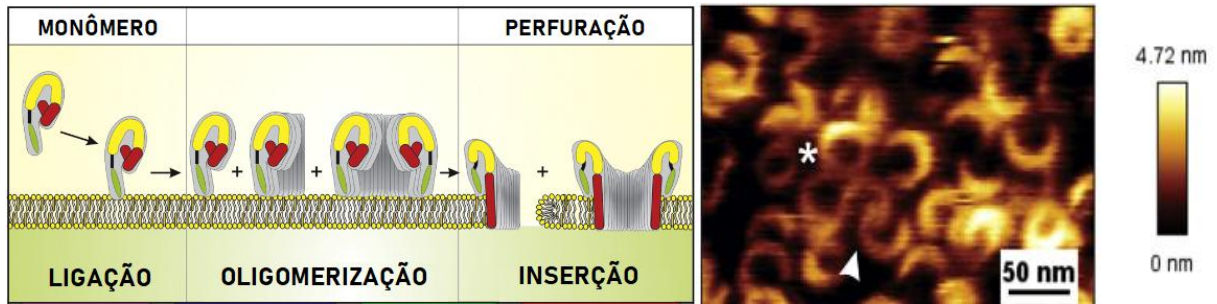
3.2.1. Exotoxinas

O SAG secreta duas enzimas muito conhecidas como Estreptolisina O (EsO) e Estreptolisina S (EsS). A EsO é lábil ao oxigênio, é capaz de induzir a formação de poros, é antigênica e é produzida por todos os *S. pyogenes*. Ainda possui a capacidade de lisar eritrócitos, além de ser tóxica para diversas células, tais como leucócitos, células endoteliais, fibroblastos, lisossomos, cardiomiócitos e até plaquetas. É a principal responsável pela formação da β -hemólise, presente ao redor das colônias em ágar sangue de carneiro (PROCOP et al., 2017).

Existe em duas formas ativas e sua clivagem, durante a secreção, gera a forma ativa da EsO. O processo de lise ocorre devido à interação dos monômeros de EsO com o colesterol presente na membrana celular (Figura 5), resultando na alteração da conformação da molécula, formando uma coagregação de mais monômeros e acarretando na formação dos poros completos e incompletos. Sua interação com os polimorfonucleares estimula a sua desgranulação e sua lise; também inibe o processo de fagocitose dos macrófagos; possui capacidade de comprometer a proliferação dos linfócitos e estimula a produção de citocinas. A titulação de anticorpos contra a EsO, também conhecida como títulos de antiestreptolisina O (ASLO), é utilizada para avaliar infecções recentes, principalmente as faringites, pois as infecções cutâneas induzem baixa resposta dos anticorpos ASLO, devido à presença de colesterol no tecido, responsável por inativar o antígeno (FERRETI; STEVENS; FISCHETTI, 2013; STEWART et al., 2014).

A NADase é uma citotoxina secretada pelo SAG, é translocada para célula do hospedeiro, gerando depleção de NAD⁺ presentes no interior da célula. Ela está interconectada com a EsO, algumas linhas de estudo sugerem que elas interagem fisicamente, que a NADase necessita da formação de poros desencadeada pela EsO para se translocar e que a ligação da NADase à membrana celular aumenta a atividade citotóxica e hemolítica da EsO (ZHU et al., 2017).

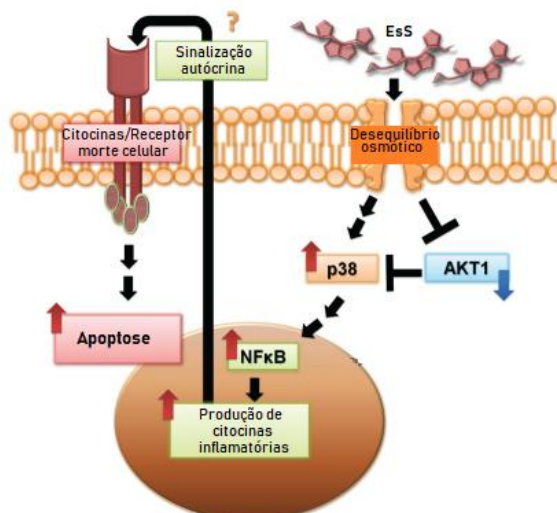
Figura 5: Processo de formação de poros.



Fonte: Modificado de STEWART et al., 2014.

A EsS também é estável na presença de oxigênio; não é antigênica, porém, é tóxica para diversas células, assim como a EsO. Pode ser encontrada na forma intracelular, ou ligada à superfície intracelular ou celular. Geralmente está associada a moléculas carreadoras, como, por exemplo, a albumina, a α -lipoproteína ou o ácido ribonucleico (RNA). O nível de expressão da EsS ocorre na fase logarítmica final, sendo necessária a presença de ferro para que essa produção aumentada ocorra. Ao interagir com os fosfolípidios, a EsS apresenta seus efeitos tóxicos, os eritrócitos sofrem intumescimento, acompanhado de lise, devido ao rompimento da barreira osmótica e do extravasamento de íons da célula. Sua presença em queratinócitos gera por um determinado tempo a inatividade da Akt, um fator citoprotetor, consequentemente ativando a cascata da via p38 MAPK (do inglês, Mitogenic-Activated Protein Kinases), a ativação dessa via promove sinais inflamatórios por meio do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e aciona a morte celular programada dependente de EsS nos queratinócitos (Figura 6). Sua ação hemolítica pode ser inibida pela interação com fosfolípidios simples e lipoproteínas séricas (CUENDA; ROUSSEAU, 2007; FLAHERTY et al., 2015; PROCOP et al., 2017).

Figura 6: Ação da EsS em queratinócitos.



Fonte: Modificado de FLAHERTY et al., 2015.

As exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (SPE) estimulam o aumento da proliferação de células T, gerando liberação exacerbada de interleucinas (IL) IL-1, IL-2 e IL-6, além do fator de necrose tumoral (TNF- α) e outras citocinas. Desta forma, ocorre uma vasodilatação e a movimentação do fluido do soro e das proteínas presentes em meio intravascular e extravascular (CHO; FERNANDO, 2012; MCCORMICK; YARWOOD; SCHLIEVERT, 2001).

Três SPE foram descritas, sendo elas distintas do ponto de vista imunológico; entre elas estão as SPE do tipo A, B e C. Os genes responsáveis pela expressão dessas exotoxinas são *speA*, *speB* e *speC*. O *speA* e *speC* são codificados em um bacteriófago lisogênico, podendo estar presente em algumas cepas ou não, enquanto o *speB* possui origem cromossômica e está presente em todos os SAG. A SPE B é uma C5a peptidase, acoplada à superfície celular, possui capacidade de clivar imunoglobulinas humanas e proteínas presentes nas células do indivíduo, formando peptídeos pequenos e ativos, tais como a IL-1, a histamina e outras citocinas, também inativa o componente C5a da via do complemento, prejudicando a quimiotaxia e o recrutamento de polimorfonucleares. As SPE A e C induzem febre e atuam como superantígenos, ou seja, são moléculas com alta capacidade de indução de linfócitos T por meio da ligação a moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC) do tipo 2 e da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Cerca de 11 superantígenos foram descritos em cepas de SAG, estes são SPE A, SPE C, SPE G, SPE H, SPE I, SPE J, SPE K, SPE L, SPE M e o superantígeno estreptocócico (SSA), o SPE B é considerado uma cisteína protease e não um superantígeno (PROCOP et al., 2017).

Outras exotoxinas secretadas são as enzimas DNases A, B, C ou D, capazes de degradar o ácido desoxirribonucleico (DNA) e as armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs) à base de DNA. Além disso, os anticorpos contra a DNase B podem ser utilizados a fim de verificar infecção prévia por SAG, juntamente ao ASLO. A enzima hialuronidase, a qual degenera ácido hialurônico presente nos tecidos conjuntivos, por meio da despolarização da substância fundamental encontrada nesse tecido, permite a disseminação da bactéria. Já a enzima estreptoquinase, esta hidrolisa coágulos de fibrina, impedindo a formação das barreiras de fibrina na borda da ferida, permitindo a propagação da lesão; SpyCEP ou quimiocina estreptocócica protease consegue inativar a interleucina 8, catalizando a sua região C-terminal, impedindo o recrutamento de neutrófilos (FERRETI; STEVENS; FISCHETTI, 2013; ZINGARETTI et al., 2010).

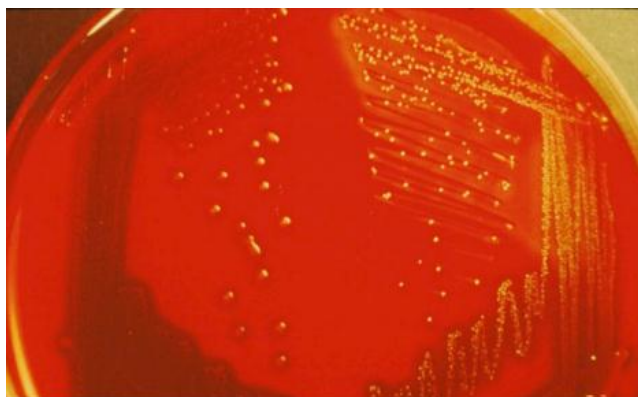
A proteína sHIP (do inglês, streptococcal Histidine-rich glycoprotein Interacting Protein) é secretada em altas quantidades por cepas invasivas, quando comparadas a cepas não invasivas. Ela é capaz de se ligar à proteína HRG (do inglês, Histidine-rich glycoprotein) com alta afinidade. Esta se apresenta em grande quantidade no plasma e possui potencial antimicrobiano e sua ação é bloqueada quando essa ligação ocorre (DIEHL et al., 2016).

3.2.2. Cápsula

A cápsula é formada por ácido hialurônico, um polissacarídeo, que possui inúmeras funcionalidades, como proteção física e química da bactéria, incluindo a interação com metais pesados, radicais superóxidos e outros elementos tóxicos, evitando a desidratação da mesma e também da ação do sistema imune, através da evasão ao sistema complemento e contribuindo para a infecção invasiva de tecidos moles, como observado em um estudo realizado em animais. Não é considerada imunogênica, sendo indistinguível do material encontrado no tecido conjuntivo, do ponto de vista químico. Os genes *hasA*, *hasB* e *hasC* são responsáveis pela expressão das enzimas que geram o polissacarídeo. Existe variação na expressão dessa virulência entre as cepas de SAG, controlada por dois produtos gênicos conhecidos como *CrsS* e *CrsR*, o que capacita aumentar ou diminuir a expressão do gene *has*. Em estudos *in vitro*, foi possível observar o pico da produção capsular durante o crescimento logarítmico, e a sua perda ocorreu durante a fase estacionária, provavelmente devido à produção da hialuronidase em sua fase final. Sua participação no processo de adesão ocorre devido à sua capacidade de adesão às células epiteliais, por meio da modulação da interação entre a proteína M e as moléculas de superfície, atuando como ligante ao receptor CD44 presente na membrana das células epiteliais (PROCOP et al., 2017).

Durante alguns anos, foi notada a presença de colônias grandes, mucoides e translúcidas em ágar sangue de amostras recém-coletadas de faringites e infecções invasivas. Com o passar do tempo de incubação, as colônias passavam a perder a característica mucóide e se apresentavam pequenas e opacas. Em amostras sintomáticas, havia a presença de colônias com os dois tipos de características (Figura 7). Estudos indicaram que as características mucóide e opacas estavam relacionadas à virulência em ratos e à resistência a fagocitose por leucócitos em sangue humano. A presença da colônia mucóide representa a produção da cápsula de ácido hialurônico e o aspecto opaco representa a produção da proteína M (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013).

Figura 7: Placa de ágar sangue com presença de SAG encapsulado e não encapsulado.



Fonte: FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013.

3.3. Principais infecções estreptocócicas

O grau de patogenicidade de um micro-organismo é denominado virulência, em que esta depende de fatores do próprio micro-organismo, do hospedeiro e da interação entre ambos. A diferença entre as espécies patogênicas e as não-patogênicas é a expressão dos genes responsáveis por codificar fatores que facilitam a colonização, infecção e a severidade da enfermidade, gerando sinais e sintomas e assim definir a doença. Os fatores de virulência podem ser componentes da estrutura bacteriana, podendo ser um fator de virulência acidental, pois podem apenas fazer parte da composição da bactéria, ou produtos do micro-organismo (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013).

A faringite (Figura 8) é a forma de manifestação mais comum, apresenta edema das tonsilas, eritema, presença de pus, dor ao engolir, dor abdominal, sendo comum a presença de vômito. É uma infecção de curso rápido e de início insidioso, surgindo de dois a quatro dias após contato com o indivíduo infectado. Tende a ser muito sintomática, e os sintomas dependem dos fatores de virulência presentes na cepa, quando não há complicações ela é autolimitada, sintomas como a febre pode desaparecer de três a cinco dias e a dor de garganta, de sete a dez dias, sem o uso de tratamentos. Entretanto, o indivíduo que apresenta sintomas, geralmente busca o diagnóstico e tratamento, e para esses casos, o ideal é realizar a cultura e o antibiograma da amostra da infecção. Destes indivíduos, 10 a 15% podem se tornar portadores assintomáticos após o tratamento. O tratamento pode ser feito com penicilina G ou V, ou eritromicina para pacientes alérgicos à penicilina, pois a bactéria ainda se apresenta sensível ao fármaco. Duas complicações supurativas podem ocorrer devido à faringite estreptocócica, a febre reumática (FR) e a glomerulonefrite aguda (GNA). A primeira está mais associada à faringite prévia, e a segunda, pode ocorrer após infecções cutâneas ou faringite (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; PROCOP et al., 2017).

Figura 8: Faringite estreptocócica.



Fonte: FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013.

A febre reumática (FR) é uma doença inflamatória sistêmica, desencadeada por infecções por SAG, geralmente ricas em proteína M, ocorrem reações cruzadas com epítomos antigênicos dos tecidos cardíacos e articulações, seu início ocorre depois de duas a cinco semanas, após uma faringite estreptocócica. As manifestações clínicas mais relevantes são cardíacas, envolvendo o endocárdio, o miocárdio, pericárdio e as valvas mitral e aórtica, podendo se apresentar de forma crônica e gerar sequelas. O paciente pode apresentar sopros cardíacos, insuficiência cardíaca acompanhada pelo aumento cardíaco, paradas cardíacas e chegar a óbito. Nódulos subcutâneos indolores e firmes, tendem a aparecer junto com as manifestações de cardite, acometendo mais a regiões ósseas das mãos e dos pés. Também pode haver manifestações de artrite migratória com acometimento de múltiplas articulações e, geralmente, regride de forma espontânea. A presença de coreia também é relatada. A elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) e o histórico de infecção prévia por SAG são achados laboratoriais da FR. Quando há suspeita de FR, é aconselhável realizar o ASLO, o anti-DNAse B e a anti-hialuronidase. A terapia consiste no uso de analgésicos, corticosteroides e terapia de suporte para evitar insuficiência cardíaca (PEREIRA; BELO; SILVA, 2017).

A GNA compreende a presença de lesões nos glomérulos renais; pode ocorrer devido à deposição de imunocomplexos pré-formados, e estes contêm os antígenos do SAG e os anticorpos do hospedeiro ou da ligação de produtos estreptocócicos (especialmente a SPE B) ao glomérulo. Cabe ressaltar que os produtos estreptocócicos interagem com o C3 e ativam a via alternativa do complemento ou a via lectina ligadora de manose diretamente, sem necessitar do anticorpo e lesionando os glomérulos, apresentando-se de maneira mais prolongada e progressiva (PROCOP et al., 2017).

Pode ocorrer em dez dias após a faringite estreptocócica, ou de três a seis semanas após infecções cutâneas por SAG. Suas principais manifestações clínicas são anorexia, mal-estar, fraqueza, cefaleia, edema, encefalopatia e hipertensão. Na GNA ocorre diminuição da filtração glomerular, podendo apresentar oligúria ou anúria, bem como aumento dos níveis séricos de creatinina e ureia. Ocorre hematúria, devido à migração das hemácias através das lesões formadas nos glomérulos, diminuição da permeabilidade da membrana, ocasionando proteinúria. Outros dos seus achados laboratoriais são VHS aumentado, PCR aumentado, presença de anemia, diminuição do C3 da via do sistema complemento. Para o diagnóstico, é necessário realizar a cultura da faringe e de lesões cutâneas para evidenciar a presença da bactéria e observar a titulação dos anticorpos anti-DNAse B anti-hialuronidase, visto que o ASLO não é confiável em infecções cutâneas (COUSER, 2016; SOARES, 2018).

De forma geral, os principais fatores de virulência envolvidos nas infecções cutâneas são o ácido lipoteicóico, a proteína M e as proteínas fibronectina-ligantes como a F1, responsáveis inicialmente pela adesão. O SAG utiliza a F1 para aderir-se à superfície da pele,

pois esse fator é ampliado pela presença de oxigênio e, se encontrar-se em tecidos mais profundos, será a proteína M o fator amplificado responsável, devido a presença de gás carbônico. A EsO atua lisando eritrócitos, plaquetas, células endoteliais, fibroblastos e cardiomiócitos. O SAG possui capacidade de liquefazer o pus e se propagar pelo tecido, através das DNases, que degradam DNA e impedem as NETs, além de interromper o recrutamento dos plasmócitos através da redução de Interferon do tipo 1 (IFN-1); da hialuronidase, responsável por degradar o ácido hialurônico encontrado no tecido conjuntivo permitindo a disseminação da bactéria; da estreptoquinase, que dissolve os coágulos por meio da conversão de plasminogênio em plasmina; e do SPE B, que age como uma potente protease (FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; KELLER et al., 2019).

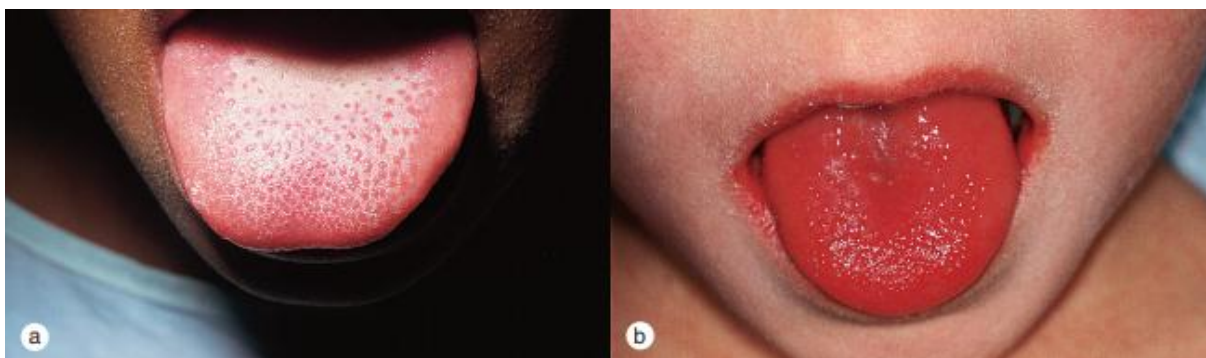
A escarlatina pode surgir como uma complicação da faringite estreptocócica, após um a dois dias do início da faringite. Ocorre por meio da liberação de toxinas do SAG, que se disseminam por via hematogênica. Alguns estudos apontam a toxina eritrogênica como a responsável, enquanto outros citam as toxinas pirogênicas. De acordo com PROCOP et al. (2017), A SPE A e SPE B são as responsáveis pela manifestação do exantema. Aparecem eritemas (Figura 9), que não coçam, e geralmente iniciam na região do tórax e membros superiores, espalhando-se de forma descendente, não afetando as mãos e os pés. Há, também, presença de febre alta e difícil de ceder. Na semana seguinte, a língua pode se apresentar edemaciada e amarelada (Figura 10 A), tornando-se vermelha posteriormente, o que é chamado de “língua de morango” (Figura 10 B). Na fase de convalescência ocorre a descamação das palmas das mãos e plantas dos pés. (BONATTI; LEITE, 2017; FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013;).

Figura 9: Escarlatina.



Fonte: Modificado de COHEN; POWRDERLY; OPAL, 2017.

Figura 10: Língua de morango.



Fonte: Modificado de COHEN, 2013.

O impetigo não-bolhoso (Figura 11), infecção na camada superficial queratinosa, é outra infecção estreptocócica comum, principalmente em crianças que moram em países em desenvolvimento, com baixa higiene e de clima tropical. O impetigo ocorre principalmente em regiões expostas, geralmente no rosto. A lesão é bem localizada, mas, normalmente, aparece em grande número. Pode haver presença de linfadenite, mas sintomas sistêmicos não estão presentes. O impetigo é altamente contagioso, que pode ocorrer por auto-inoculação, quando o indivíduo é colonizado pela bactéria e toca uma ferida de pele com a mão contaminada ou por invasão de fissuras e lesões pré-existentes, podendo afetar qualquer segmento da pele. Ocorre a formação de pápulas que se desenvolvem em lesões vesiculares e, por último, em pústulas, as quais se rompem dentre 5 a 7 dias, formando uma crosta espessa e melicérica (FERRETI; STEVENS; FISCHETTI, 2013; PROCOP et al., 2017).

Figura 11: Impetigo não-bolhoso.



Fonte: CHICAGO UNIVERSITY, 2019.

A erisipela (Figura 12) é uma infecção aguda com comprometimento dos tecidos moles cutâneos e dos vasos linfáticos. As lesões possuem uma borda elevada e bem delimitada, com presença de eritema e edema. É mais comum em bebês, crianças pequenas e idosos. Geralmente ocorre após uma faringite estreptocócica. As lesões cutâneas começam localizadas, mas se espalham para a periferia. A inflamação cutânea pode vir acompanhada de febre e calafrios. Quando não tratada pode evoluir para fasciite necrosante, com formação de abscessos e sepse. Já a celulite estreptocócica é uma inflamação aguda da pele e tecidos subcutâneos; em geral, são resultado de lesões pré-existentes como queimaduras, feridas e incisões cirúrgicas. As manifestações são sistêmicas e incluem febre, calafrio, mal-estar, associada à linfagite e/ou à bacteremia. Ao contrário da erisipela, as lesões não são tão bem delimitadas. Duas causas que podem predispor a celulite estreptocócica são o uso de drogas injetáveis ilícitas e indivíduos com oclusão dos linfonodos ou problema de drenagem, como a filariose ou, ainda, mulheres que realizaram mastectomia com retirada do nódulo axilar (COHEN; POWRDERLY; OPAL, 2017; FERRETI; STEVENS; FISCHETI, 2013; JONG; STEVENS, 2012; PROCOP et al., 2017).

Figura 12: Erisipela.



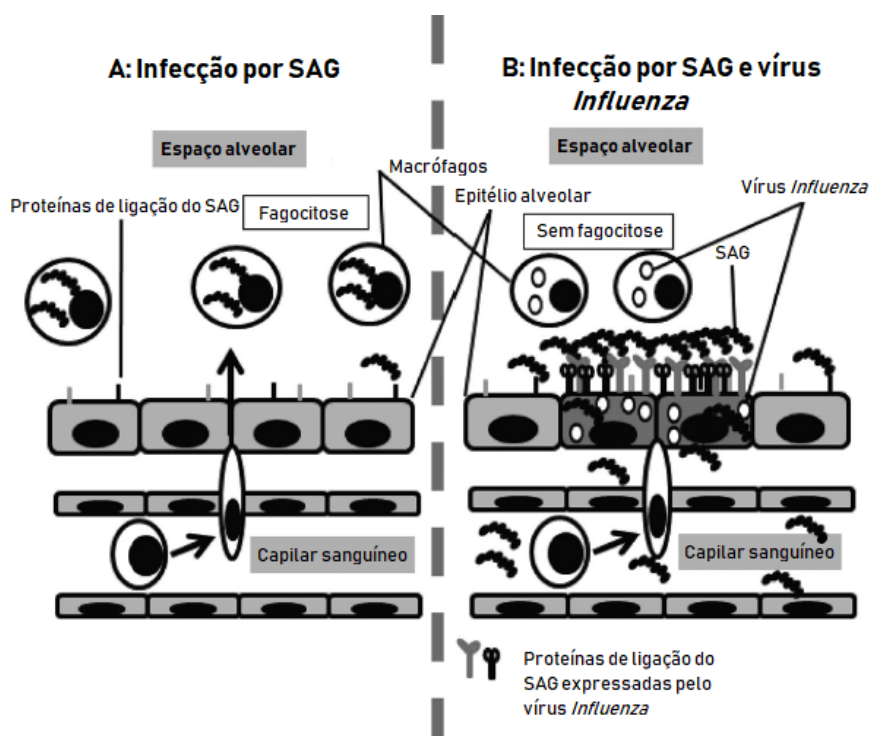
Fonte: JONG; STEVENS, 2012.

3.4. Infecções invasivas por *S. pyogenes*

O *S. pyogenes* possui a capacidade de passar pelas barreiras físicas e de causar diversas infecções invasivas (iSAG) de alta morbidade e mortalidade. As mais comuns são a bacteremia e a celulite, e, em alguns casos, também pode causar fasciite necrosante, artrite séptica, pneumonia, meningite, abscesso, osteomielite, endocardite, peritonite e outras infecções em foco. No pior quadro, pode evoluir para a síndrome do choque tóxico (SCT) (LINDEGREN et al., 2016; WALKER et al., 2014).

As iSAG eram frequentes antes da introdução da antibioticoterapia, mas sua incidência diminuiu após o uso de antimicrobianos. Entretanto, casos têm sido reportados durante os últimos dez anos, principalmente em crianças (em sua maioria lactantes) e pessoas saudáveis na faixa etária de 20 a 50 anos do sexo masculino, devido ao aumento da colonização da população com cepas invasivas do SAG. Ocorrem com maior frequência no inverno, podendo estar relacionado ao aumento das infecções respiratórias virais e, conseqüentemente, tornam o hospedeiro mais vulnerável à doença; ao uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) que inibe a função dos neutrófilos, aumenta as chances da SCT, e, conseqüentemente, em uma complicação mais severa da iSAG. Deve-se registrar o aumento do risco quando se tem varicela, pois a pele e a mucosa não se encontram íntegras e o vírus gera uma imunossupressão. Em crianças, as iSAG estavam associadas com infecções por varicela zoster, vírus da influenza (Figura 13) ou faringite estreptocócica. (KOJIĆ et al., 2015; NÓBREGA; GOUVEIA; BRITO, 2012).

Figura 13: SAG e infecção viral.



Fonte: Adaptada de OKAMOTO; NAGASE, 2018.

A fasciite necrosante estreptocócica (FNE) causa alta morbidade e alta mortalidade, possui baixa incidência, porém sua progressão é muito rápida, sendo necessária intervenção imediata. A infecção envolve toxicidade sistêmica, extensa destruição de tecidos, necrose e trombose da fáscia, músculo e derme. Os termos fasciite, miosite e celulite estão relacionados ao grau de comprometimento do tecido. A idade é um preditor de baixo índice de

sobrevivência, pacientes mais velhos tendem a morrer com maior facilidade. Outros fatores importantes são a presença de imunocomprometimento (diabetes, cirrose e AIDS) e a presença da SCT, a mortalidade sobe de 30% para 80, podendo chegar a 100% em pacientes que apresentam o quadro associado (GRAHAM, 2019; KHAMNUAN et al., 2015).

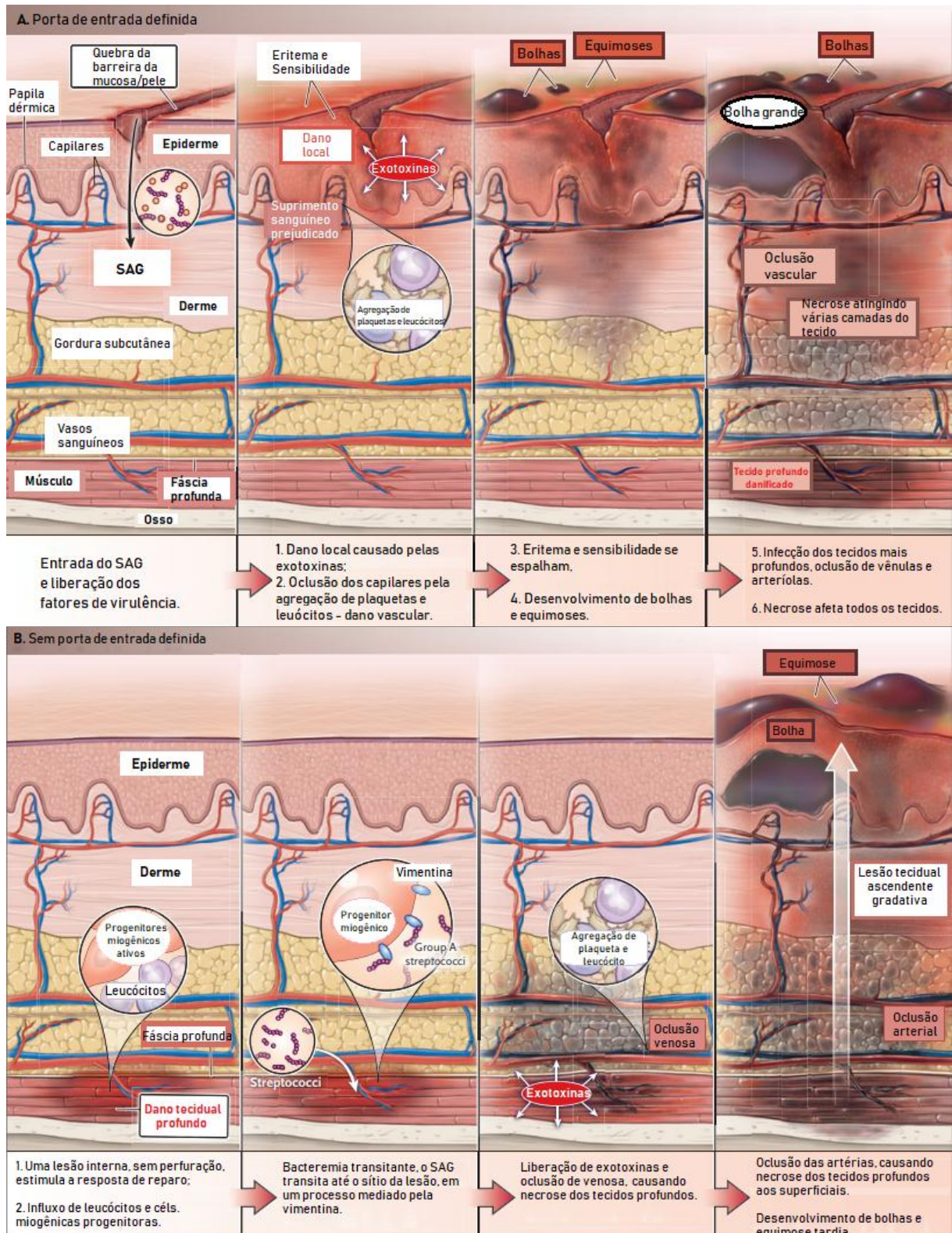
Normalmente é causada pelo SAG isolado, mas pode haver presença do *S. aureus*, pois esta bactéria normalmente coloniza a pele. Os sintomas cutâneos geralmente não estão presentes inicialmente, normalmente o paciente se queixa de mal-estar, mialgia, diarreia e anorexia (Figura 15 B). A doença inicia após um trauma (Figura 15 A) ou uma lesão pequena (drogas ilícitas injetáveis, picadas de insetos, lacerações, varicela, faringite estreptocócica, contusões, procedimentos ginecológicos ou após cirurgias), ocorrendo inoculação direta, desenvolvendo rapidamente eritema, inchaço, presença de exsudato acinzentado, sensibilidade, ausência de pus. Após poucos dias, o local apresenta bolhas de tonalidade roxa, podem ser hemorrágicas, que tornam-se lesões gangrenosas (Figura 14). Essa lesão se torna mais delimitada, com separação do tecido morto do tecido normal. Em casos fulminantes há presença de sinais de instabilidade hemodinâmica, choque e falência múltipla de órgãos. A presença de bacteremia é frequente e infecções metastáticas podem ocorrer. O desbridamento cirúrgico é ação mais indicada em caso de suspeita de FNE, quando há presença de uma doença severa e alterações na pele (STEVENS; BRYANT, 2017; KOJIĆ et al., 2015).

Figura 14: Fasciite necrosante.



Fonte: CHUA et al., 2017.

Figura 15: Mecanismo de desenvolvimento da fasciite necrosante estreptocócica.



Fonte: Modificado de STEVENS; BRYANT, 2017.

A SCT é uma infecção invasiva dos tecidos, resultado das potentes exotoxinas pirogênicas liberadas pelo SAG. Estas são muito antigênicas (como a SPE A, SPE C e SPE

B, SPE F e SSA), capazes de mediar a febre, lesões teciduais e choque. As exotoxinas pirogênicas se ligam às MHC de classe 2 e a receptores dos linfócitos T, estimulando a proliferação do mesmo, aumentando a secreção de citocinas pro-inflamatórias, levando ao choque e à falência de órgãos. Outros fatores associados à alta mortalidade são o desenvolvimento de fasciite necrosante; o diagnóstico tardio, devido à falta de sintomas específicos; demora no tratamento empírico e intervenção cirúrgica; bem como a agressividade presente durante a evolução da doença. A SCT pode ser dividida em três fases: a primeira fase consiste em sintomas similares a gripe, com presença de febre, mialgia, náusea, vômitos e diarreia, diminuindo a pressão sanguínea. A segunda fase apresenta febre persistente, taquicardia, taquipneia, muita dor no sítio de infecção, podendo desenvolver fasciite necrosante e mionecrose, quando a dor aumenta de acordo com a severidade da infecção e, geralmente, ocorre após o desenvolvimento da hipotensão. A última fase é representada pela súbita falência de órgãos e pelo choque. A progressão das fases pode acontecer no período de 24 a 48 horas (AL-AJMI et al., 2012; CHUA et al., 2017).

A SCT causada pelo SAG é caracterizada com presença de hipotensão e mais dois sinais, dentre eles: danos renais, danos hepáticos, coagulopatias, síndrome de insuficiência respiratória, erupção cutânea generalizada ou necrose de tecidos moles (KOJIC et al., 2015).

A má circulação e a trombose nos vasos sanguíneos presentes nos tecidos infectados podem ser um dos motivos pelo qual a antibioticoterapia não é suficiente após o desenvolvimento de sintomas mais severos, por isso, há a necessidade da intervenção cirúrgica, que inclui desbridamento das regiões acometidas, e, em alguns casos, a amputação do membro infeccionado (MCCORMICK; YARWOOD; SCHLIEVERT, 2001).

3.5. Cepas prevalentes em infecções invasivas

Dentre as cepas virulentas mais prevalentes de *S. pyogenes* observados em estudos estão a presença dos genes *emm* do tipo 1, 3, 49, 77 e 87, porém, as cepas M1 e M3 são mais predominantes principalmente na Europa e Estados Unidos. Existem estudos em diversas regiões do mundo que demonstram a presença de diferença entre as cepas de SAG m infecções invasivas em países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Também foi constatado que não há um predomínio de um único tipo. No Brasil, houve um estudo do genoma dos tipos de *emm1*, responsável por um surto em Brasília, responsável por diversas mortes. Outro estudo realizado no Japão, demonstrou que de 249 SAG, isolados durante os anos de 2010 e 2012, 22 genótipos *emm* foram identificados; destes, o dominante também era o *emm1* (60,6%), seguido pelo *emm89* (12,0%), *emm12* (7,6%), *emm28* (5,2%), *emm3* (2,4%) e *emm90* (2,4%) (FERNANDES et al., 2017 ;IKEBE et al, 2015; REGLINSKI; SRISKANDAN; TURNER, 2019; TERA0, 2012; WALKER et al., 2014).

A severidade da doença não depende exclusivamente da cepa, há outros fatores como a virulência do micro-organismo e a resposta imune do hospedeiro (LUCA-HARARI et al., 2009).

4. Considerações Finais

O *S. pyogenes* é um micro-organismo de importância global, muito subestimado, pois primeiramente pode colonizar indivíduos de maneira assintomática, pode ser transmitida de pessoa a pessoa, possui alta morbidade e alta mortalidade, presentes em suas infecções mais comuns, que tendem a ser agressivas e sintomáticas; na progressão e curto tempo em que a infecção pode evoluir; nas sequelas supurativas e não-supurativas; nas infecções invasivas por cepas de alta virulência e cujo tratamento é simples, pois permanece uma bactéria sensível a muitos fármacos, sendo a penicilina G a primeira escolha.

Apesar de apresentar diversos fatores de virulência, é necessário ressaltar que não estão presentes em todas as cepas, alguns são intrínsecos, como o SPE B, outros podem estar presentes ou não, isso é o que torna esse micro-organismo inconstante.

A fim de entender a versatilidade deste micro-organismo, faz-se necessário conhecer os fatores de virulência apresentados pelo *S. pyogenes* e o contínuo estudo sobre novas moléculas que possibilitariam o melhor entendimento da patogênese das infecções causadas por ele.

5. Referências

AL-AJMI, J. A. et al. Group A Streptococcus Toxic Shock Syndrome: An outbreak report and review of the literature. **Journal of infection and public health**, England, v. 5, n. 6, p. 388-393, dez. 2012.

BONATTI, T. R.; LEITE, R. M. A. Faringite por *Streptococcus pyogenes* seguida por febre escarlatina: Paciente pediátrico que desenvolveu febre escarlatina após faringite estreptocócica. **Perspectivas Médicas**, v. 28, n. 1, p. 24-28, jan/abr. 2017.

BROUWER, S. et al. Streptococcus pyogenes adhesion and colonization. **Federation of European Biochemical Societies letters**, England, v.590, n.21, p.3739-3757, nov. 2016.

BURNHAM, J. P.; KOLLEF, M. H. Understanding toxic shock syndrome. **Intensive Medical Care**, New York, v. 41, n. 9, p. 1707-1710, set. 2015.

CHAUDHARY, P. et al. Assessment of Cpa, Scl1 and Scl2 in clinical group A streptococcus isolates and patients from north India: an evaluation of the host pathogen interaction. **Research in microbiology**, Paris, v. 169, n. 1, p. 11-19, jan. 2018.

CHO, E. E.; FERNANDO, D. Fatal Streptococcal Toxic Shock Syndrome from an Intrauterine device. **The journal of emergency medicine**, New York, v. 44, n. 4, p. 777-780, abr. 2013.

COHEN, B. A. **Pediatric Dermatology**. 4. ed., Amsterdam: Elsevier, 2013.

COHEN, J.; POWRDERLY, W. G.; OPAL, S. M. **Infectious Disease**. 4. ed., Amsterdam: Elsevier, 2017.

COURTNEY, H. S.; POWNALL, H. J. The Structure and Function of Serum Opacity Factor: A Unique Streptococcal Virulence Determinant That Targets High-Density Lipoproteins. **Journal of biomedicine & biotechnology**, Ohio, v. 2010, sn., p. 1-16, jul. 2010.

COUSER, W. G. Patogênese e tratamento da glomerulonefrite – uma atualização. **Brazilian Journal of Nephrology**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 107-122, mar. 2016.

CUENDA, A.; ROUSSEAU, S. p38 MAP-Kinases pathway regulation, function and role in human diseases. **Biochimica et biophysica acta**, Amsterdam, v. 1773, n. 8, p. 1358-1375, ago. 2007.

DIEHL, C. et al. Structure and Interactions of a Dimeric Variant of sHIP, a Novel Virulence Determinant of *Streptococcus pyogenes*. **Frontiers in microbiology**, Switzerland, v. 7, n. 95, p. 1-9, fev. 2016.

FERNANDES, G. R. et al. Genomic Comparison among Lethal Invasive Strains of *Streptococcus pyogenes* serotype M1. **Frontiers in microbiology**, Switzerland, v. 8, n. 1993, p. 1-10, out. 2017.

FLAHERTY, R. A. et al. Streptolysin S Promotes Programmed Cell Death and Enhances Inflammatory Signaling in Epithelial Keratinocytes during Group A *Streptococcus* Infection. **Infection and Immunity**, Washington, v. 83, n. 10, p. 4118-4133, set. 2015.

GRAHAM, B. B. Necrotizing Soft Tissue Infections. **Current Emergency and Hospital Medicine Reports**, v. 7, n. 1, p. 19-25, mar. 2019.

GOLIŃSKA, E. et al. Virulence factors of *Streptococcus pyogenes* strains from women in per-labor with invasive infection. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, Berlin, v. 35, sn., p. 747-754, fev. 2016.

HANSKI, E.; CAPARON, M. Protein F, a fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus *Streptococcus pyogenes*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 89, n. 13, p. 6172-6176, jul. 1992.

HASLAM, D. B.; GEME III, J. W. S. **Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases**, 5 ed. Amsterdam: Elsevier, 2018.

IKEBE, T. Increased prevalence of group A streptococcus isolates in toxic shock syndrome cases in Japan from 2010 to 2012. **Epidemiology and infection**, Cambridge, v. 143, n. 4, p. 864-872, mar. 2015.

JAFFE, J. et al. Protein F2, a novel fibronectin-binding protein from *Streptococcus pyogenes*, possesses two binding domains. **Molecular Biology**, Oxford, v.21, n.2, p.205-430, jul. 1996.

JONG, E. C.; STEVENS, D. L. **Netter's Infectious Disease**, Amsterdam: Elsevier, 2012.

KACHROO, P. et al. Integrated analysis of population genomics, transcriptomics and virulence provides novel insights into *Streptococcus pyogenes* pathogenesis. **Nature genetics**, New York, v. 51, n. 3, p. 548-559, fev. 2019.

KELLER, N. et al. Group A Streptococcal DNase Sda1 Impairs Plasmacytoid Dendritic Cells's Type 1 Interferon Response. **Journal of Investigative Dermatology**, Baltimore, v. 139, n. 6, p. 1284-1293, jun. 2019.

KHAMNUAN, P. et al. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. **Risk Management and Healthcare**, Macclesfield, v. 8, sn., p. 1-7, fev. 2015.

KISS, A. L.; BOTOS, E. Endocytosis *via* caveolae: alternative pathway with distinct cellular compartments to avoid lysosomal degradation? **Journal of cellular and molecular medicine**, Oxford, v. 13, n. 7, p. 1228-1237, mar. 2009.

KOJIĆ, M. et al. Streptococcal Necrotizing Fasciitis with Toxic Shock Syndrome and Rapid Fatal Outcome. **Srpski arhiv za celokupno lekarstvo**, Beograd, v. 143, n. 7-8, p. 476-479, jul/ago. 2015.

LIN, J. N. et al. Trivial trauma, lethal outcome: streptococcal toxic shock syndrome presenting to the ED. **The American journal of emergency medicine**, Philadelphia, v. 31, n. 8, p. 1293.e1-1293.e3, ago. 2013.

LINDEGREN, M. L. et al. Assessment of Administrative Medical Claims Data for Public Health Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Necrotizing Fasciitis in Tennessee. **Public health reports**, Washington, v. 131, n. 4, p. 560-565, jul/ago. 2016.

LINO, L. M. **Fatores de virulência em *Streptococcus pyogenes***. 2010. Tese (Mestrado em Biologia Celular e Biotecnologia) – Departamento de Biologia Vegetal, Universidade de Lisboa, Lisboa.

LUCA-HARARI, B. et al. Clinical e Microbiological Characteristics of Severe *Streptococcus pyogenes* Disease in Europe. **Journal of clinical microbiology**, Washington, v. 47, n. 4, p. 1155-1165, jan. 2009.

MACDONALD, R. et al. The Streptococcus pyogenes Shr Protein Captures Human Hemoglobin Using Two Structurally Unique Binding Domains. **The Journal of biological chemistry**, Baltimore, v. 293, n. 47, p. 18365-18377, out. 2018.

MCCORMICK, J. K.; YARWOOD, J. M.; SCHLIEVERT, P. M.. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. **Annual review of microbiology**, Palo Alto, v. 55, sn, p. 77-104, out. 2001.

MOLINARI, G. et al. The Fibronectin-Binding Protein of Streptococcus pyogenes, SfbI, Is Involved in the Internalization of Group A Streptococci by Epithelial Cells. **Infection and Immunity**, Washington, v. 65, n. 4, p. 1357-1363, abr. 1997.

NÓBREGA, S.; GOUVEIA, C.; BRITO, M. J. Doença estreptocócica invasiva grave – doença emergente? **Acta Pediátrica Portuguesa**, Lisboa, v. 43, n. 4, p. 139-144, set. 2012.

OZERI, V. et al. Roles of integrins and fibronectin in the entry of Streptococcus pyogenes into cells via protein F1. **Molecular microbiology**, Oxford, v. 30, n. 6, p. 625-637, nov. 1998.

PANCHOLI, V. **Moonlighting Proteins: Novel Virulence Factors in Bacterial Infections**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2017.

PEREIRA, B. A. F.; BELO, A. R.; SILVA, N. A.. Rheumatic fever: update on the Jones criteria according to the American Heart Association review – 2105. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 57, n. 4, p. 364-368, ago. 2017.

PROCOP, G. W. et al. **Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology**. 7. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2017.

REGLINSKI, M.; SRISKANDAN, S.; TURNER, C. E. Introduction of two new core chromosome-encoded superantigens in *Streptococcus pyogenes*; speQ and speR. **Journal of Infection**, London, v. 78, n. 5, p. 358-363, maio. 2019.

SOARES, M. A. **A importância do diagnóstico precoce da glomerulonefrite pós-estreptocócica em crianças**. 2018. Tese (Bacharelado em Biomedicina), Centro Universitário São Lucas, Porto Velho.

STEVENS, D. L.; BRYANT, A. E. Necrotizing Soft-tissues Infections. **The New England journal of medicine**, Boston, v. 377, n. 23, p. 2253-2265, dez. 2017.

STEVENS, D. N. Streptococcal Toxic-Shock Syndrome: Spectrum of Disease, Pathogenesis, and New Concepts in Treatment. **Emerging infectious diseases**, Atlanta, v. 1, n. 3, p. 69-78, jul/set. 1995.

STEWART, S. E. Assembly of streptolysin O pores assessed by quartz crystal microbalance and atomic force microscopy provides evidence for the formation of anchored but incomplete oligomers. **Biochimica et biophysica acta.**, Amsterdam, v. 1848, n. 1a, p. 115-126, jan. 2015.

TERAO, Y. The virulence factors and pathogenic mechanisms of *Streptococcus pyogenes*. **Journal of Oral Biosciences**, Amsterdam, v. 54, n. 2, p. 96-100, maio. 2012.

VIEIRA, M. A. Ilhas de patogenicidade. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v.33, n.4, p.406-414, set. 2009.

ZINGARETTI, C. et al. Streptococcus pyogenes SpyCEP: a chemokine-inactivating protease with unique structural and biochemical features. **Federation of American Societies for Experimental Biology journal**, Bethesda, v. 24, n. 8, p. 2839-2848, ago. 2010.

ZHU, L. et al. Trading Capsule for Increased Cytotoxin Production: Contribution to Virulence of a Newly Emerged Clade of *emm89 Streptococcus pyogenes*. **MBio**, Washington, v. 6, n. 5, p. 1-10, out. 2015.

ZHU, L. et al. Contribution of Secreted NADase and Streptolysin O to the Pathogenesis of Epidemic Serotype M1 *Streptococcus pyogenes* Infections. **The American journal of pathology**, Philadelphia, v. 187, n. 3, p. 605-6013, mar. 2017.