



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

GONÇALO NUNO BASTOS DE MENEZES E SANHUDO NOVAIS

INFEÇÃO POR *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO A APÓS A PANDEMIA COVID-19

ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL
ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA FERNANDA MARIA PEREIRA RODRIGUES
DOUTORA MARIANA SANTOS DE OLIVEIRA DOMINGUES

ABRIL/2024

INFEÇÃO POR *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO A APÓS A PANDEMIA COVID-19

Gonçalo Nuno Bastos de Menezes e Sanhudo Novais¹

Joana Isabel Gama Jardim²

Joana de Beir Oliveira²

Ana Rita da Costa Jesus²

Fernanda Maria Pereira Rodrigues^{2,3}

Mariana Santos de Oliveira Domingues^{2,3}

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
2. Hospital Pediátrico do Centro Hospital e Universitário de Coimbra, Portugal
3. Clínica Universitária de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Morada institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra.

Correspondência: Gonçalo Sanhudo – goncalosanhudo@gmail.com

Índice

Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	7
Introdução.....	8
Métodos.....	10
Resultados.....	11
Discussão	17
Conclusão.....	23
Agradecimentos.....	24
Referências	25

Abreviaturas

AE: amigdalite estreptocócica

AIQ: amplitude interquartil

CHUC: Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COVID-19: *coronavirus disease 2019*

DiSGA: doença invasiva por *Streptococcus* do Grupo A

ECDC: Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças

EUA: Estados Unidos da América

HP: Hospital Pediátrico

IC: intervalo de confiança

ICD: *International Classification of Diseases*

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR: *polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome - coronavirus 2*

SCTE: síndrome do choque tóxico estreptocócico

SGA: *Streptococcus* do Grupo A

TDAR: teste diagnóstico antigénico rápido

Resumo

Introdução: O *Streptococcus* do Grupo A (SGA) é um gérmen patogénico frequentemente detetado em idade pediátrica, sendo responsável por uma grande variedade de infeções, maioritariamente benignas, como a amigdalite estreptocócica (AE) e a escarlatina. Mais raramente, pode causar doença invasiva (DiSGA), frequentemente grave e potencialmente fatal. Após a pandemia COVID-19, vários países relataram um aumento da incidência de DiSGA e da mortalidade associada. Este estudo tem como objetivo avaliar o impacto da pandemia COVID-19 na doença não invasiva e na DiSGA.

Métodos: Estudo observacional, retrospectivo e analítico, que incluiu todos os diagnósticos de AE e escarlatina desde janeiro de 2015 até junho de 2023, e todos os diagnósticos de DiSGA desde janeiro de 2010 até junho de 2023, num hospital pediátrico terciário.

Resultados: Entre 2015 e 2019, o número anual médio de casos de AE e escarlatina foi de 534 e 446, respetivamente; durante a pandemia (2020-2021) diminuiu para 115 e 82, começando a aumentar ao longo de 2022 e atingindo valores até 3 vezes superiores aos pré-pandémicos na primeira metade de 2023. Na DiSGA, registaram-se 26 casos entre 2010 e 2019, 1 em 2020/2021, 5 em 2022 e 9 em 2023. No período pós pandémico (período de 3,5 anos), aumentou a percentagem de casos com varicela recente (4/15 vs 4/26), a taxa de internamento foi semelhante, a duração de internamento foi um pouco menor (6 vs 8 dias), houve menos necessidade cuidados intensivos (2/15 vs 7/26) e registaram-se menos óbitos (1/15 vs 2/26).

Discussão: A evolução epidemiológica da AE, da escarlatina e da DiSGA foi semelhante à reportada noutros países europeus, com uma incidência crescente em 2023 após a redução das restrições implementadas durante a pandemia de COVID-19, superando os valores habituais pré-pandemia. Apesar da amostra reduzida, não se confirmou maior gravidade nem aumento da mortalidade.

Palavras-chave: *Streptococcus* do Grupo A, doença invasiva, AE, escarlatina, pediatria, COVID-19.

Abstract

Introduction: Group A Streptococcus (GAS) is a commonly detected pathogen in pediatric age, responsible for a wide variety of mostly benign infections such as streptococcal pharyngitis and scarlet fever. Less commonly, it can cause invasive disease, often severe and potentially fatal. Following the COVID-19 pandemic, several countries reported an increase in the incidence of invasive GAS disease (iGAS) and associated mortality. This study aims to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on non-invasive disease and iGAS.

Methods: Observational, retrospective, analytical study, including all diagnoses of streptococcal pharyngitis and scarlet fever from January 2015 to June 2023, and all diagnoses of iGAS from January 2010 to June 2023, in a tertiary pediatric hospital.

Results: Between 2015 and 2019, the average annual number of cases of streptococcal pharyngitis and scarlet fever was 534 and 446, respectively, during the pandemic (2020-2021), it decreased to 115 and 82, starting to increase throughout 2022 and reaching values up to 3 times higher than pre-pandemic ones in the first half of 2023. Regarding iGAS, there were 26 cases between 2010 and 2019, 1 in 2020/2021, 5 in 2022, and 9 in 2023. In the post-pandemic period (3,5-year period), there was an increased percentage of cases with recent chickenpox (4/15 vs 4/26), the hospitalization rate was similar, the length of hospital stay was slightly shorter (6 vs 8 days), there was less need for intensive care (2/15 vs 7/26), and fewer deaths were recorded (1/15 vs 2/26).

Discussion: The epidemiological evolution of streptococcal pharyngitis, scarlet fever, and iGAS was similar to that reported in other European countries, with an increasing incidence in 2023 after the reduction of restrictions implemented during the COVID-19 pandemic, surpassing pre-pandemic usual values. Despite the small sample, no increased severity or mortality was confirmed.

Keywords: Group A Streptococcus, invasive disease, streptococcal pharyngitis, scarlet fever, pediatrics, COVID-19.

Introdução

O *Streptococcus pyogenes*, também designado de *Streptococcus* do grupo A (SGA), é uma das bactérias que mais frequentemente causa doença em humanos, sendo responsável por mais de 500 000 mortes anualmente a nível mundial, com uma incidência de 1,78 milhões novos casos graves por ano.(1)

Trata-se de um coco Gram-positivo, anaeróbio facultativo, catalase-negativo, β -hemolítico. Pertence ao grupo A de Lancefield devido ao antígeno grupo-específico ramnose-N-acetilglicosamina que apresenta na parede celular.(2)

É tipificado com base em proteínas de superfície, as proteínas M, serologicamente distintas entre si, ou através da sequenciação do gene que a codifica, o gene *emm*. A proteína M é uma das que mais influencia o grau de virulência, porque, na ausência de anticorpos específicos, permite à bactéria inibir a fagocitose.(3) Já foram identificados mais de 240 serotipos da proteína M. Com base na estrutura do *emm* e de outros genes *emm-like*, o SGA pode ser agrupado em 5 padrões *emm*, de A a E. Mais recentemente, tendo em consideração sequências fortemente relacionadas, características estruturais comuns e capacidades de ligação similares, foram agrupados em 48 clusters *emm*. Poderá existir imunidade cruzada entre serotipos pertencentes ao mesmo cluster. Esta enorme diversidade de serotipos implica uma elevada complexidade na realização de estudos epidemiológicos.(4,5)

Pode colonizar a pele e a orofaringe, sem causar doença. As crianças podem ser portadoras assintomáticas em até 15-20%, contra apenas <5% dos adultos. Espaços fechados onde se verifica aglomeração de indivíduos, como salas de aula e infantários, especialmente durante os meses de inverno nos climas temperados, associam-se a um aumento na incidência deste microrganismo, com maiores taxas de colonização e de possibilidade de doença.(6)

A infeção é mais comum em crianças com idade inferior a 10 anos. Pode causar vários tipos de infeção, maioritariamente ligeiras, benignas e autolimitadas, nas quais se destacam a amigdalite estreptocócica (AE), a escarlatina e o impetigo. Em casos raros, quando há invasão de tecidos normalmente estéreis, ocorrem infeções graves e potencialmente fatais, designadas por doença invasiva por SGA (DiSGA). São exemplos a bacterémia, a pneumonia, a meningite, a osteomielite, a fascíte necrotizante e a síndrome do choque tóxico estreptocócico (SCTE).(7) A varicela em crianças é um fator de risco conhecido para desenvolver DiSGA, esta associação pode ser explicada pelas lesões cutâneas da varicela, que formam uma porta de entrada para o SGA, e também por uma redução da imunidade inata decorrente da infeção por varicela. Existe também

uma associação entre algumas infeções virais do trato respiratório superior e a DiSGA. A sobreinfeção por SGA em doentes com gripe traduz-se num aumento da mortalidade.(8,9)

Nos climas temperados, a AE ocorre sobretudo em crianças em idade escolar, durante os meses de inverno e início da primavera. O diagnóstico é confirmado através do teste diagnóstico antigénico rápido (TDAR) e/ou cultura da orofaringe, e o tratamento é baseado em antibioterapia e cuidados de suporte. Pode ser difícil distinguir AE de amigdalite viral apenas pela manifestações clínicas.(3) Em Portugal existe uma Norma de Orientação Clínica nº20/2012 da Direção Geral de Saúde para “Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda na Idade Pediátrica”.(10) A escarlatina surge em resposta a uma hipersensibilidade às exotoxinas pirogénicas do SGA, geralmente associada à AE. Pode, contudo, existir noutros contextos, nomeadamente feridas cirúrgicas, infeção osteoarticular, pneumonia, choque séptico, fascíte necrotizante ou SCTE.

Durante a pandemia COVID-19, à semelhança de outras doenças infecciosas de transmissão respiratória, observou-se uma redução muito importante da infeção por SGA. Em 2022, particularmente a partir de setembro, vários países europeus reportaram à Organização Mundial de Saúde (OMS) e ao Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças (ECDC) um aumento na incidência de DiSGA em crianças abaixo dos 10 anos e alguns países, como França, Irlanda e Reino Unido, reportaram várias mortes associadas à DiSGA.(8,11) Não sendo claras as razões que poderão justificar este aumento, discutem-se várias possibilidades. Depois da eliminação quase total das medidas restritivas adotadas durante a pandemia, verificou-se um aumento das infeções respiratórias víricas. Este facto poderá ter facilitado e até promovido a transmissão do SGA, numa população mais suscetível por ausência de doença durante cerca de dois anos, conduzindo ao aumento de DiSGA.

O objetivo deste estudo é caracterizar a AE e a escarlatina entre 2015 e 2023 e a DiSGA entre 2010 e 2023, comparando os períodos antes e depois da pandemia COVID-19, avaliando se a situação descrita noutros países europeus também se verificou em Portugal.

Métodos

Estudo observacional, retrospectivo e analítico, incluindo doentes com idade compreendida entre 0 e 18 anos admitidos no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (HP-CHUC) por infeção por SGA.

Foram definidos dois grupos de doentes:

1. Grupo com doença não invasiva por SGA, com diagnóstico de alta de AE e/ou escarlatina, segundo a *International Classification of Diseases* (ICD) 9 e 10 (ICD9: 034, 034.0, 034.1; ICD10: J02.0, J03.00, A38.9), e/ou com TDAR positivo, entre janeiro de 2015 e junho de 2023, com análise da variação do número de casos, em intervalos mensais, ao longo dos anos;
2. Grupo com DiSGA, definido por:
 - a) deteção de SGA em produto biológico normalmente estéril, por cultura ou por *polymerase chain reaction* (PCR) ou
 - b) em casos de doença grave, como choque séptico, fascíte necrotizante, SCTE, pneumonia e otomastoidite (respetivamente ICD9: 785.52, 728.86, 040.82, 482.31, 383.0; ICD10: R65.21, M72.6, A48.3, J15.4, H70.0), com isolamento de SGA em produto biológico não estéril e sem identificação de agente etiológico alternativo, no período compreendido entre e janeiro de 2010 e junho de 2023.

Para além do número de casos DiSGA e distribuição ao longo dos anos, será feita uma descrição das seguintes variáveis: data de admissão, data de nascimento, sexo, fatores de risco, diagnóstico final (tipo de doença, órgão sistema afetado), produto biológico do isolamento, infeções concomitantes, complicações, dias de internamento, antibioterapia, evolução aos 7 dias após a identificação de SGA, mortalidade.

Foi realizada uma análise do tipo descritiva para ambos os grupos, tendo em consideração o período antes e depois da pandemia por COVID-19.

Foi criada uma base de dados anonimizada a partir das informações fornecidas pelo Serviço de Tecnologias e Sistemas de Informação do CHUC e pelo Serviço de Patologia Clínica. Em conformidade com o Regulamento Geral de Proteção de Dados, o estudo foi submetido a aprovação pela Unidade de Inovação e Desenvolvimento e pela Comissão de Ética da ULS de Coimbra (referência interna: 2024-18-ESI.SF).

Resultados

Grupo com doença não invasiva por SGA

Entre janeiro de 2015 e junho de 2023, foram identificados 7174 casos de doença não invasiva por SGA: 1060 em 2015, 1041 em 2016, 1170 em 2017, 728 em 2018, 903 em 2019, 249 em 2020, 145 em 2021, 601 em 2022 e 1277 no primeiro semestre de 2023; 4150 com diagnóstico de AE e 3024 com diagnóstico de escarlatina, cuja distribuição anual é apresentada na Figura 1. Registaram-se 7966 TDAR positivos, de um total de 25330 realizados.

No período pré-pandemia (2015-2019), o número médio de casos de AE era de 534 por ano, com desvio padrão (DP) de ± 116 e o número médio de casos de escarlatina era de 446 por ano (DP ± 63). Durante os primeiros dois anos da pandemia (2020-2021), como se pode ver na figura 1, a incidência foi muito baixa, com números totais da AE e da escarlatina de cerca de 22% e 18% dos habituais, respetivamente. Em 2022, observou-se um aumento progressivo do número de casos, mantendo-se ainda abaixo do padrão pré-pandemia, com aproximadamente 60% do número habitual, ocorrendo predominantemente nos últimos meses do ano. No primeiro semestre de 2023, foi observado um aumento importante do diagnóstico destas infeções, principalmente da AE (n=867), que foi mais de três vezes superior ao número médio de casos diagnosticados no mesmo período (janeiro a junho) entre 2015 e 2019 (n=276).

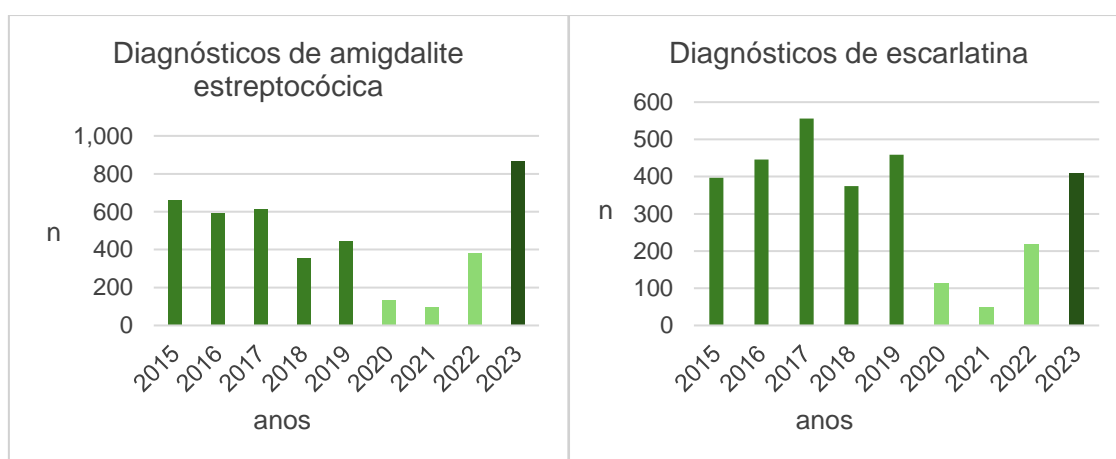
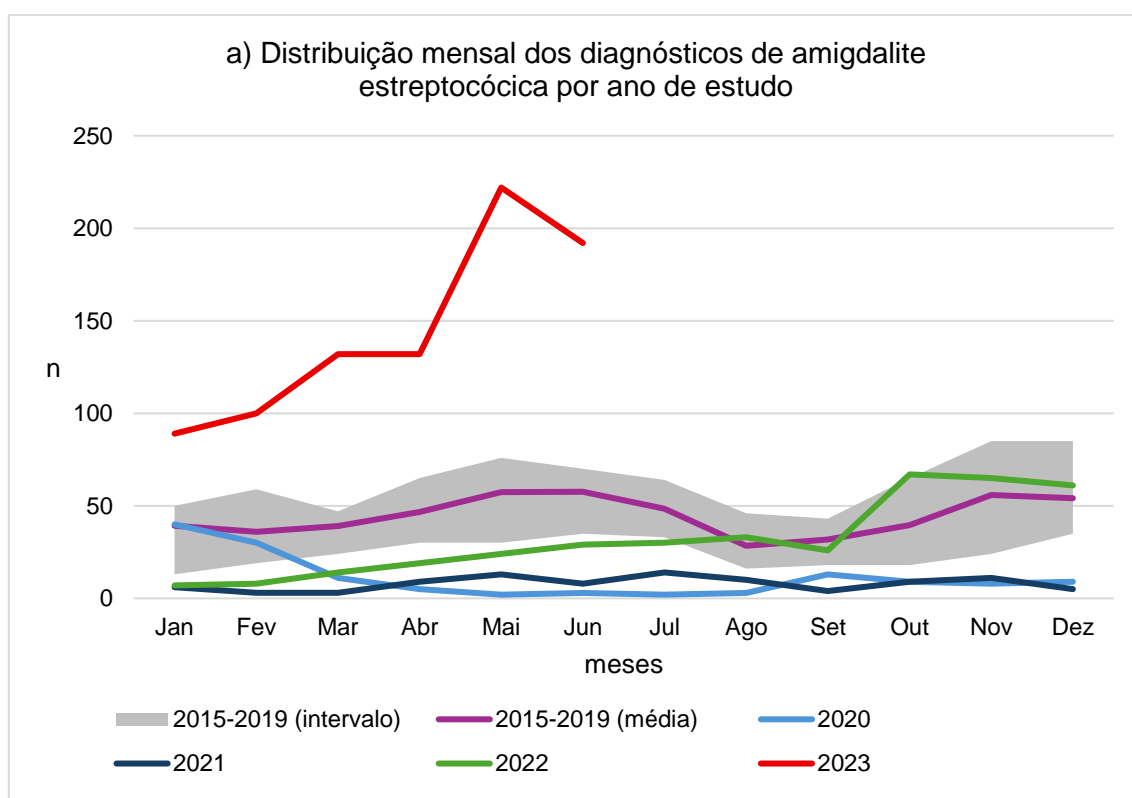


Figura 1. Distribuição anual do número de diagnósticos de amigdalite estreptocócica e escarlatina, entre janeiro de 2015 e junho de 2023.

Antes da pandemia COVID-19, os diagnósticos de doença não invasiva eram mais comuns no inverno e primavera. Em relação à AE, o pico de incidência ocorreu

sobretudo em maio. O diagnóstico de escarlatina mostrou-se mais frequente nos meses de abril a junho, com decréscimo acentuado nos meses de verão (figura 2).

A partir de março de 2020, altura em que foi decretada a pandemia COVID-19, verificou-se um decréscimo dos casos de AE, que se manteve durante o resto do ano, em 2021 e nos primeiros meses de 2022. A partir daí, sobretudo em outubro de 2022, registou-se um aumento do número de diagnósticos, verificando-se uma curva de casos sobreponível às dos anos pré-pandemia. No início de 2023, o número de diagnósticos de AE e de escarlatina aumentaram bruscamente. Durante os primeiros seis meses, a AE esteve sempre acima dos números pré-pandemia, como descrito acima, com pico de incidência em maio, o maior número de casos registado desde 2015 (n=867). Quanto ao diagnóstico de escarlatina, esteve acima dos valores pré-pandemia entre janeiro e março, fazendo depois um plateau de abril a junho, com registo de 410 casos no primeiro semestre do ano, correspondente a um aumento de 55% face ao mesmo período dos anos pré-pandemia, embora com números semelhantes aos do primeiro semestre de 2017, em relação ao qual registou um aumento de aproximadamente 10%.



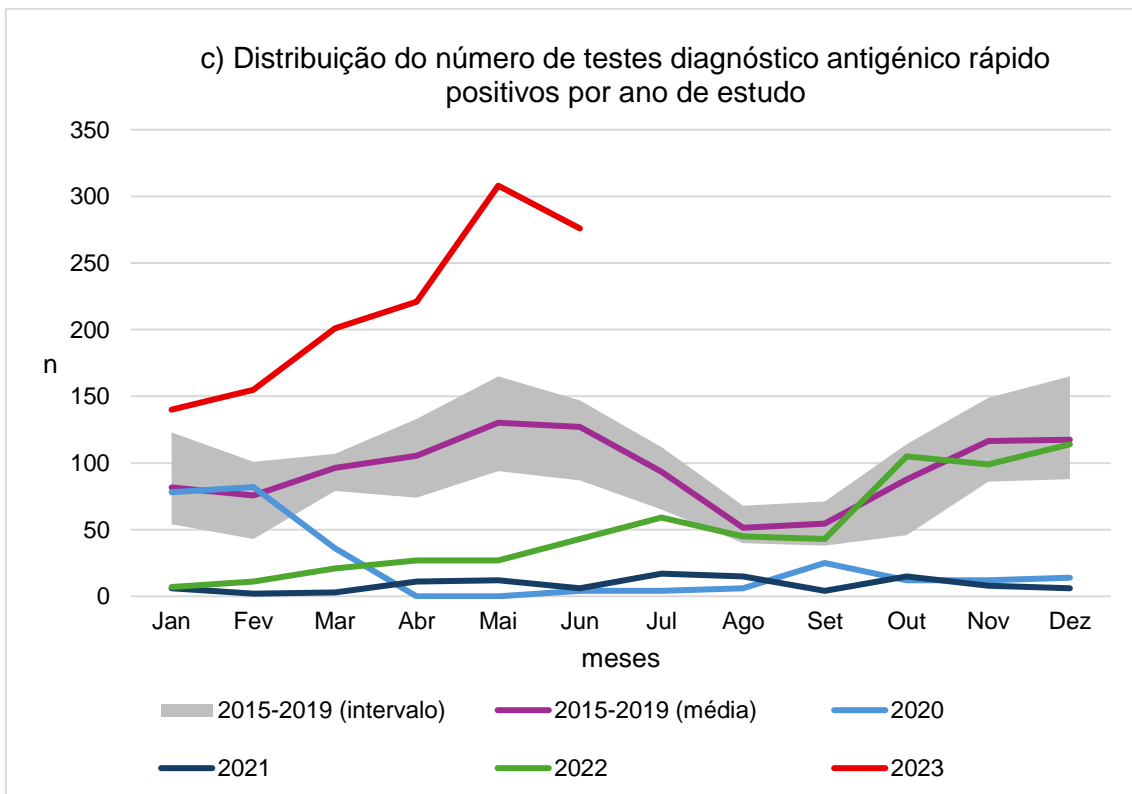
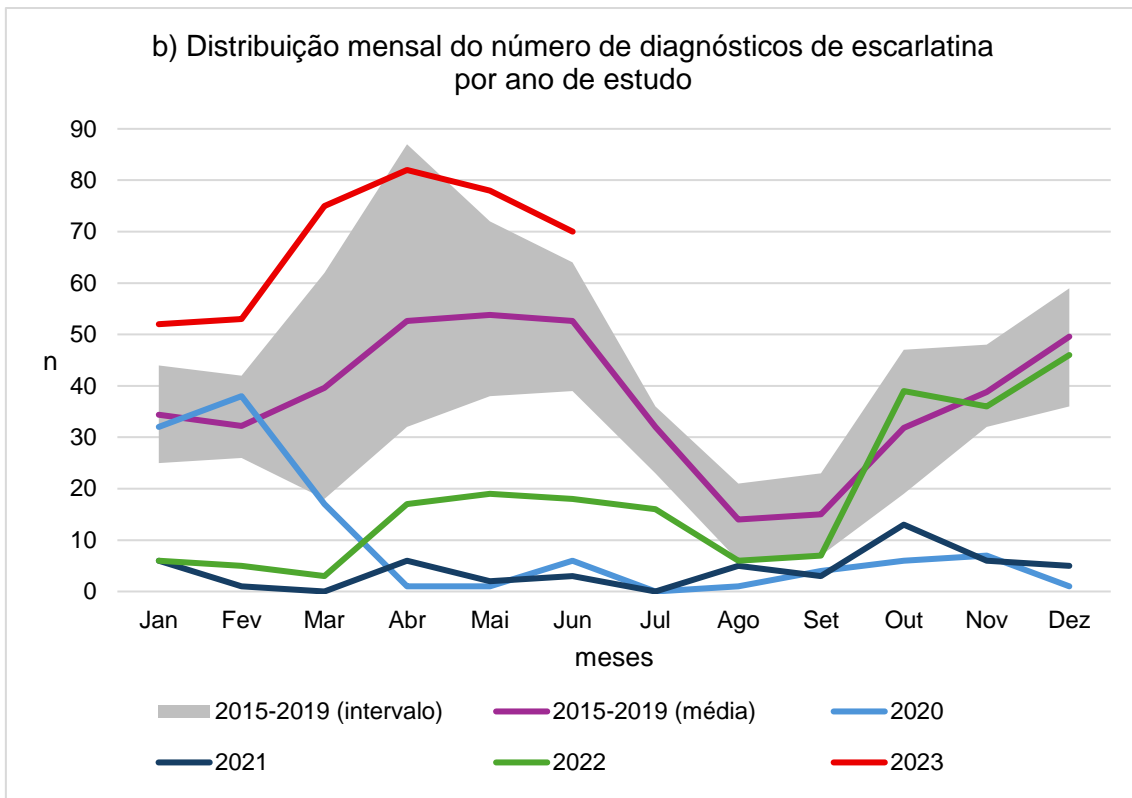


Figura 2. Distribuição mensal do número de diagnósticos de a) amigdalite estreptocócica, b) escarlatina e c) testes de diagnóstico antigénico rápido positivos, entre janeiro de 2015 e junho de 2023.

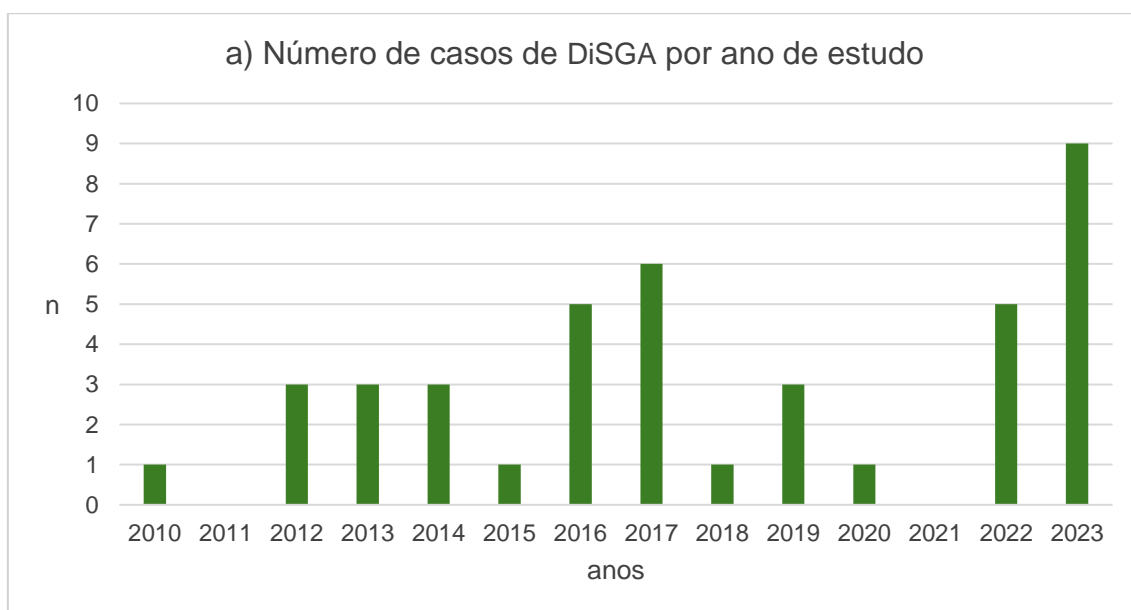
Grupo com doença invasiva por SGA

Entre janeiro de 2010 e junho de 2023, registaram-se 41 casos de DiSGA. Até dezembro de 2019, houve 26 crianças com DiSGA, com uma mediana de três casos por ano. Em 2011 não se registaram quaisquer casos e, em 2016 e 2017, houve cinco e seis casos, respetivamente. Em 2020 registou-se um caso no fim de março e, em 2021, nenhum. Em 2022, houve cinco doentes, a partir de fevereiro e, no primeiro semestre de 2023, nove doentes (figura 3a).

Eram do sexo masculino 22 doentes e a mediana de idades era de 3 anos (amplitude interquartil – AIQ: 4). A maioria (27/41) era previamente saudável. Identificaram-se fatores de risco em 14 doentes: oito tinham varicela concomitante ou recente, cinco infeções respiratórias (2 por vírus influenza A e 1 por adenovírus) e um traumatismo do joelho após queda.

Dos 41 doentes com DiSGA, 38 foram incluídos por se ter detetado SGA num produto biológico normalmente estéril (cultura: 31 no sangue, 4 em pús ou exsudato cutâneo, 4 no líquido sinovial, 1 no líquido pleural; 2 tiveram hemocultura e cultura de líquido sinovial positivas). Três doentes foram incluídos por apresentar doença grave com isolamento de SGA num produto biológico não estéril (1 lavado broncoalveolar e 2 otorreias).

A distribuição dos diagnósticos de DiSGA (n=46) entre janeiro de 2010 e junho de 2023 está representada na figura 3b. Os principais foram bacteriémia oculta (7/46) e pneumonia (7/46), seguidos de SCTE (6/46). De notar que dois dos casos de pneumonia estavam associados a SCTE e um a choque séptico. Não ocorreu fascíte necrotizante.



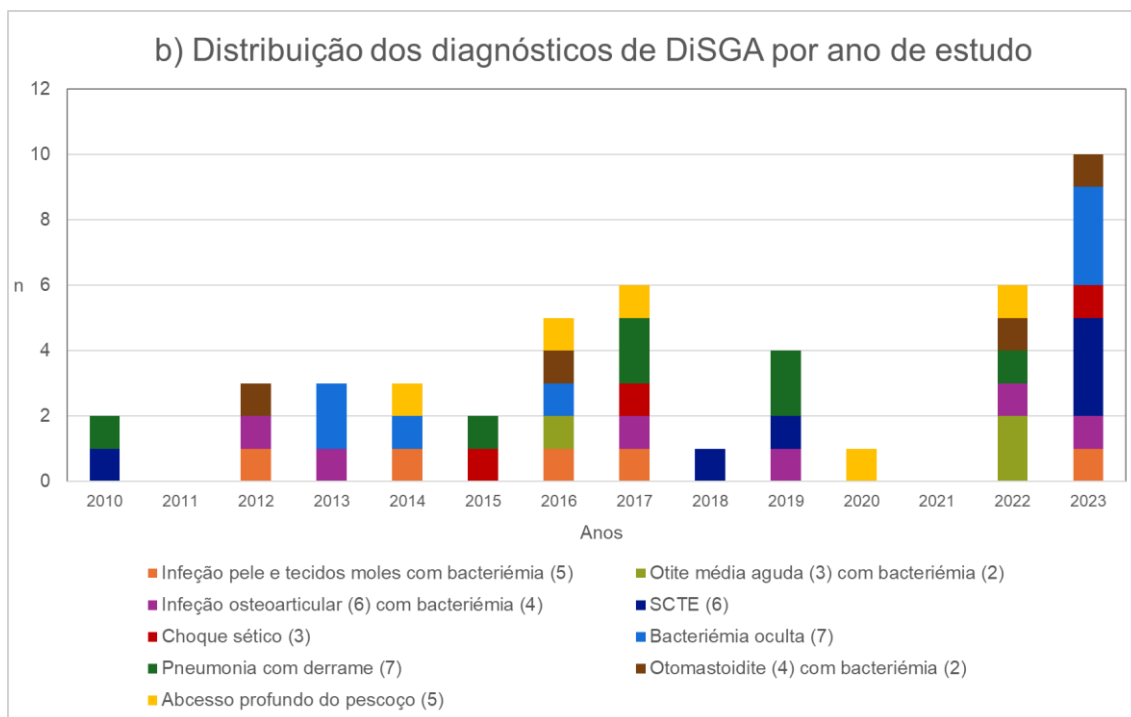


Figura 3. a) Número de casos de DiSGA por ano de estudo, entre janeiro de 2010 e junho de 2023 (n=41); b) Distribuição dos diagnósticos de DiSGA ao longo dos anos (n=46).

Foram internados 39 dos 41 doentes, tendo nove necessitado de cuidados intensivos (4 SCTE, 3 choques sépticos e 2 pneumonias com derrame). A duração mediana de internamento total foi de 7 dias (AIQ: 10).

Os dois doentes que não foram internados, ambos com diagnóstico de bacteriemia (num deles associada a otite média aguda), foram medicados com amoxicilina e amoxicilina com ácido clavulânico após observação na urgência, tendo sido reavaliados após conhecimento do resultado da hemocultura e tendo permanecido no domicílio por apresentarem evolução clínica favorável.

Todos fizeram terapêutica antibiótica: a escolha inicial foi uma penicilina em 26 dos 41 doentes, em associação com clindamicina em seis casos. A antibioterapia foi ajustada após conhecimento do teste de sensibilidade aos antibióticos em três dos 15 doentes cuja escolha inicial foi uma cefalosporina. A duração mediana de antibioterapia endovenosa foi de 6 dias (AIQ: 7).

Foram drenados cirurgicamente todas as pneumonias com derrame, infeções osteoarticulares e abscessos cervicais. Três das quatro otomastoidites foram submetidas a drenagem cirúrgica.

A evolução aos sete dias após diagnóstico foi favorável na maioria dos doentes (35/41). Dos restantes seis, três com diagnóstico de pneumonia agravaram: dois evoluíram para SCTE com necessidade de cuidados intensivos, tendo um deles desenvolvido isquemia dos membros inferiores, que motivaram a amputação de falanges; um teve alta após 48 horas de internamento, sendo readmitido dois dias depois por agravamento, com derrame parapneumónico. Registaram-se ainda três óbitos: dois nas primeiras 48 horas de doença, na sequência de choque séptico irreversível, e o outro no 13º dia de internamento com diagnóstico de dermatomiosite, SCTE e síndrome de ativação macrofágica.

Comparando o grupo de doentes depois da pandemia (período de 3,5 anos) com o do período anterior (10 anos), vemos que o número de casos de DiSGA representa mais de um terço do total e que, em 2023, ocorreram três dos seis casos de SCTE e um dos três choques sépticos. Quanto a aspetos demográficos, após a pandemia, apesar da amostra reduzida, a idade mediana aumentou de 2 (AIQ: 4) para 4 anos (AIQ: 7) e aumentou a associação com a varicela (de 4/26 para 4/15). Em relação à taxa de internamento, foi semelhante em ambos os períodos, tendo sido ligeiramente mais prolongado antes (pré-pandemia: 8 dias (AIQ=8); pós-pandemia: 6 dias (AIQ=9)). A percentagem de doentes que necessitou de cuidados intensivos diminuiu de 7/26 para 2/15 e o número de óbitos foi 2 em 26 doentes antes (2017 e 2018) e 1 em 15 depois (2023).

Discussão

Neste estudo, constatou-se uma alteração do perfil epidemiológico da AE e da escarlatina desde a pandemia COVID-19, à semelhança do que se verificou com outras doenças infecciosas de transmissão respiratória. Após um período de redução marcada, verificou-se o seu ressurgimento, atingindo posteriormente números superiores aos habituais antes da pandemia. Paralelamente, embora numa escala inferior, os casos de DiSGA acompanharam a epidemiologia da doença não invasiva por SGA. Num período de 10 anos pré-pandemia (2010-2019) registaram-se 26 casos, em 2020 e 2021 apenas ocorreu um caso e de 2022 a junho de 2023, registaram-se 14 casos.

Durante o período pré-pandémico, embora com alguma variabilidade, a incidência de infeção por SGA foi-se mantendo relativamente estável, seguindo um perfil típico de sazonalidade. A partir de março de 2020 (12), registou-se uma queda brusca dos diagnósticos de AE e escarlatina e dos TDAR realizados. O número de TDAR positivos é mais ou menos sobreponível ao dos diagnósticos de AE e escarlatina, uma vez que geralmente é solicitado perante esta suspeita clínica.(10) Durante o período de 2020 e 2021, registaram-se números de casos muito baixos em relação aos habituais antes da pandemia (2015-2019), 22% do habitual para a AE e 18% para a escarlatina. Estes números são justificados pelas medidas não farmacológicas implementadas para limitar a propagação do *severe acute respiratory syndrome - coronavirus 2* (SARS-CoV-2), como o confinamento, o uso obrigatório de máscara respiratória, a promoção da desinfeção frequente das mãos, etc. Verificaram-se reduções da incidência em praticamente todas as doenças infecciosas.(14-16)

Em Portugal, medidas excecionais e temporárias relativas à pandemia de COVID-19 foram decretadas a primeira vez através do Decreto-Lei n.º 10-A/2020, de 13 de março, incluindo a suspensão de todas atividades letivas e não letivas e formativas presenciais.(15) De seguida foi decretado o estado de emergência, através do Decreto do Presidente da República n.º 14-A/2020, de 18 de março, que permitiu implementar medidas de confinamento obrigatório e restrição da circulação dos cidadãos em todo o território nacional.(16)

O alívio das medidas restritivas foi gradual, por vezes com necessidade de reintrodução de algumas, de acordo com o contexto epidemiológico corrente à data e a taxa de vacinação contra a COVID-19. Destacam-se a retoma das atividades letivas presenciais para todos os graus de escolaridade em abril (17) e o fim da obrigatoriedade do uso de máscara respiratória no exterior em setembro de 2021.(18) Coincidentemente, com o fim de algumas destas medidas, começou a assistir-se ao aumento progressivo do

número de infeções respiratórias. No nosso centro, dois estudos não publicados, de 2021 e 2023, reportaram que as mais precoces foram a rinofaringite (pico em junho de 2021) e a bronquiolite aguda (pico em setembro de 2021), seguindo-se outras, após o levantamento de praticamente todas as medidas restritivas, nomeadamente a gripe, em junho de 2022.(14,19)

As formas de doença não invasiva pelo SGA (AE e escarlatina) também aumentaram em 2022, sobretudo a partir da segunda metade do ano. A partir desta altura aumentaram também os casos de DiSGA, tendo em ano e meio havido três vezes mais doentes do que o número médio pré-pandemia (9,3 vs 2,6). Este facto foi descrito em vários países europeus, incluindo França, Irlanda, Holanda, Suécia e Reino Unido, que reportaram à OMS e ao ECDC um aumento na incidência de escarlatina e também DiSGA a partir da segunda metade de 2022, em particular em crianças abaixo dos 10 anos de idade.(11,20)

A idade mediana de 4 anos no grupo de doentes após a pandemia significa que alguns deles já nasceram durante a imposição das medidas confinamento e os de idades ligeiramente acima não frequentaram infantários ou escolas. A falta de exposição aos diversos microrganismos, incluindo os vírus respiratórios mais comuns e o SGA durante cerca de dois anos, pode ter sido um fator importante a condicionar uma maior suscetibilidade ao desenvolvimento de DiSGA.(21)

Desde janeiro de 2014, decorre em Portugal um programa de vigilância prospetiva dos casos pediátricos de DiSGA. Em linha com alguns países europeus, Gouveia *et al* reportaram uma subida do número de casos após um período de baixa incidência durante a pandemia. No período de 1 de setembro de 2022 a 31 de maio de 2023 registaram-se 89 casos (85 confirmados, 4 prováveis), um valor 4 vezes superior à média para o mesmo período de 2014 a 2019. Dos 79 casos em que foi possível reunir informações clínicas, a maioria ocorreu em crianças sem patologia de base (68/79; 86,1%), no entanto, doença infecciosa aguda recente (até 2 semanas antes do internamento) foi reportada num número considerável de casos, em particular, varicela (17/69; 24,6%) e infeção respiratória superior (16/65; 24,6%), contudo, não houve associação entre esses diagnósticos e apresentações clínicas específicas da DiSGA. O diagnóstico mais frequente foi pneumonia (muitas vezes complicada com derrame pleural). Observaram-se quatro mortes neste período, correspondente a uma taxa de fatalidade de 5,1%, um valor próximo ao reportado noutros países europeus.(22) Como seria de esperar, a caracterização da evolução da DiSGA a nível nacional é muito semelhante ao que foi descrito no nosso centro.

O *Irish Health Protection Surveillance Centre* reportou um aumento de casos de DiSGA desde o início de outubro de 2022. De 2 de outubro a 10 de junho de 2023 registaram 384 casos, 155 (40%) dos quais abaixo dos 18 anos de idade e 139 desses dos 0 aos 9 anos. Antes da pandemia, a percentagem de casos de DiSGA abaixo dos 18 anos correspondia a cerca de 25%, tendo-se constatado então um aumento da incidência neste grupo etário.(23) Os números de casos de DiSGA e de mortes abaixo dos 18 anos, reportados na Irlanda foram 95 casos e 4 mortes de 2017-2019, 11 casos e 0 mortes de 2020-2021 e 255 casos e 12 mortes de 2022-2023 (até 30 de dezembro).(24)

Um estudo retrospectivo realizado num hospital pediátrico terciário em Paris, que avaliou a taxa trimestral de internamentos de DiSGA de janeiro de 2008 até dezembro de 2022, descreveu a sua diminuição durante a pandemia, com aumento dramático após alívio das medidas restritivas, particularmente no último trimestre de 2022 (OR=6.8; IC 95%, 4.7–8.5; $p < 0,001$). Nesse estudo, o pico de DiSGA foi concomitante com o pico de circulação dos vírus respiratórios, especialmente do influenza.(25)

Na Holanda, de Gier *et al* apuraram uma incidência de DiSGA em 2022 sete vezes superior ao período pré-pandémico em crianças dos 0 aos 5 anos.(26)

Em Inglaterra, o número de diagnósticos de escarlatina e de DiSGA abaixo dos 15 anos mostrou-se elevado desde o início de 2022, mantendo-se durante os meses quentes, ao contrário da sazonalidade típica, e subindo ainda mais em novembro, associadamente a elevadas taxas de coinfeção com vírus respiratórios.(21) O número de casos de escarlatina e de DiSGA (com destaque para um aumento do diagnóstico de pneumonia com empiema) atingiu o pico em dezembro, regressando gradualmente a valores semelhantes aos pré-pandémicos até maio de 2023. De acordo com a *UK Health Security Agency*, o aumento de casos de DiSGA pode ser explicado pela subida de casos de escarlatina e pela maior suscetibilidade das crianças a estas infeções devido a um menor contacto com o gérmen durante a pandemia, tendo havido a recomendação para iniciar antibioterapia rapidamente nos casos de escarlatina de forma a reduzir o risco de possíveis complicações e a limitar a transmissão da bactéria.(27)

Mais tarde, alguns países fora da Europa também reportaram situações semelhantes. Na Austrália, a *Paediatric Active Enhanced Disease Surveillance*, a rede nacional responsável pela vigilância de doença pediátrica, registou os casos de DiSGA de forma prospetiva em cinco dos principais hospitais pediátricos do país. Os achados foram uma redução marcada da sua incidência em 2020 e 2021 e uma subida especialmente a partir da segunda metade de 2022, que ultrapassou os valores do período pré-pandémico avaliado. Estas alterações da incidência ocorreram em períodos

semelhantes e concordantes com os países europeus. Sendo um país localizado no hemisfério sul, com estações do ano opostas às dos países europeus e, portanto, diferenças na sazonalidade dos vírus respiratórios em circulação, pode colocar-se a hipótese de que a pandemia COVID-19, pela circulação do próprio SARS-CoV-2 e pelas medidas implementadas globalmente no seu combate, tenha tido um impacto disruptor no padrão epidemiológico habitual da DiSGA (incidência e mortalidade pediátricas) que foi superior ao impacto das estações do ano.(28)

Já no século passado se observaram grandes surtos de SGA em associação com infeções virais, como aconteceu com o sarampo e a pandemia de gripe espanhola e, mais recentemente, com a pandemia de gripe suína (H1N1).(29) Por estas razões, a literatura sugere uma possível associação com a COVID-19, salvaguardando a complexidade da relação entre estes dois fenómenos.(21)

A varicela é um fator de risco reconhecido para desenvolver DiSGA. Os mecanismos que explicam este fenómeno são a facilidade de invasão do SGA através das lesões cutâneas e a suscetibilidade imunológica que se pode suceder à infeção por varicela.(30) Nos 41 casos de DiSGA registados no nosso estudo, oito tinham varicela, tendo a percentagem dos mesmos aumentado depois da pandemia (4/26 vs 4/15). Na verdade, esses quatro casos ocorreram em 2023, ano que teve nove doentes com DiSGA, aumentando ainda mais a percentagem (4/9, 44,4%). Notavelmente, os casos de varicela, que também diminuíram durante a pandemia, aumentaram em 2023, tendo-se registado até junho desse ano um total de 542 diagnósticos, sobreponível à média anual entre 2010 e 2019 (563 casos), números descritos num trabalho não publicado do nosso centro.(31) Num estudo holandês multicêntrico, envolvendo sete hospitais pediátricos, 16 dos 49 doente com DiSGA (33%) tinham infeção prévia ou concomitante por varicela.(32)

Em 2023, um grupo de trabalho europeu publicou os resultados de um estudo de coorte, prospetivo multicêntrico, levado a cabo entre 2012 e 2016. Nele, incluíram 320 crianças com idades compreendidas entre 1 mês e 18 anos, admitidas em 41 hospitais de seis países europeus por infeção por SGA. Dessas, cerca de 50% eram do género masculino, tinham uma idade mediana de 47 meses e eram saudáveis em 63% dos casos. No nosso centro, a amostra global de doentes com DiSGA mostrou-se semelhante à reportada. No entanto, a relação com varicela foi superior na nossa amostra (8/41 vs 21/320), assim como a deteção do SGA num produto biológico normalmente estéril (38/41 vs 236/320).(33) No nosso estudo, a infeção teve sobretudo origem desconhecida ou no trato respiratório inferior, enquanto que no estudo multicêntrico a origem foi predominantemente na pele e tecidos moles ou no trato

respiratório inferior. Tivemos mais casos de SCTE (6/46 vs 15/320), menos internamentos em cuidados intensivos (9/41 vs 148/320), tempos totais de internamento mais curtos (7 vs 11 dias) e mais mortalidade (3/41 vs 6/320).

Quando comparamos os períodos antes e depois da pandemia, apesar da maior incidência de casos de doença não invasiva e de DiSGA já descrita e da maior associação à varicela, não foi possível confirmar maior gravidade nem aumento da mortalidade, uma vez que a taxa de internamento foi semelhante, a duração de internamento foi menor (6 vs 8 dias), houve menos necessidade de cuidados intensivos (2/15 vs 7/26) e registaram-se menos óbitos (1/15 vs 2/26), contrariando assim o que foi reportado por alguns países à OMS e ao ECDC.(8) Lassoued Y *et al*, no seu trabalho retrospectivo, ao comparar o período pré-pandemia (março de 2008 a março de 2020) com o período após o relaxamento das restrições (maio de 2021 a dezembro de 2022), reportaram um aumento na duração mediana do internamento, de 7 para 10 dias, e na percentagem de doentes em cuidados intensivos, de 26% para 38%, apesar de diminuição dos casos de SCTE, de 3 para 0, e da taxa de letalidade, de 5,6% para 4,8%.(25)

Tratando-se de uma infeção muito frequente, uma vacina seria importante para prevenir os casos de doença grave e consequências daí decorrentes, nomeadamente mortalidade, mas também a doença não invasiva. Uma revisão sistemática que incluiu 101 estudos de 38 países sobre a epidemiologia da amigdalite e a prescrição antibiótica, estimou que uma vacina poderia levar a uma redução da prescrição antibiótica para amigdalite de 32-87%.(34)

Apesar de ainda não existir nenhuma vacina aprovada contra o SGA, várias estão em desenvolvimento. A dificuldade em desenvolver uma vacina eficaz e segura prende-se com vários fatores. Um deles é a semelhança de certos antigénios do SGA com determinados constituintes dos tecidos humanos, o que poderia desencadear fenómenos de reatividade cruzada e, portanto, uma resposta autoimune. Outro desafio é a enorme diversidade de tipos *emm* e, sendo a proteína M um dos principais alvos moleculares potenciais, seria difícil produzir uma vacina que fosse eficaz contra todos os tipos. Já foram formuladas várias vacinas multivalentes baseadas na proteína M, incluindo uma hexavalente, uma 26-valente e uma 30 valente, sendo a última a com maior potencial eficácia. Os serotipos representados na vacina 30-valente incluem os responsáveis por 98% dos casos de AE nos Estados Unidos da América (EUA) e no Canadá, 90% da DiSGA nos EUA e 78% na Europa. Estudos *in vitro* demonstraram que os anticorpos resultantes da vacina 30-valente eram capazes de opsonização cruzada

contra vários serotipos não incluídos na vacina, achados que fortaleceram a hipótese de imunidade cruzada para serotipos dentro do mesmo cluster *emm*.(4,5,35)

Tendo em conta o risco acrescido de desenvolver DiSGA após infecção por varicela, a introdução desta vacina no Programa Nacional de Vacinação português poderia ter também impacto na DiSGA. Nos países onde já foi implementada, demonstrou elevada efetividade, reduzindo significativamente o número de casos graves que conduzem a hospitalização.(36) Por exemplo, em Israel, a vacinação pediátrica contra a varicela associou-se a uma redução dos casos pediátricos de DiSGA.(37) Em novembro de 2023, o *Joint Committee on Vaccination and Immunization* fez a recomendação para a vacinação pediátrica universal no Reino Unido, mencionando a DiSGA como uma complicação secundária à varicela.(38)

Este estudo apresenta algumas limitações: trata-se de um estudo retrospectivo, que avalia associações e não causalidade; e é um estudo unicêntrico, com dados de apenas um hospital pediátrico, com um número relativamente baixo de casos de DiSGA, o que limita as conclusões.

Conclusão

A infecção por SGA, uma das infecções bacterianas mais comuns em idade pediátrica, sofreu alterações importantes com a pandemia COVID-19, na sua incidência e sazonalidade habituais. A elevada incidência de doença não invasiva registada no fim de 2022 e início de 2023, associou-se a um aumento dos casos de DiSGA, particularmente de SCTE, embora aparentemente sem maior gravidade. Verificou-se uma associação à varicela, fator de risco já conhecido, pelo que a vacinação universal contra esta última poderia também ter impacto na DiSGA.

Agradecimentos

À Doutora Mariana Domingues, minha orientadora de tese, pelo acompanhamento prestado, dedicação ao trabalho, e por, através das suas lições, me ter inspirado, despertando em mim um carinho especial pela Pediatria.

À Professora Doutora Fernanda Rodrigues, coorientadora deste trabalho, pela sua disponibilidade e contribuição científica valiosa.

À Doutora Joana de Beir, à Doutora Ana Jesus e à Doutora Joana Jardim pela ajuda incessante, colaboração e simpatia.

A todos os Mestres, Professores, Médicos e Doentes que moldaram a minha formação.

Aos meus Pais, por tudo aquilo que sacrificaram para eu poder concretizar os meus sonhos.

Aos meus Irmãos e Amigos pelo apoio constante e pelos momentos e memórias que partilhamos.

À minha Avó Emília, que como Professora, venceu desde cedo a importância da educação.

Em especial, agradeço à minha Avó Isaura, a quem desejava poder dar a alegria de me ver concluir este capítulo da minha vida.

Referências bibliográficas

1. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. Vol. 5, *Lancet Infectious Diseases*. 2005.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 9th ed. Elsevier. 2021.
3. Cherry J, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach W, Hotez PJ. Feigin and Cherry's *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 8th ed. Elsevier. 2018.
4. Bessen DE, Smeesters PR, Beall BW. Molecular Epidemiology, Ecology, and Evolution of Group A Streptococci. *Microbiol Spectr*. 2018;6(5).
5. Sanderson-Smith M, De Oliveira DMP, Guglielmini J, McMillan DJ, Vu T, Holien JK, et al. A systematic and functional classification of *Streptococcus pyogenes* that serves as a new tool for molecular typing and vaccine development. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;210(8).
6. Goldman L, Cooney KA, et al. *Goldman-Cecil Medicine*. 27th ed. Elsevier. 2024.
7. Nóbrega S, et al. Doença estreptocócica invasiva grave. *Acta Pediatr Port* 2012;43(4):139-44.
8. World Health Organization. Increase in invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. [cited 2024 Mar 18] Available from: <https://www.who.int/europe/news/item/12-12-2022-increase-in-invasive-group-a-streptococcal-infections-among-children-in-europe--including-fatalities>
9. Herrera AL, Huber VC, Chaussee MS. The Association between Invasive Group A Streptococcal Diseases and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Microbiol*. 2016 Mar 21;7:342. doi: 10.3389/fmicb.2016.00342. PMID: 27047460; PMCID: PMC4800185.
10. Direção Geral de Saúde. Norma de Orientação Clínica nº20/2012, "Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda na Idade Pediátrica".
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Communicable disease threats report, 4-10 December 2022, week 49. [cited 2024 Mar 18] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/communicable-disease-threats-report-4-10-december-2022-week-49>
12. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

13. Paiva R, Martins C, Rodrigues F, Domingues M. Impact of COVID-19 on a paediatric emergency service. *European Journal of Pediatrics*. 2021 May.
14. Taborda I, Domingues M, Oliveiros B, Rodrigues F. How big was the impact of COVID-19 on other pediatric infectious diseases? *Port J Pediatr* 2022;53:493-7. DOI: <https://doi.org/10.25754/pjp.2022.25427>
15. Diário da República n.º 52/2020, 1º Suplemento, Série I de 2020-03-13, páginas 2-13
16. Diário da República n.º 55/2020, 3º Suplemento, Série I de 2020-03-18, páginas 2-4
17. Comunicado do Conselho de Ministros de 11 de março de 2021, disponível em: <https://www.portugal.gov.pt/pt/gc22/governo/comunicado-de-conselho-de-ministros?i=407>
18. Diário da República n.º 190/2021, 1º Suplemento, Série I de 2021-09-29, páginas 2-8
19. Heleno ASB, Domingues M, Rodrigues F. Evolução das doenças infecciosas mais comuns num serviço de urgência pediátrico terciário a partir do segundo ano de pandemia COVID-19.
20. World Health Organization. Disease Outbreak News; Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A Streptococcus infection - multi-country. 15 December 2022. [cited 2024 Mar 18] Available at: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>
21. Guy, R., Henderson, K. L., Coelho, J., Hughes, H., Mason, E. L., Gerver, S. M., et al. (2023). Increase in invasive group A streptococcal infection notifications, England, 2022. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 28(1), 2200942. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200942>
22. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, Carvalho A, Rodrigues F, Melo-Cristino J, et al. Sustained increase of paediatric invasive Streptococcus pyogenes infections dominated by M1UK and diverse emm12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill*. 2023;28(36):pii=2300427. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.36.2300427>
23. Irish Health Protection Surveillance Centre: Update on Group A streptococcus Published: June 26, 2023. [cited 2024 Mar 18]. Available at: <https://www.hpsc.ie/news/newsarchive/2023newsarchive/title-22663-en.html>

24. Irish Health Protection Surveillance Centre: Report on invasive Group A streptococcal (iGAS) infections in Ireland - Updated January 2024. [cited 2024 Mar 18]. Available at: <https://www.hpsc.ie/a-z/other/groupastreptococcaldiseasegas/surveillancereports/>
25. Lassoued Y, Assad Z, Ouldali N, et al. Unexpected Increase in Invasive Group A Streptococcal Infections in Children After Respiratory Viruses Outbreak in France: A 15-Year Time-Series Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2023;10(5):ofad188. Published 2023 Apr 6.doi:10.1093/ofid/ofad188)
26. de Gier B, Marchal N, de Beer-Schuurman I, et al. Increase in invasive group A streptococcal (*Streptococcus pyogenes*) infections (iGAS) in young children in the Netherlands, 2022. *Euro Surveill.* 2023;28(1):2200941. doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.1.2200941
27. UK Health Security Agency (UKHSA). Group A Streptococcal infections: 14th update on seasonal activity in England. June 2023. [cited 2024 Mar 18] Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/group-a-streptococcal-infections-activity-during-the-2022-to-2023-season/group-a-streptococcal-infections-14th-update-on-seasonal-activity-in-england>.
28. Abo YN, Oliver J, McMinn A, et al. Increase in invasive group A streptococcal disease among Australian children coinciding with northern hemisphere surges. *Lancet Reg Health West Pac.* 2023;41:100873. Published 2023 Aug 22. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100873
29. Nunez Cuello L, Jain K, Inigo-Santiago L. Unusual Suspect: *Streptococcus pyogenes* as a Cause of Pneumonia. *Cureus.* 2023 Jul 26.
30. Goldsmith JJ, Vu C, Zhu Z, MacLachlan JH, Thomson TN, Campbell PT, et al. The associations between invasive group A streptococcal disease and infection with influenza, varicella, or hepatitis C viruses: A data linkage study, Victoria, Australia. Published: February 20, 2024 DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.02.012>.
31. Mendes B, Domingues M, Rodrigues F. Varicela e as suas complicações em idade pediátrica. 2024.
32. Van Kempen EB, Bruijning-Verhagen PCJ, Borensztajn D, Vermont CL, Quaak MSW, Janson JA, et al. Increase in Invasive Group a Streptococcal Infections in Children in the Netherlands, A Survey Among 7 Hospitals in 2022. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2023 Apr 1;42(4):E122–4
33. Boeddha NP, Atkins L, de Groot R, Driessen G, Hazelzet J, Zenz W, et al. EUCLIDS consortium. Group A streptococcal disease in paediatric inpatients: a

European perspective. *Eur J Pediatr.* 2023 Feb;182(2):697-706. doi: 10.1007/s00431-022-04718-y. Epub 2022 Nov 30. Erratum in: *Eur J Pediatr.* 2023 Jan 23;: PMID: 36449079; PMCID: PMC9709363.

34. Miller KM, Barnett TC, Cadarette D, Bloom DE, Carapetis JR, Cannon JW. Antibiotic consumption for sore throat and the potential effect of a vaccine against group A Streptococcus: a systematic review and modelling study. *EBioMedicine.* 2023;98:104864. doi:10.1016/j.ebiom.2023.104864.
35. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations - Current Approaches to Group A Streptococcal Vaccine Development.* [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
36. Varela FH, Pinto LA, Scotta MC. Global impact of varicella vaccination programs. *Hum Vaccin Immunother.* 2019 Mar 4;15(3):645–57.
37. Hasin O, Hazan G, Rokney A, Dayan R, Sagi O, Ben-Shimol S, et al. Invasive Group A Streptococcus Infection in Children in Southern Israel Before and After the Introduction of Varicella Vaccine, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 9, Issue 2, June 2020, Pages 236–239, <https://doi.org/10.1093/jpids/piz013>.
38. Joint Committee on Vaccination and Immunization. Statement on a childhood varicella (chickenpox) vaccination programme. Published 14 November 2023. [cited 2024 Mar 18] Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/childhood-varicella-vaccination-programme-jcvi-advice-14-november-2023/jcvi-statement-on-a-childhood-varicella-chickenpox-vaccination-programme>