



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rita da Silva Regueira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Silvia Antunes e da Dra. Cláudia Mota e Monografia intitulada “Infeções da pele por *Streptococcus pyogenes*: sinais, diagnóstico e tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, da Professora Doutora Olga Cardoso, referente à Unidade Curricular apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rita da Silva Regueira

Relatórios de Estágio sob a orientação da Dra. Sílvia Antunes e da Dra. Cláudia Mota e Monografia intitulada “Infeções da pele por *Streptococcus pyogenes*: sinais, diagnóstico e tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio Curricular”, da Professora Doutora Olga Cardoso, referente à Unidade Curricular apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023

Eu, Rita Silva Regueira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018285306, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Infeções da pele por *Streptococcus pyogenes*: sinais, diagnóstico e tratamento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 6 de setembro de 2023

Rita Silva Regueira

(Rita Silva Regueira)

Agradecimentos

Aos meus avós, Aurélia e Gualdino, que sempre me ensinaram que com muito trabalho e esforço se consegue tudo.

Aos meus tios, Alexandra e Rui, que sempre me ajudaram e me incentivaram a ir mais além.

À minha prima, Mariana, a minha companheira de estudo preferida, espero ser um exemplo que tu possas seguir quando cresceres.

À minha mãe, Sabina, a pessoa mais importante da minha vida, sem ela nunca teria chegado a onde estou e que sacrificou muito para eu completar este curso.

Ao meu pai, Joaquim, que já não se encontra presencialmente comigo, mas que está sempre comigo e, que me ajudou muito a tornar a pessoa que sou hoje e a alcançar tudo até hoje. Só espero ter me tornado na pessoa que ele queria que fosse e que tenha orgulho em mim.

À minha amiga, Alicia, a minha amiga mais antiga, por todo o companheirismo, pelo apoio e pelos teus abraços bem apertados.

Às pessoas que conheci durante curso, em especial, a Marlene, a Caroline, a Maria e a Joana, que tornaram estes 5 anos numa experiência inesquecível e sem dúvida que não teria sido a mesma coisa sem vocês.

À minha família de praxe, em especial, à minha madrinha e afilhada, Ana e Beatriz, respetivamente, por todo o apoio, pela amizade e pelos momentos partilhados ao longo destes 5 anos.

À equipa da Farmácia Cruz e do Controlo de Qualidade dos Laboratórios Basi, por me fazerem sentir bem recebida, pela disponibilidade e pelos ensinamentos transmitidos.

À Professora Doutora Olga Cardoso, por toda a disponibilidade, apoio e orientação.

A todos, o mais sincero obrigada!!!

Índice

Resumo	6
Abstract	7

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução	10
1. Enquadramento	10
2. Pontos Fortes	11
2.1. Equipa técnica	11
2.2. Execução de manipulados	12
2.3. Sistema Informático: SiFarma	12
2.4. Plano de estágio	12
3. Pontos Fracos	13
3.1. Nomes comerciais de medicamentos	13
3.2. Insegurança no aconselhamento	13
3.3. Receitas manuais	13
4. Oportunidades	14
4.1. Passagem por outras Farmácias do grupo	14
4.2. Formações	14
4.3. Dispensa de medicamentos para lares e domicílio	14
5. Ameaças	15
5.1. Aumento de preço dos produtos	15
5.2. Medicamentos Esgotados	15
6. Casos Práticos	16
Considerações Finais	19
Referências	20

Parte II - Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Introdução	23
1. Laboratórios BASI- Departamento Controlo de Qualidade	23
2. Pontos Fortes	24
2.1. Conhecimentos adquiridos no MICF	24
2.2. Conhecimento da língua inglesa	24
2.3. Autonomia no trabalho e cumprimento de prazos	25
3. Pontos Fracos	25
3.1. Plano de estágio	25
4. Oportunidades	25
4.1. Formações de integração	25
4.2. Integração na equipa	26
4.3. EazyLims e Primavera	26
5. Ameaças	27
5.1. Demasiados procedimentos	27

Considerações Finais _____	27
Referências _____	28
Parte III - Monografia: Infecções da pele por <i>Streptococcus pyogenes</i>: sinais, diagnóstico e tratamento	
Resumo _____	31
Abstract _____	32
Introdução _____	33
1. <i>Streptococcus pyogenes</i> _____	34
1.1. Nota histórica _____	34
1.2. Fatores de virulência _____	35
1.3. Material genético _____	36
1.4. Epidemiologia _____	37
2. Infecções da pele _____	39
2.1. Infecção da pele e tecidos moles _____	39
2.1.1. Impetigo _____	43
2.1.2. Erisipela _____	45
2.1.3. Celulite _____	47
2.2. Infecções necrosantes dos tecidos moles _____	49
2.2.1. Fascite necrosante _____	53
Conclusão _____	56
Referencias _____	57

Índice de Tabelas

Tabela I - Classificação de SSTI consoante os critérios profundidade, severidade e etiologia _____	40
Tabela II - Vantagens dos exames complementares para o diagnóstico de SSTI _____	42
Tabela III - Descrição dos tipos de impetigo _____	43
Tabela IV - Descrição dos tipo I e II de NSTI _____	50
Tabela V - Antibióticos a administrar em infeções monocrobianas e polimicrobianas segundo as <i>guidelines</i> da IDSA _____	52

Resumo

No 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem uma única unidade curricular seu plano intitulada de “Estágio Curricular”. Nesta é feita a proposta a realização de um ou dois estágios conjuntamente com a elaboração de uma monografia. Eu optei pela realização de dois estágios, por conseguinte, este documento está dividido em 3 partes: a primeira contempla o relatório de estágio em farmácia comunitária, a segunda parte contém o relatório de estágio em indústria farmacêutica e a terceira parte é composta pela monografia.

Assim, inicialmente, encontra-se o relatório de estágio em farmácia comunitária, cujo estágio foi realizado na Farmácia Cruz, em Cantanhede, sob a orientação da Dra. Sílvia Antunes com a duração de 4 meses. De seguida, é apresentado o relatório de estágio em indústria farmacêutica cujo estágio foi realizado no departamento do Controlo de Qualidade nos Laboratórios Basi, em Mortágua, sob orientação da Dra. Cláudia Mota com a duração de 3 meses.

Por último, é apresentado a monografia intitulada de “Infeções da pele por *Streptococcus pyogenes*: sinais, diagnóstico e tratamento”. Esta foi realizada sob a orientação da Professora Doutora Olga Cardoso. Depois de uma apresentação da bactéria em que se aborda um pouco da sua história, de alguns dos seus fatores de virulência, do seu material genético e da sua epidemiologia, começa a descrição um pouco genérica de infeções de pele e tecidos moles e as infeções necrosantes dos tecidos moles. De seguida, relata-se as infeções de pele provocadas por *Streptococcus pyogenes*, descrevendo os sintomas, os métodos de diagnóstico e os tratamentos possíveis.

Palavras-chave: Farmácia comunitária, Indústria farmacêutica, *Streptococcus pyogenes*, infeções da pele.

Abstract

The 2nd semester of the 5th year of the Integrated master's degree in Pharmaceutical Sciences (MICF) at the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra (FFUC) has a single curricular unit entitled "Curricular Internship". In this unit, it is proposed that one or two internships be carried out together with the preparation of a monograph. I chose to do two internships, so this document is divided into 3 parts: the first part includes the internship report in community pharmacy, the second part contains the internship report in the pharmaceutical industry and the third part consists of the monograph.

Firstly, there is the internship report in community pharmacy, which was carried out at Farmácia Cruz, in Cantanhede, under the supervision of Dr Sílvia Antunes, for a period of 4 months. Next up is the internship report in the pharmaceutical industry, which was carried out in the Quality Control department at Laboratórios Basi, in Mortágua, under the guidance of Dr Cláudia Mota, and lasted 3 months.

Finally, the monograph entitled "Skin infections caused by *Streptococcus pyogenes*: signs, diagnosis and treatment" is presented. This was carried out under the supervision of Professor Olga Cardoso. After a presentation of the bacterium in which its history, some of its virulence factors, its genetic material and its epidemiology are discussed, a somewhat generic description of skin and soft tissue infections and necrotising soft tissue infections begins. This is followed by an account of skin infections caused by *Streptococcus pyogenes*, describing the symptoms, diagnostic methods and possible treatments.

Keywords: Community pharmacy, Pharmaceutical industry, *Streptococcus pyogenes*, skin infections.

Parte I

**Relatório de Estágio em Farmácia
Comunitária**

Farmácia Cruz

Cantanhede

Sob orientação da Dra. Sílvia Antunes

Lista de Abreviaturas

ADP	Adenosina difosfato
FC	Farmácia Cruz
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PIM	Preparação individualizada da medicação
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
SGLT-2	Co-transportador de sódio e glucose 2

Introdução

Uma das unidades do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) intitula-se de Estágio Curricular e, nesta está contemplado um estágio obrigatório em Farmácia Comunitária. O meu estágio decorreu de 9 de janeiro até 28 de abril de 2023, na Farmácia Cruz, em Cantanhede.

Este relatório foi escrito na forma de análise SWOT, de modo a expor os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), que este estágio propiciou. Para além disso, no final estão descritos cinco casos clínicos que experienciei no tempo que estive na Farmácia Cruz.

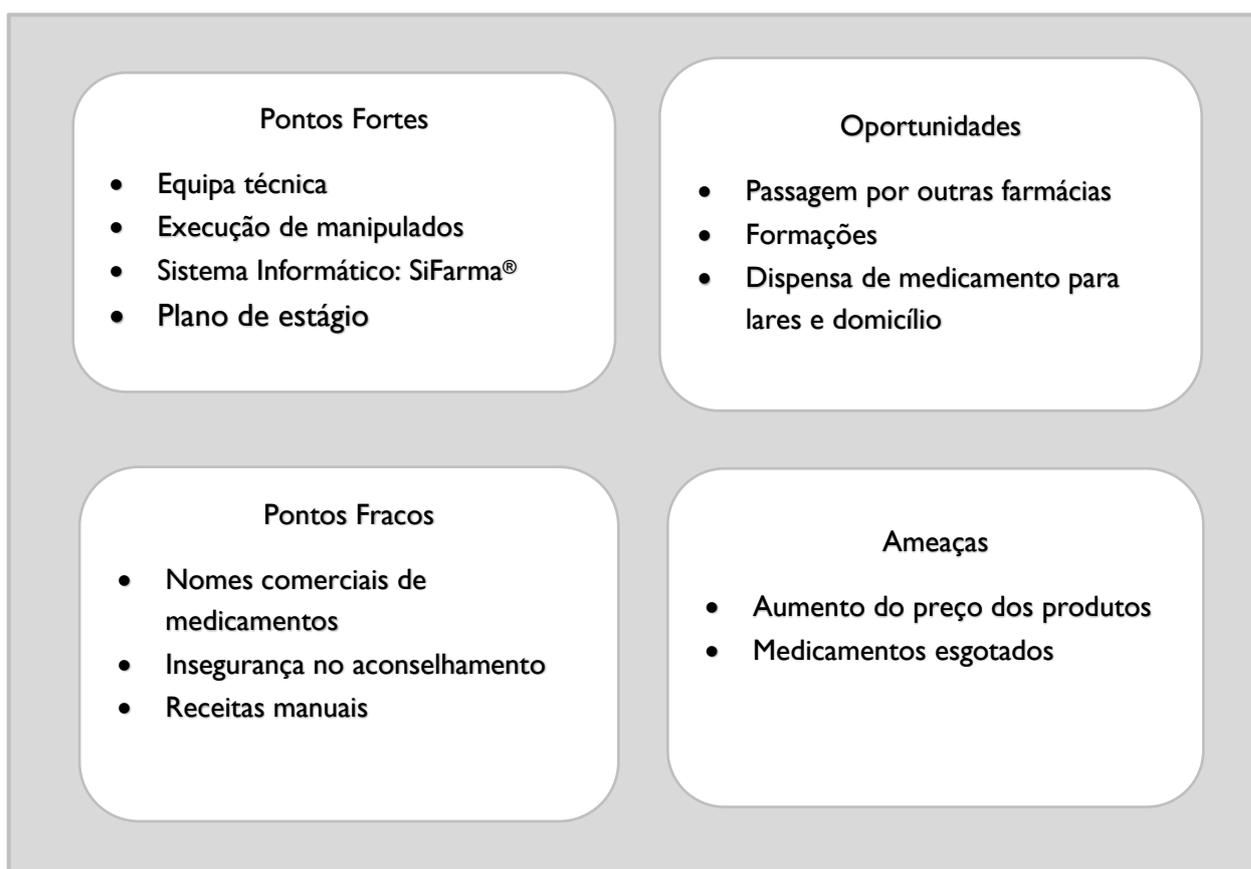
I. Enquadramento

A Farmácia Cruz (FC) é uma das quatro Farmácias existentes em Cantanhede. Esta está integrada num grupo de Farmácias.

A FC situa-se no Largo D. João Crisóstomo, perto do centro da cidade, do Centro de Saúde e do Hospital Arcebispo João Crisóstomo, tendo uma localização privilegiada, na medida que alberga não só uma grande parte da população da cidade de Cantanhede bem como da população das aldeias vizinhas. A população que frequenta a Farmácia é bastante heterogénea, desde idosos a jovens.

Para além do atendimento na Farmácia, a Farmácia Cruz também disponibiliza medicação para três lares pertencentes ao concelho de Cantanhede e, faz domicílios numa distância relativamente próxima à Farmácia.

A equipa da Farmácia é constituída por 7 farmacêuticos, 3 técnicos de farmácia e 2 técnicos auxiliares de farmácia.



Esquema I: Esquema resumo da análise SWOT do estágio na FC

2. Pontos Fortes

2.1. *Equipa técnica*

A equipa técnica é fundamental numa Farmácia, podendo ser um fator decisivo quando o utente escolhe a Farmácia. A equipa da FC caracteriza-se pelo seu profissionalismo e competência, colocando o utente sempre em primeiro lugar. Para além disso, existe uma grande proximidade entre todos, havendo assim uma grande entreaajuda.

Desde o primeiro dia, a equipa mostrou-se disponível a ajudar na minha integração e aprendizagem através do esclarecimento de dúvidas, ajuda na resolução de problemas, partilha de conhecimentos e confiança no meu trabalho. Por esta razão, a equipa da FC foi sem dúvida um dos pontos fortes do meu estágio pois, esta contribuiu, em larga escala, para a minha aprendizagem e para a minha autonomia ao longo do estágio.

2.2. Execução de manipulados

Num tempo em que poucos manipulados já são prescritos, ainda há situações pontuais em que estes são necessários. Enquanto estive na FC, observei e ajudei na elaboração de um creme com 8% de enxofre com indicação para escabiose, comumente intitulada de sarna.

A Farmácia dispõe de um documento Excel para preencher de modo a ajudar a calcular o preço e a criar o registo do manipulado produzido.

2.3. Sistema Informático: SiFarma

Durante o estágio trabalhei tanto com o Sifarma 2000[®] como também com o novo módulo do Sifarma[®]. Iniciei por trabalhar com o Sifarma 2000[®] na receção de encomendas, na gestão de devoluções e a aviar as receitas para os lares e domicílios, aprendendo a usar quase todas as funcionalidades do Sifarma 2000[®].

Antes de começar a realizar atendimentos introduziram-me ao novo módulo. Na FC usa-se este Sifarma[®] para a: realização de atendimentos, para a realização de reservas e para campanhas.

2.4. Plano de estágio

Na FC as tarefas não são específicas de um membro, elas são atribuídas mensalmente, por consequência todos os membros da equipa têm de ser capazes de realizar todas as tarefas que são necessárias para o funcionamento da Farmácia. Por esta razão, mesmo que um elemento não esteja presente para a realização de uma tarefa, o funcionamento nunca irá ser comprometido, pois todos sabem realizar todas as tarefas. Por conseguinte, também me ensinaram todas estas tarefas tais como faturação, conferência de receituário, resumo de faturas entre muitas outras, ficando a conhecer o que é necessário para uma Farmácia funcionar.

A FC também presta serviços farmacêuticos como a medição da tensão arterial, medição da glicémia, medição do colesterol total, triglicérideos, realização de preparações individualizada da medicação (PIM) e consultas de nutrição, podologia e audiologia. No decorrer do estágio tive a oportunidade de realizar alguns dos serviços referidos anteriormente, o que foi vantajoso na medida que me permitiu perceber a confiança e o valor que as pessoas depositam no farmacêutico como profissional de saúde.

3. Pontos Fracos

3.1. Nomes comerciais de medicamentos

Ao longo do MICF, foi-nos ensinado os vários princípios ativos dos vários medicamentos, sendo referidas poucas marcas ao longo do curso. Por esta razão, o meu conhecimento de marcas no início do estágio era bastante reduzido, o que dificultou bastante os primeiros atendimentos pois, na maior parte das vezes os utentes pedem a sua medicação pelo seu nome comercial, fazendo com que tivesse de ir questionar um elemento da equipa ou pesquisar no Sifarma.

Porém com a prática e com o tempo fui associando as marcas aos vários princípios ativos, tendo sido esta desvantagem ultrapassada.

3.2. Insegurança no aconselhamento

Para realizar o melhor aconselhamento há dois fatores que são essenciais: saber abordar o utente e perceber o que é mais indicado para este.

Quando comecei a realizar atendimentos, sentia muito receio por não saber se teria as capacidades e conhecimentos suficientes e, pelo facto de nunca ter feito atendimentos. Este sentimento fez com que se refletisse insegurança no que transmitia e com a impaciência de alguns utentes só fez com que esse sentimento de insegurança aumentasse. Porém, esse sentimento foi diminuindo com o maior número de atendimentos que fiz e com os vários conselhos e conhecimentos transmitidos pela equipa, ajudando-me assim a evoluir e a sentir-me mais confiante no que dizia.

3.3. Receitas manuais

Atualmente, os médicos só prescrevem em receitas manuais em determinadas exceções, como falência informática, o limite de 40 receitas por mês já foi atingido, inadaptação do prescriptor e prescrição no domicílio, no entanto, estas ainda aparecem bastante na Farmácia. Para além destas exceções também há condições que estas têm de obedecer para posteriormente serem aceites para serem comparticipadas tais como: identificação do utente, identificação do médico prescriptor acompanhada da sua vinheta, entidade financeira, exceção identificada, identificação do medicamento (nº embalagens e dimensão das mesmas), data e assinatura do prescriptor¹.

Outro pormenor que é de elevada importância quando se está a aviar uma receita manual é o organismo. Nas receitas eletrónicas já vem preenchido automaticamente, no entanto, nas

receitas manuais não é assim, tendo-se de introduzir o organismo a aplicar e o código a ele associado.

Portanto, com tantas condicionantes, quando confrontada com uma receita manual tinha sempre de pedir ajuda para rever o meu trabalho de modo a ter a certeza que não cometia nenhum erro.

4. Oportunidades

4.1. Passagem por outras Farmácias do grupo

Como referido anteriormente, a FC está integrada num grupo de Farmácias, das quais duas pertencem ao concelho de Cantanhede. Durante um curto período, tive a oportunidade de estagiar na Farmácia S. Damião, situada em Cordinhã, uma pequena aldeia. A passagem por esta farmácia permitiu-me estar perante uma realidade diferente da FC, pois a diversidade de utentes é menor, sendo sobretudo idosos. Para além disso, como a população de utentes é diferente, também os produtos vendidos são igualmente diferentes. Por exemplo, enquanto na FC os produtos de veterinária mais vendidos são para animais de estimação como cães e gatos, na Farmácia S. Damião, para além dos produtos para animais de companhia também se vendem produtos para animais de produção como porcos e coelhos. Portanto, esta passagem permitiu-me descobrir produtos novos e ensinou-me a lidar com uma população diferente da qual estava acostumada na FC.

4.2. Formações

Durante os 4 meses em que realizei o estágio tive a oportunidade de realizar várias formações tanto presenciais como *online*. A realização de formações foi muito importante na medida em que me familiarizei com produtos e gamas que desconhecia, aprendi a aconselhar os produtos e adquiri conhecimentos científicos sobre estes, ajudando-me, assim, no ato de aconselhamento durante o atendimento.

4.3. Dispensa de medicamentos para lares e domicílio

Um dos serviços que a FC disponibiliza é dispensa de medicamentos a lares e domicílios. Este serviço é muito vantajoso para a Farmácia na medida que traz uma maior comodidade aos utentes que estão impossibilitados de se deslocar a farmácia, continuando assim a ter acompanhamento farmacêutico, aumentando o valor da Farmácia na comunidade.

Como referido anteriormente, este serviço deu-me a possibilidade de aprender a usar o sistema informático antes de começar a realizar atendimentos e, assim, ganhar alguma prática e à vontade com o sistema sem ter a pressão de ter um utente à frente.

5. Ameaças

5.1. Aumento de preço dos produtos

É de conhecimento geral que o aumento da inflação que se registou desde o ano passado levou ao aumento geral dos preços de produtos. Este aumento de preços chegou também à Farmácia, sendo que maior parte dos produtos que chegavam vinham com um aumento do PVF (preço de venda à farmácia) tanto os sujeitos a receita médica como os de venda livre. Este incremento do PVF levou a que os PVP (preço de venda ao público) aumentassem igualmente, no caso dos medicamentos sujeitos a receita médica, o preço já vinha marcado na embalagem, sendo este calculado pelo laboratório em que este é produzido, já os de venda livre o PVP é calculado pela Farmácia.

Esta mudança nos preços teve impacto na Farmácia na medida que na receção de encomendas e nas reservas faturadas tinha-se de ter um cuidado extra em verificar os preços e, realizar as alterações necessárias no sistema informático. Por outro lado, este aumento dos produtos levou a algum descontentamento por parte dos utentes, mas estes nunca deixaram de aviar o que precisavam, porém, alguns começaram a perguntar por opções mais baratas.

5.2. Medicamentos Esgotados

Outra situação que surgiu no nosso país recentemente foi a dos medicamentos esgotados. Vários medicamentos essenciais para a vida das pessoas encontram-se esgotados e o maior risco é quando estes medicamentos que se encontram esgotados não têm alternativa farmacêutica, isto é, são os únicos do seu grupo homogéneo, deixando as pessoas sem alternativa aquele medicamento, como é o caso do Rivotril®, Ozempic®, Inderal® e do Ovestin®. As razões apontadas pelo Parlamento Europeu para esta escassez de certos medicamentos são: problemas de fabrico, quotas de indústria, comércio paralelo, picos inesperados na procura de certos medicamentos e o estabelecimento de preços a nível nacional².

Neste contexto, o atendimento tornou-se mais complicado na medida que por vezes, as pessoas não entendem muito bem a razão pela qual não temos o medicamento e sentem-se descontentes com a situação.

6. Casos Práticos

Caso 1

Senhor com aproximadamente 65 anos queixa-se de comichão na zona genital e, já consultou vários dermatologistas que somente resolvem o problema por um curto período de tempo e que este sempre retorna. Pede opinião sobre o que poderá ser a causa da comichão e uma possível solução.

Observando a medicação que o utente toma verifica-se que este toma **Forxiga**[®], que contém a substância ativa dapagliflozina, pertencente ao grupo dos inibidores do SGLT-2 (co-transportador de sódio e glucose 2). Esta tem como mecanismo de ação a inibição seletiva e reversível do SGLT-2 impedindo a recaptção da glicose a nível do túbulo renal proximal levando a um aumento da excreção da glicose e água, diminuindo a glicémia. Esta excreção de glicose propicia um ambiente favorável ao desenvolvimento de bactérias e fungos, fazendo com que infeções bacterianas e fúngicas sejam um efeito secundário frequente³.

Assim suspeita-se que o utente provavelmente teria uma infeção fúngica, particularmente uma candidíase genital e, pela persistência dos sintomas desta, pode-se prever que a sua origem mais provável seria o **Forxiga**[®] e por esta razão aconselhou-se o utente a consultar o seu médico de família para este avaliar a relação benefício/risco deste antidiabético não insulínico. De modo a aliviar o sintoma, aconselhou-se um antifúngico, o **Ginocanesten**[®] creme para o utente aplicar até à consulta e ser avaliado pelo médico.

Caso 2

Senhor com aproximadamente 75 anos dirige-se à farmácia para levantar a sua medicação e a da sua esposa. No final do atendimento, refere que a sua esposa recentemente fica com muitas “nódoas negras” de grande dimensão e questiona se é derivado de alguma medicação e se há alguma coisa que ajude a fazê-las desaparecer.

Ao analisar a medicação da doente verificou-se que esta tomava clopidogrel. Este é um antiagregante, nomeadamente um antagonista dos recetores ADP (adenosina difosfato). O clopidogrel é metabolizado pelas enzimas do CYP 450 e o metabolito resultante inibe seletivamente a ligação do ADP ao seu recetor plaquetário P2Y₁₂, levando à ativação do complexo GPIIb-IIIa mediada pelo ADP, inibindo assim a agregação de plaquetas. Este tem como efeito secundário frequente a formação de hematomas ou equimoses⁵.

Então, pode-se presumir que é o clopidrogel o responsável pelas “nódoas negras” que o utente refere.

Nesta situação, pode-se aconselhar o utente a ir com a sua esposa ao médico de família para este avaliar a situação. Para ajudar a resolução dos hematomas pode-se aconselhar o **Thrombocid**[®], que contém polisulfato sódico, um heparinóide com propriedades anticoagulantes e fibrinolíticas. O polisulfato sódico vai ajudar a aliviar a inflamação do hematoma e a melhorar a circulação capilar na zona do hematoma, permitindo que o sangue aí acumulado seja removido⁴.

Caso 3

Senhora com aproximadamente 30 anos, dirige-se à farmácia e relata que a sua filha de 2 anos tem estado desde o dia anterior com diarreia, tendo já feito várias dejeções. Esta também acrescentou que os restantes colegas da sala do infantário também apresentam o mesmo sintoma e vómitos, porém, a sua filha até ao momento não tinha vomitado.

Depois do relato da utente, pode-se prever que se está perante um caso de diarreia de origem infecciosa. Por esta razão, aconselhei **Atyflor**[®], um medicamento não sujeito a receita médica que contém probióticos e prebióticos que ajudam a restabelecer a flora intestinal, o que é importante nesta situação porque devido à diarreia, grande parte da flora intestinal foi perdida e esta vai ajudar a diarreia a cessar⁶. Para além disso, recomendei **Bi-Oral Suero**[®], um suplemento alimentar que tem na composição líquidos e sais minerais que vão contribuir para manter a hidratação da criança e evitar que esta sofra de desidratação⁷ pois, as crianças são um grupo que têm um risco aumentado de desidratação em caso de diarreia em que há grandes perdas de líquidos.

No final do aconselhamento, alertei a mãe para a importância da ingestão de líquidos e alertei para que se a diarreia não cessasse até ao dia seguinte que esta devia levar a criança ao médico.

Caso 4

Senhora com aproximadamente 40 anos, não era asmática, nem diabética e não tomava qualquer medicação, queixou-se que tinha dor de garganta, que sentia dor a deglutir saliva e tosse há 5 dias e que sentia dificuldade em expelir a expectoração.

Tendo em conta as queixas da utente, aconselhei **Strephen**[®] com sabor a Mel e Limão, que são pastilhas que contém Flurbiprofeno, uma substância que proporciona um efeito tanto analgésico como anti-inflamatório, ajudando assim na dor de garganta. A utente podia fazer

até 3 pastilhas por dia durante 3 dias⁸. Para o alívio da tosse e ajudar a remover a expetoração recomendei o **Fluimicil 4%**[®], um xarope que contém acetilcisteína. Esta tem uma ação mucolítica, isto é, fluidifica o muco para facilitar a sua expulsão, favorecendo a depuração mucociliar e tem uma ação antioxidante, neutralizando os radicais livres, reduzindo o stress oxidativo e protegendo o epitélio. A utente teria de tomar 15 mL uma vez por dia durante 7 dias, porém se esta não sentisse melhoras até ao final deste período de tempo poderia tomar até ao término do xarope. Para além disso, avisei para esta ter em atenção que depois de aberto o xarope teria um prazo de validade de 15 dias⁹.

Por fim, aconselhei a utente a uma elevada ingestão de líquidos que também iria a ajudar a fluidificar a expetoração e a eliminá-la.

Caso 5

Uma senhora com aproximadamente 25 anos dirige-se à farmácia e refere que sente o nariz congestionado e dor de cabeça. Estes sintomas apareceram há cerca de 3 dias e que a única medicação que faz é o contraceptivo oral.

De modo a aliviar os sintomas da utente comecei por aconselhar **Vibrocil Anti-Alergias**[®]. Este contém fluticasona, um corticosteróide, que vai ajudar a aliviar a congestão nasal e como é em formato de *spray* vai ter um efeito local causando menos efeitos adversos¹⁰. Recomendei a fazer duas aplicações em cada narina, uma vez por dia durante 7 dias.

Para a dor de cabeça recomendei paracetamol 500 mg (miligramas) sob a forma de comprimido, que como é um antipirético e analgésico, estaria indicado para esta situação. Indiquei para a utente tomar o paracetamol de 12 em 12 horas até que a dor de cabeça passasse.

Considerações Finais

No início do estágio em farmácia comunitária estava receosa pelo desconhecimento do que iria ser. Neste momento considero que este estágio foi de elevada relevância para o meu percurso académico, não só pelos conhecimentos que adquiri, mas também por ter contribuído no meu desenvolvimento como pessoa.

Para além disso, este estágio permitiu-me desmistificar alguns conceitos preconcebidos e perceber a importância do farmacêutico comunitário na vida das pessoas uma vez que estas veem o farmacêutico comunitário como alguém em quem podem confiar e, podem contar sempre para ajudar, mesmo que essa ajuda seja apenas ouvir os seus desabafos.

Em suma, considero este estágio uma etapa imprescindível no percurso académico de um farmacêutico. Para além disso, este foi completo proporcionando-me uma boa preparação para a minha futura vida profissional e, por esta razão só posso agradecer à Farmácia Cruz por me ter recebido tão bem e por me ensinar o que significa ser um excelente farmacêutico comunitário.

Referências

1. AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. ... - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. (2019) 1–42
2. PARLAMENTO EUROPEU- Escassez de medicamentos na UE: causas e soluções. 2022 [Acedido a 9 maio de 2023]. Disponível em: <https://www.europarl.europa.eu/news/pt/headlines/society/20200709STO83006/escassez-de-medicamentos-na-ue-causas-e-solucoes>
3. EUROPEAN MEDICINE AGENCY- Resumo das características do medicamento. (2017) [Acedido a 21 fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
4. BENE FARMACÊUTICA- Trombocid®Gel. (2023). [Acedido a 24 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://thrombocid.pt/>
5. EUROPEAN MEDICINE AGENCY- Resumo das características do medicamento. (2008) [Acedido a 24 de fevereiro de 2023]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/plavix-epar-product-information_pt.pdf
6. GRUPO ITALFARMACO- Atyflor®. (2023). [Acedido a 2 abril de 2023]. Disponível em: <https://www.atyflor.pt/>
7. JABA RECORDDATI- Bi-Oral Suero® Frutas. (2023) [Acedido a 2 abril de 2023]. Disponível em: <https://www.jaba-recordati.pt/pt/produtos-farmaceuticos/suplementos-alimentares/bi-oral-suero-frutas>
8. STREPSILS- Strepfen Mel e Limão. (2014). [Acedido a 2 abril de 2023]. Disponível em: <https://www.strepsils.pt/produtos/dor-de-garganta-e-garganta-inflamada/strepfen-mel-e-limao/>
9. . ZAMBON- Fluimucil 4%. (2022). [Acedido a 8 abril de 2023]. Disponível em: <https://www.fluimucil.pt/medicamento-expectorante-fluimucil/fluimucil-xarope>
10. GLAXOSMITHKLINE- Vibrocil Anti-Alergias. (2021). [Acedido a 8 abril de 2023]. Disponível em: <https://www.vibrocil.pt/produtos-vibrocil/vibrocil-anti-alergias.html>

Parte II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Laboratórios BASI

Mortágua

Sob orientação da Dra. Cláudia Mota

Lista de Abreviaturas

BP	Farmacopeia Britânica
CQ	Controlo de qualidade
EP	Farmacopeia Europeia
FQ	Físico-químico
IJM	<i>Injectable Manufacture</i>
LSM	<i>Liquid Semi-solid Manufacture</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos

Introdução

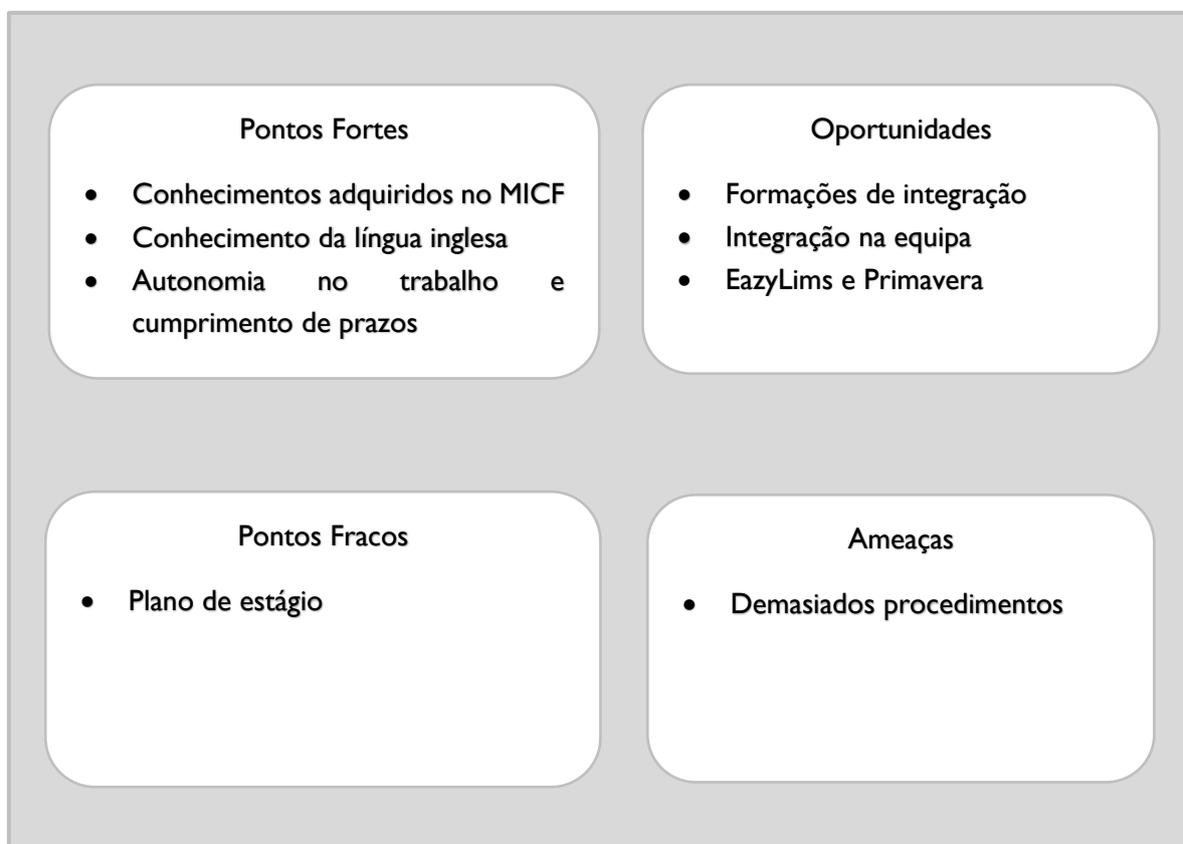
Para além do estágio curricular obrigatório em farmácia comunitária, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia de Coimbra também oferece a possibilidade de realizar outro estágio noutra área do medicamento. Como, ao longo do curso, várias unidades curriculares trataram aspetos relacionados com a Indústria Farmacêutica, isso suscitou interesse por saber qual o papel do farmacêutico nesta área. Então, para completar o meu percurso académico realizei um estágio no Departamento de Controlo de Qualidade dos Laboratórios BASI, S.A, em Mortágua, iniciado a 2 de maio e com término a 28 de julho de 2023.

Este relatório foi escrito na forma de análise SWOT, de modo a expor os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), que este estágio propiciou.

I. Laboratórios BASI- Departamento Controlo de Qualidade

Os Laboratórios BASI é uma empresa sediada em Mortágua fundada em 1956 que desenvolve, fabrica, comercializa e distribui medicamentos¹. Estes estão integrados no grupo FHC, constituído também pela Empifarma, Overpharma, Phagecon e Laphysan².

Esta indústria farmacêutica possui duas unidades fabris: LSM (*Liquid Semi-solid Manufacture*), onde ocorre o fabrico de preparações líquidas e semissólidas e IJM (*Injectable Manufacture*) onde ocorre o fabrico de injetáveis. O departamento do controlo de qualidade (CQ) localiza-se na unidade LSM. O laboratório do FQ encontra-se dividido em quatro equipas: LSM, IJM, Matérias-primas e Cromatografia. Juntamente estas equipas são responsáveis pela análise de todas as matérias-primas e material de acondicionamento, produtos acabados, estabilidades e águas.



Esquema 2: Esquema resumo da análise SWOT do estágio no CQ

2. Pontos Fortes

2.1. Conhecimentos adquiridos no MICF

O plano curricular contém várias unidades curriculares cujo programa se encontra mais direcionado para a realidade da indústria farmacêutica, como é o caso da Tecnologia Farmacêutica I, II, III. Deste modo, estas disciplinas foram essenciais para obter os conhecimentos para o meu desempenho enquanto estagiária no CQ. Por outro lado, unidades curriculares com uma maior componente laboratorial como química analítica, química orgânica e química farmacêutica, por exemplo, permitiram que conseguisse com maior destreza realizar os ensaios realizados em CQ.

2.2. Conhecimento da língua inglesa

A maior parte dos ensaios desenvolvidos no CQ são baseados em técnicas descritas na Farmacopeia Europeia (EP), Farmacopeia Britânica (BP) e Farmacopeia dos Estados Unidos (USP). Por conseguinte, o domínio da língua inglesa demonstrou ser essencial para a leitura e interpretação destas. Para além de que a maioria das instruções de trabalho também são em inglês pelo que a familiaridade com a língua inglesa foi muito importante para o melhor desenvolvimento no estágio.

2.3. Autonomia no trabalho e cumprimento de prazos

Para trabalhar em laboratório, a comunicação entre os membros da equipa é indispensável, porém, grande parte dos ensaios são realizados individualmente, pelo que é importante saber ser autónomo nas tarefas a executar. No entanto, a responsabilidade de cumprir prazos é igualmente relevante na medida que há resultados para aprovar e lotes para sair tendo-se sempre de ser organizado de modo a realizar os ensaios no tempo indicado.

3. Pontos Fracos

3.1. Plano de estágio

Como referido anteriormente, o departamento do CQ é constituído por vários setores diferentes. Durante o período do meu estágio estive no FQ e acompanhei a equipa responsável pelo produto acabado e estabilidades do IJM. Para além disso, como partilhava o laboratório com as equipas da matéria-prima e do produto acabado e estabilidade de LSM pude observar o seu trabalho e perceber um pouco do que se fazia também nestas equipas. No entanto, não houve a possibilidade de realizar tarefas noutros setores do CQ nem saber realmente o que se faz em determinados setores como a microbiologia e o suporte técnico/documental. Esta impossibilidade de não poder conhecer o CQ na sua totalidade é desvantajoso já que assim não consegui ter a perceção de todas as posições possíveis que um farmacêutico pode ocupar no departamento do CQ e as tarefas que desempenha.

4. Oportunidades

4.1. Formações de integração

Nos primeiros dias de estágio nos Laboratórios BASI estive presente nas formações de integração de novos colaboradores. Estas incluem: gestão ambiental e segurança no trabalho, vestuário, Q-Pulse, cibersegurança, farmacovigilância e boas práticas de fabrico. Integrada na formação das boas práticas de fabrico e do sistema de qualidade da empresa está a visita guiada à empresa. Depois da minha chegada ao CQ, aí também tive várias formações e uma visita guiada ao laboratório. Estas formações foram uma mais-valia na medida que me permitiram sentir como membro da empresa e facilitaram a realização das minhas tarefas ao longo do estágio.

4.2. Integração na equipa

Durante os 3 meses do meu estágio no CQ dos Laboratórios BASI fui acolhida pela equipa responsável pela análise do produto acabado e pelas estabilidades oriundas da unidade IJM. A equipa é composta por cinco elementos, quatro analistas e a respetiva supervisora. Desde o início, esta demonstrou-se disponível a ajudar e ensinar tudo o que conseguiam e fizeram-me sentir como um elemento da equipa. A integração passou por me darem tarefas pelas quais foram da minha responsabilidade desde o princípio até ao final do estágio e, principalmente por todos os ensaios que realizava preenchia o meu planeamento indicando o cumprimento das tarefas que me eram atribuídas. Para mim estas pequenas ações foram importantes porque me fizeram sentir que me consideravam um membro da equipa e que o meu trabalho era relevante.

4.3. EazyLims e Primavera

No CQ usam-se essencialmente dois softwares informáticos, o EazyLims e o Primavera. No âmbito do meu estágio utilizei o Primavera somente para pesquisar os códigos, a localização e os certificados de análise dos reagentes. Porém, aprender a saber trabalhar com ele foi relevante uma vez que me permitiu ser mais independente nas minhas tarefas. O EazyLims é o mais usado no CQ, este para além de poder ser usado para procurar reagentes, registar consumos e é ainda possível efetuar requisições de reagentes e consumíveis quando necessário. É no EazyLims ainda que se encontram as ordens de análise e onde se submete os resultados obtidos nos ensaios para estes serem revistos pelo supervisor e continuarem a cadeia de aprovação até a emissão do certificado de análise. Para mim foi importante conhecer e aprender como funciona o EazyLims porque assim percebi o que acontecia aos resultados após a sua submissão e pude ajudar mais as colegas da minha equipa.

5. Ameaças

5.1. Demasiados procedimentos

Para haver rastreabilidade dos resultados estes têm de ser registados. Mas, para além do registo dos resultados há mais informação que tem de ser registada, como os reagentes usados, as soluções gerais usadas e os equipamentos usados. Por outro lado, para um analista registar que usou um determinado equipamento este tem de ser qualificado no mesmo. A qualificação difere consoante o equipamento. Dependendo do equipamento são realizadas análises em amostras/produtos diferentes. O resultado do analista deve cumprir com os critérios definidos em cada instrução de qualificação. Como estagiária, fiz a qualificação no condutivímetro. Esta falta de qualificação impediu-me a realização de alguns ensaios apesar de me permitirem a sua observação quando realizados pelas analistas qualificadas. No entanto, a utilização dos equipamentos poderia me dar mais experiência no seu funcionamento que me poderia ser útil no aparecimento de mais oportunidades na minha carreira futura.

Considerações Finais

A opção de realizar um estágio numa área diferente de farmácia comunitária e farmácia hospitalar é uma vantagem que o MICF da Faculdade de Farmácia de Coimbra oferece em relação às outras universidades pois, permite entrar em contacto com outras saídas profissionais possíveis para o farmacêutico antes da entrada no mercado de trabalho.

Este estágio no CQ dos Laboratórios BASI permitiu-me estabelecer o meu primeiro contacto com a realidade de uma Indústria Farmacêutica. Desse modo, permitiu-me conhecer como a empresa funciona internamente e como os conhecimentos teóricos obtidos durante o MICF se aplicam durante as tarefas que se executam no CQ. Sem dúvida este estágio foi uma oportunidade enriquecedora não só a nível profissional como também a nível pessoal, ajudando-me a desenvolver competências importantes para o mercado de trabalho como trabalhar em equipa, organização, rigor e sentido crítico.

Referências

1. Laboratórios BASI - **Sobre os BASI**, atual. 2021. Disponível em:
<https://www.basi.pt/sobre-basi/>.
2. Grupo FHC- **Empresas do grupo**, atual. 2022. Disponível em:
<https://www.fhcthefutureofhealthcare.pt/pt/empresas-do-grupo>

Parte III

Monografia

“Infeções da pele por *Streptococcus pyogenes*: sinais, diagnóstico e tratamento”

Sob a orientação da Professora Doutora Olga Cardoso

Lista de Abreviaturas

EUA	Estados Unidos da América
FN	Fascite necrosante
GNA	Glomerulonefrite aguda
ICE	Integrative Conjugative Elements
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
MRSA	<i>S. aureus</i> resistente à metilina
MSCRAMMS	Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules
NSTI	infecções necrosantes dos tecidos moles
PMN	Glóbulos brancos polimorfonucleares
RM	Ressonância Magnética
SCT	Síndrome Choque tóxico
SEC	Células Epiteliais Escamosas
SSTI	Infeção da Pele e Tecidos Moles
TC	Tomografia Computadorizada

Resumo

Streptococcus pyogenes é um coco gram-positivo, pertence ao grupo A de Lancefield e, pode colonizar a pele e as superfícies mucosas. O *S. pyogenes* causa uma série de infeções, desde superficiais como da pele e faringite, mais graves como da pele e dos tecidos moles e infeções invasivas. As principais infeções superficiais da pele e tecidos moles são o impetigo, a erisipela e a celulite e, das infeções mais graves da pele e tecidos moles, as infeções necrosantes da pele e tecidos moles, a mais importante a fascite necrosante. Estas infeções são muito semelhantes e, por vezes podem ser difíceis de distinguir, por isso, é importante conhecer bem as suas características bem como se procede ao seu diagnóstico de forma correta e qual o tratamento mais adequado, de modo a atuar-se o mais rapidamente possível e, assim evitar situações mais extremas como sépsis ou mesmo morte. Nesta monografia faz-se a revisão dos sintomas, do diagnóstico e das várias alternativas de tratamento para as infeções de pele provocadas por *S. pyogenes*.

Palavras-chave: *Streptococcus pyogenes*, infeções da pele, impetigo, erisipela, celulite, fascite necrosante.

Abstract

Streptococcus pyogenes is a gram-positive coccus. It belongs to the Lancefield group A and it can colonise skin and mucosal surfaces. The *S. pyogenes* causes a range of infections, from superficial skin infections and pharyngitis to more serious skin and soft tissue infections and invasive infections. The main superficial skin and soft tissue infections are impetigo, erysipelas, and cellulitis, and of the more serious skin and soft tissue infections, necrotising skin and soft tissue infections, the most important is necrotising fasciitis. These infections are very similar and can sometimes be difficult to distinguish, therefore it is very important to know their characteristics well, how to diagnose them correctly and what is the most appropriate treatment, to act as quickly as possible and thus avoid more extreme situations such as sepsis or even death. This monograph reviews the symptoms, diagnosis and various treatment alternatives for skin infections caused by *S. pyogenes*.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, skin infections, impetigo, erysipelas, cellulitis, necrotising fasciitis.

Introdução

Streptococcus pyogenes é uma bactéria de Gram positivo, β -hemolítico, pertencendo ao grupo A de Lancefield. Este apenas coloniza o ser humano, sendo este também o seu reservatório, colonizando sobretudo a pele e a mucosa orofaríngea, podendo também colonizar outras superfícies, como a vagina e o ânus¹. A sua transmissão ocorre sobretudo pelo contacto entre pessoas e pelo contacto com gotículas contaminadas, sendo que portas de entrada preferenciais são: a cavidade oral, a pele e feridas².

Em 2005, a Organização Mundial de Saúde apurou que 18,1 milhões de pessoas sofriam de doença grave provocada por *S. pyogenes* e que surgiam cerca de 1,78 milhões de novos de casos todos os anos. Para além disso, também concluiu que o *S. pyogenes* é responsável por 517 mil mortes por ano e que este é responsável por 111 milhões de casos de impetigo e por 616 milhões de casos novos de faringite por ano³.

S. pyogenes pode provocar um número elevado de diferentes tipos de infeções, desde a infeções pele a infeções sistémicas. Aliás, ele tanto causa infeções mais simples, por vezes autolimitadas, como faringites ou impetigo, mas também doenças mais graves como fascite necrosante ou síndrome de choque tóxico. Para além destas, o *S. pyogenes* pode despoletar doenças autoimunes, como a febre reumática e glomerulonefrite aguda². Em relação às infeções de pele, ele pode provocar infeções da pele e tecidos moles, que são as mais à superfície da pele, como o impetigo, a erisipela e a celulite⁴. Por outro lado, também provoca infeções mais profundas, as infeções necrosantes da pele e dos tecidos moles, como é o caso da fascite necrosante, a que causa mais mortalidade de todas as infeções da pele por *S. pyogenes*, estando a taxa de mortalidade por volta dos 32,2%⁵.

De todas as infeções de pele, o impetigo é a mais superficial, afetando apenas a epiderme. Este consegue-se resolver sozinho entre 2 e 3 semanas, porém é aconselhado a toma de antibióticos para resolver a infeção de forma mais rápida e, diminuir a sua disseminação⁶. A erisipela já afeta a derme superficial e a celulite afeta a derme profunda e o tecido subcutâneo. Estas duas são muito semelhantes, podendo mesmo ser confundidas, sendo que a principal característica que as distingue são os bordos que na celulite não são tão definidos como na erisipela⁷. Por fim, a fascite necrosante, que afeta a fáscia e a gordura. No seu primeiro estadio, como apenas se manifesta com edema, sensibilidade, calor e dor⁸, pode ser confundida com outras infeções da pele como a celulite, o que é um problema uma vez que nesta infeção é importante que o seu diagnóstico seja o mais cedo possível para se poder realizar o seu tratamento. Um diagnóstico tardio com a implicação de um começo de tratamento tardio é a principal razão para elevada taxa de mortalidade⁹.

O objetivo desta monografia será dar a conhecer as várias infeções da pele provocadas pelo *S. pyogenes*, descrevendo os seus sintomas, como se realiza o diagnóstico e o tratamento possível para cada uma.

1. *Streptococcus pyogenes*

Streptococcus pyogenes é um coco gram-positivo que se agrupa em diplococos ou em cadeia. Este apenas coloniza o ser humano, colonizando sobretudo a pele e a mucosa orofaríngea¹. A sua transmissão ocorre sobretudo pelo contacto entre pessoas e pelo contacto com gotículas contaminadas, sendo que as portas de entrada preferenciais são: a cavidade oral, a pele e feridas².

1.1. Nota histórica

A primeira descrição de uma infeção por *Streptococcus* é conferida a um cirurgião austríaco denominado de Theodor Billroth, em 1874, quando este descreveu o organismo responsável em casos de erisipelas e de infeções de feridas. Mas, o *S. pyogenes* ganhou maior relevância, em 1879, quando Louis Pasteur isolou e demonstrou que este era o microrganismo responsável pela febre puerperal, uma doença responsável pela maior taxa de mortalidade de mulheres e recém-nascidos na época. A primeira vez que o *S. pyogenes* foi identificado com esta denominação foi em 1884, por Friedrich Julius Rosenbach enquanto este examinava bactérias isoladas a partir de lesões purulentas¹⁰.

Em 1903, com a introdução de gelose de sangue por Hugo Schottmuller começou-se a realizar a distinção entre as várias subespécies de *Streptococcus*. No começo, através do tipo de hemólise, em que primeiro lugar, notou-se que duas situações aconteciam, ou em volta das colónias ficava uma zona mais clara ou ficava verde, sendo no primeiro caso denominado *Streptococcus haemolyticus* e, no segundo *Streptococcus viridans*. Mais tarde, em 1919, Brown classificou três padrões de hemólise: alpha, em que existe uma coloração esverdeada, em que a hemólise é incompleta, característica do grupo estreptococos viridans composto por, por exemplo, *Streptococcus mutans*; beta, em que há uma zona clara porque houve uma hemólise completa, particularidade atribuída aos microrganismos que se enquadram no grupo do *Streptococcus haemolyticus*, como o *S. pyogenes* e, por fim, gama, em que não há nenhuma alteração no meio, singularidade conferida aos *Enterococcus*¹⁰.

Já em 1933, Lancefield, de modo a distinguir ainda mais os *Streptococcus*, usou antigénios de superfície para os subdividir em grupos designados por letras, de A a X. Por exemplo, o grupo A é composto por estirpes com origem em humanos e o grupo B é constituído pelas estirpes

de origem bovina e de laticínios. As estirpes do Grupo A, onde o *S. pyogenes* se enquadra, foi fragmentada de acordo com a presença de uma proteína se superfície, a Proteína M. Lancefield conseguiu demonstrar a existência de 50 tipos de *S. pyogenes* cada um com uma proteína M diferente. Para além disso, ela também identificou a proteína M como o principal fator de virulência de *S. pyogenes*¹⁰.

1.2. Fatores de virulência

Nos dias de hoje, sabe-se que *S. pyogenes* tem vários fatores de virulência sob a forma de proteínas de superfície e substâncias que produz, que vão causar: degradação de imunoglobulinas e fatores do complemento; inibição geral do complemento; ligação a matriz extracelular e proteínas através de componentes presentes na superfície da bactéria capazes de reconhecer estas substâncias, também são denominados de MSCRAMMS; desregulação da coagulação e atividade citotóxica e citolítica em algumas células hospedeiras¹².

Porém, também já se relata que este também produz superantigénios, isto é, exoproteínas não glicosiladas com baixo peso molecular com resistência ao calor, à proteólise, aos ácidos e à dissecação. *S. pyogenes* tem a capacidade de produzir até 11 superantigénios diferentes e sabe-se que estes estão codificados em genes nos bacteriófagos excetuando dois superantigénios, em que a sua informação genética está codificada no cromossoma¹¹.

Os meios de aderência de *S. pyogenes* são considerados um dos seus fatores de virulência pois, fazem com que a adesão à célula hospedeira seja mais eficaz. No processo de aderência, a molécula que tem maior importância é o ácido lipoteicóico pois, este é o que faz a interação entre a bactéria e os tecidos humanos, criando uma ligação fraca e hidrofóbica. Para além disso, *S. pyogenes* produz múltiplas adesinas, estas são proteínas que reconhecem recetores específicos de determinadas células de tecidos específicos, o que dá a possibilidade de seletividade nos tecidos em que adere, o que é relevante na medida que a bactéria depois da ligação inicial precisa de sobreviver e se multiplicar e, para isso tem de se satisfazer as suas necessidades básicas. Por outro lado, existe uma estrutura que permite que a bactéria se ligue à célula a uma maior distância, esta denomina-se por pili, podendo ter até 3 µm de comprimento. Esta estrutura também confere a habilidade ao organismo de penetrar camadas de muco¹³.

A proteína M é um dímero, constituído por duas cadeias polipeptídicas com uma configuração em α -hélice enroladas. Ela consiste em quatro regiões repetidas, designadas de A, B, C e D, que variam em tamanho e composição em aminoácidos, sendo que a região terminal da C é bastante conservada entre as várias estirpes de *S. pyogenes*, já a região A é hipervariável e a B

é semivariável. Algumas das diferentes regiões A têm a capacidade de ligar a uma proteína denominada de C4b-binding. Esta está presente no plasma e inibe a ativação do complemento, do plasminogénio, IgA e IgG. Já a região B inibe o fibrinogénio, a albumina e a IgG e a região C inibe também a albumina e a proteína CD46¹³.

Esta variabilidade da proteína M para além da função fisiológica de fazer a adesão e a internalização de *S. pyogenes* em células epiteliais e queratinócitos, também é usada em estudos epidemiológicos pois, como as estirpes são diferenciadas a partir da proteína M, sabendo-se qual a estirpe que circula em determinado país, conseguindo-se fazer a interligação a estirpe mais prevalente e, portanto, a mais virulenta¹³.

Outra característica associada a *S. pyogenes* é a sua capacidade de formar biofilmes. A sua habilidade de formação destas estruturas tridimensionais tanto tem impacto nas infeções respiratórias como nas infeções da pele provocadas por esta bactéria na medida em que aumenta a dificuldade do tratamento da infeção e aumenta a probabilidade de reinfeção, sobretudo nas infeções respiratórias, como a faringite¹².

1.3. Material genético

O genoma de *S. pyogenes* varia entre 1,67 milhões e 1,98 milhões pares de bases, em que está estimado que contenha entre 1495 e 1928 genes¹¹. Este também é conhecido por ter uma grande quantidade de genes acessórios. Estes genes não são necessários para as atividades habituais, porém, estes podem aumentar o fitness e a transmissibilidade da bactéria. A maioria dos genes acessórios estão no profago e nos *Integrative Conjugative Elements* (ICE), estando cerca de 50% dos genes relacionados com o profago¹⁴.

O bacteriófago é um tipo de vírus que infeta bactérias. Eles podem ser classificados, tendo em conta o seu ciclo de vida, em dois tipos: líticos e lisogénicos. Os líticos infetam a célula hospedeira e, em pouco tempo começa a sua replicação. No final da replicação viral e de juntar todas as suas partes, há a lise da bactéria hospedeira e as partículas virais são libertadas. Ao contrário dos lisogénicos, os líticos como não integram o seu material genético no da célula hospedeira, não vão alterar o fenótipo da bactéria hospedeira. A maior diferença entre os lisogénicos e os líticos é que estes têm a capacidade de integrar o seu DNA no cromossoma da célula hospedeira e, assim, a sua informação genética pode ser transmitida às células filhas¹⁶. Portanto, consegue-se perceber a razão pela qual os bacteriófagos são os principais impulsionadores de variação genética entre as estirpes de *S. pyogenes* pois, os líticos apesar de não alterarem geneticamente a célula ajudam a selecionar bactérias ao provocar a lise das suas hospedeiras e ajudam a troca de material genético através da transformação. Os lisogénicos,

para além de também poderem proporcionar a transformação, também podem alterar os fenótipos da célula ao integrarem o seu genoma no cromossoma da bactéria¹⁶.

Para além disso, também se verificou que os bacteriófagos quando integrados no cromossoma da bactéria, isto é, quando são profago, estes transportam os genes para algumas exotoxinas como: a exotoxina pirogénica estreptocócica, a exotoxina mitogénica estreptocócica e o superantigénio estreptocócico¹⁸. Também, deve ser realçado que um profago pode transportar mais que um gene que contém estas exotoxinas, podendo assim, conter várias exotoxinas¹⁹. Por outro lado, os profagos podem conter genes que codifiquem até seis desoxirribonucleases ou DNases responsáveis pela evasão imunitária e pela degradação do DNA bacteriano¹⁵.

Os *Integrative Conjugative Elements* (ICE) são segmentos de DNA capazes de replicar de forma autónoma que conseguem ser cedidos de uma célula para outra através de conjugação direta. Estes codificam genes que contêm o que é necessário para ocorrer a transferência horizontal de genes, porém também podem conter *cargo genes*, isto é, genes que não se encontram no genoma principal, mas, podem contribuir para um fenótipo mais vantajoso para a célula hospedeira. Os *cargo genes* que estão nos ICE de *S. pyogenes* estão associados à resistência de antibióticos como os aminoglicosídeos, as tetraciclinas e os macrólidos. Outra particularidade sobre os ICE é que estes podem ser transferidos entre espécies diferentes de estreptococos, aumentando, assim, ainda mais o número de genes acessórios de cada espécie¹⁷.

1.4. Epidemiologia

S. pyogenes é uma bactéria que causa vários tipos de infeções diferentes, sendo que desde o século 20, em que se verificou uma diminuição do número de casos em países desenvolvidos pela melhoria das condições de habitações das pessoas, conclui-se que este é mais comum em países em desenvolvimento, em que as há condições propícias à sua propagação. Porém, em estudos epidemiológicos mais recentes apurou-se a reaparição deste tipo de infeções nos países desenvolvidos, por exemplo, estudos dos Estados Unidos da América (EUA) entre 2005 e 2012 registaram uma taxa de infeção de 3,8 por 100 mil pessoas e, a morte de 116 pessoas por ano¹². Já em 2015, no mesmo país reportaram-se mais de 15000 casos de doenças provocadas por infeções por *S. pyogenes* e 1600 mortes¹⁹. Mas, por norma, infeções por *S. pyogenes* e as doenças a elas associadas são mais prevalentes em áreas que a nível socioeconómico são mais empobrecidas, incluindo não só os países em desenvolvimento, mas também comunidades nos países desenvolvidos que são mais desfavorecidas, como as

comunidades indígenas da Austrália e EUA^{19,20}. Por exemplo, no Alaska, um dos estados dos EUA, uma região onde habitam indígenas americanos, em 2015, a taxa de incidência de infeções por *S. pyogenes* é de 12,3 casos por 100 mil pessoas, uma taxa duas vezes superior quando comparado com o resto do país²⁴. Na comunidade indígena australiana, verifica-se que as taxas de incidência das infeções por *S. pyogenes* e das doenças associadas são iguais ou mais elevadas do que nos países em desenvolvimento²⁰, por exemplo, nas regiões tropicais dos estados Australianos de Queensland e Northern Territory, apurou-se que na comunidade indígena existe entre 23,9 e 82,5 casos de infeções por 100 mil pessoas enquanto na comunidade não indígena varia entre 4,7 e 10,3 casos de infeções por 100 mil pessoas. A justificação dada para esta diferença nas taxas de incidência foi a elevada quantidade de pessoas da comunidade indígena com dificuldades económicas e por viverem muitas em casas sobrelotadas²².

S. pyogenes tem como reservatório natural o ser humano, sendo que este se encontra sobretudo na faringe, pele, ânus e vagina sem causar doença, porém, este também pode estar presente em superfícies e equipamento contaminado e fómites. O meio de propagação preferencial de *S. pyogenes* tanto pode ser por gotículas respiratórias ou por contacto direto com pessoas e/ou superfícies, por esta razão locais públicos, como hospitais, lares, escolas, infantários, em que há aglomeração populacional, levam a uma mais rápida propagação desta bactéria, sendo, por conseguinte estes os locais preferenciais para exposição a esta¹. Por exemplo, numa revisão de dados epidemiológicos de 2005 a 2015 em Hong Kong verificou-se o número de infeções durante o período escolar e, constatou-se que o número de casos de infeções era maior entre as crianças que frequentavam infantários do que as que não frequentavam²³. Por outro lado, entende-se que se as condições habitacionais se não forem as mais apropriadas as pessoas que aí vivem vão ter uma maior probabilidade de contrair uma infeção por *S. pyogenes*, nesta situação estariam pessoas que vivem: em casas sobrelotadas e casas com poucas condições habitacionais, como má ventilação¹.

Pelos locais onde a propagação de *S. pyogenes* tem maior probabilidade de ocorrer, compreende-se que as populações de maior risco são as crianças e os idosos. Um estudo de casos e controlos entre 2010 e 2014, na Nova Zelândia, concluiu que 79,1% dos novos casos de infeção por *S. pyogenes* é entre crianças com idades compreendidas os 5 e os 17 anos, sendo que em crianças com 4 anos ou menos casos de infeções eram raros²⁴. Outra particularidade em relação ao grupo etário das crianças, é que este contém o maior número de casos assintomáticos, sendo um possível reservatório e, assim, a transmissão a partir destes pode se efetuar de forma mais fácil²⁵.

Também se constatou que existe variações nas estirpes entre os países desenvolvidos e em desenvolvimento, sendo que há uma maior variedade de estirpes nos em países em desenvolvimento do que nos desenvolvidos. Uma possível razão para tal situação acontecer é o facto de fatores específicos locais, como a sobrelotação de espaços, poderem potenciar a transmissão da bactéria e também a transferência horizontal de genes, o que por sua vez pode levar ao aumento da diversidade de estirpes²¹.

2. Infecções da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, tendo como função principal a de barreira, tanto física como também para proteger que o nosso corpo seja invadido por organismos ou por toxinas. Para além disso, a pele é também a interface do organismo humano com o meio ambiente e, por essa razão é colonizada por uma série de microrganismos incluindo bactérias, fungos e vírus²⁷.

Microrganismos existem por todo o ambiente e, vivem em associação com os seres humanos com a função de proteção de invasores externos, educação e estimulação da resposta imunitária entre outras. Estes vivem em equilíbrio com o seu hospedeiro, porém, quando este equilíbrio é perturbado desenvolve-se uma doença ou infeção da pele. A origem desta disrupção pode ser variada desde traumatismo, ulceração, inflamação cutânea preexistente, mas na maioria das vezes é por uma pequena rutura na pele inaparente. Este tipo de infeção é mais comum nas pernas²⁷.

2.1. Infeção da pele e tecidos moles

Infeção da pele e tecidos moles (SSTI) é uma invasão microbiana que afeta a epiderme, a derme, os tecidos subcutâneos e gordura. Esta induz no hospedeiro uma resposta que resulta em eritema, edema, dor, sensibilidade e calor. A esta manifestação local, pode-se associar febre e mal-estar, podendo ainda disseminar-se para o restante organismo através do sistema circulatório ou linfático²⁶. Esta tem uma apresentação variável e tem por norma uma curta duração, entre 7 e 10 dias, tornando, por vezes, o seu diagnóstico difícil⁴.

As principais lesões da pele são o impetigo, celulite, erisipela. Depois pode haver uma complicação destas lesões, desenvolvendo-se, assim, lesões secundárias, que na maioria das vezes se apresentam sob a forma de erupções vesiculares ou bolhosas. Por outro lado, lesões na pele podem ser uma manifestação de infeção bacteriana ou fúngica sistémica⁴.

- **Classificação**

Para a classificação de uma SSTI existem vários critérios para o fazer não havendo um consenso em qual é o mais adequado. Alguns dos critérios são por exemplo, a profundidade, a severidade e a etiologia, sendo que o mais usado na prática clínica é a severidade⁴. Na Tabela I está a descrição da classificação usando os critérios mencionados acima.

Tabela I – Classificação de SSTI consoante os critérios profundidade, severidade e etiologia

<i>Critério de classificação</i>	<i>Classificação</i>	<i>Descrição</i>
Profundidade	Superficial	Só afeta a epiderme e/ou a derme ⁴ .
	Profunda	Estende-se para a derme profunda, a gordura, a fáscia e o músculo ⁴ .
Severidade	Não complicada	Afeta sobretudo as camadas mais superficiais da pele logo requer tratamento mais simples como antibioterapia de administração tópica ⁴ .
	Complicada	Afeta as camadas mais profundas da pele podendo afetar camadas mais profundas como o músculo ⁴ . Por norma requer procedimento cirúrgico, para além da antibioterapia por envolver tecido subcutâneo mais profundo, como musculo ou fáscia ou por existir uma outra doença subjacente que dificulta o tratamento ²⁷ . Para além destes critérios, também há certos locais do corpo que proporcionam SSTI mais complicadas como é o caso dedos das mãos e pés, das virilhas e cabeça ⁴ .
Etiologia	Microbiota residente	Consiste nas bactérias que colonizam a epiderme e os poros foliculares. Microbiota está distribuída pelos locais anatómicos mais húmidos, como axilas e virilhas, dependendo também da idade e do género. As áreas mais expostas da pele são colonizadas por bactérias aeróbias Gram-positiva, estafilococos coagulase-negativo, estreptococos e micrococos, já as bactérias anaeróbias Gram-positivas estão mais presentes nas pregas cutâneas ²⁸ .
	Microbiota transitória	Constituída por: <i>Staphylococcus aureus</i> , presente mais no couro cabeludo, nariz e outros orifícios, <i>Streptococcus pyogenes</i> presente em áreas expostas da pele e boca, <i>Corynebacteria</i> localizada nas pregas cutâneas, <i>Enterobacteriaceae</i> localizada na boca, <i>Proteus</i> spp encontrado no nariz, conjuntiva e pele exposta e <i>Pseudomonadaceae</i> também encontrada nas áreas de pele exposta ²⁸ .

- *Diagnóstico*

Apesar de uma determinada SSTI ser provocada por uma bactéria específica, o diagnóstico destas é difícil porque algumas das manifestações clínicas são semelhantes. Porém, há alguns critérios para ser considerada uma SSTI tais como: ter uma lesão com eritema, edema, calor e dor, podendo também sentir alguma sensibilidade. É de notar que as SSTI mais severas poderão também incluir bolhas, lesões hemorrágicas e crepitação⁴.

Deve-se realçar que os exames complementares de diagnóstico são um grande auxílio durante a realização do diagnóstico e podem acelerar a conclusão que se chega no diagnóstico. Na Tabela II estão descritas as vantagens que cada exame complementar de diagnóstico traz para quando se está a efetuar o diagnóstico. Porém, há aspetos que a ter atenção durante a colheita da amostra para os exames laboratoriais, por exemplo, caso seja possível, deve-se realizar uma biópsia em vez de fazer a recolha da amostra com zaragatoa pois, a probabilidade de ocorrer contaminação com a microbiota da pele com a zaragatoa é maior do que com uma biópsia²⁷.

Para ajudar a relacionar a cultura com a coloração de Gram, por norma faz-se a sua correlação. Para fazer esta correlação alguns laboratórios utilizam a *Quality score* (Q-score). Este processo é com frequência designado por "*Gram stain-directed culture*" e, é utilizado para amostras não invasivas recolhidas de feridas abertas. O conceito do sistema Q-score surgiu nos anos 70 do século passado, no entanto só foi adotado em toda a parte há pouco tempo. As premissas deste sistema são as seguintes: os glóbulos brancos polimorfonucleares (PMNs) são indicativos de infeção e inflamação ativas, e que as células epiteliais escamosas (SECs) são sugestivas de contaminação superficial durante o processo de colheita de amostras. Porém, deve-se realçar que o sistema de Q-score baseia a qualidade da amostra no número de SECs presentes e não na ausência de PMNs²⁹. Nesta estratégia, os potenciais agentes patogénicos visados, os alvos, incluem os seguintes: estreptococos β -hemolíticos, bacilos de Gram negativo, *S.aureus* e leveduras³⁰. A identificação específica de microrganismos pode incluir: coloração de Gram de colónias, hemólise em ágar sangue, reação de fermentação da lactose em gelose MacConkey, oxidase, catalase, etc. A espetrometria de massa pode, também, constituir um método económico de identificação microbiana e, poderá ser utilizada em vez de métodos de identificação limitados³¹.

Tabela II - Vantagens dos exames complementares para o diagnóstico de SSTI

<i>Exames complementares de diagnóstico</i>		
Laboratoriais	Culturas	Ajudam a guiar o tratamento. Em caso de suspeita de infeção sistémica deve-se optar por hemocultura ²⁷ .
	Coloração de Gram	Melhora a avaliação da qualidade da amostra para as de feridas superficiais, padroniza a avaliação das feridas e, ajuda na interpretação do envolvimento do agente patogénico na infeção. Útil em infeções polimicrobianas ²⁷ .
	PCR e técnicas moleculares semelhantes	Podem fornecer os nomes dos agentes patogénicos e podem disponibilizar informações sobre a probabilidade de serem espécies virulentas. Úteis na presença de biofilmes ²⁷ .
Imagem	Raios-x	Revela a presença de ar nos tecidos moles, revelando a necessidade de um desbridamento ⁴ .
	Ultrassonografia	Identifica de abscessos e de inflamação da fáscia ⁴ .
	Tomografia computadorizada (TC)	Identifica acumulação de fluido e gás e de objetos estranhos ⁴ .

- *Tratamento*

Para o tratamento deste tipo de infeções existem duas alternativas: terapia oral ou parentérica, sendo que a escolha entre uma delas é feita tendo em conta a etiologia, a epidemiologia e a profundidade da infeção. A terapia parenteral, em geral, é escolhida quando a infeção se dissemina de forma rápida e há comorbilidades associadas. Contudo, esta também pode ser escolhida para assegurar níveis rápidos de antibióticos no soro e tecidos⁴.

Para o tratamento de SSTI não complicadas o uso de tratamento tópico é suficiente pois, estas, na maioria das vezes, conseguem ser controladas através de tratamento com antibióticos aplicados por via tópica, calor, incisão ou drenagem. Pode-se ter de aplicar o tratamento com antibioterapia oral, porém neste tipo de infeção é rara a situação em que requer é necessário este tipo de medicação ou o internamento do doente⁴.

Para as SSTI complicadas a situação já é diferente, uma vez que estas requerem, por norma, desbridamento, administração sistémica de antibióticos e hospitalização. Sendo que o tratamento de abscessos de grande dimensão e a infeção de feridas podem precisar de um ciclo de antibióticos β -lactâmicos, associados ou não à clindamicina por via sistémica⁴.

Por vezes, desconhece-se a etiologia da infeção ou a infeção não é provocada somente por uma bactéria sendo polimicrobiana. Nestas situações, tem de se realizar um tratamento empírico e, a escolha deste tratamento tem de ter, sobretudo, dois aspetos em consideração, onde e como a infeção foi adquirida. Neste contexto, a terapêutica tem de cobrir o maior número de espécies possíveis, em especial o *S.aureus* e *S. pyogenes*, deste modo, a penicilina, a cefalexina e a oxacilina, por exemplo, estão muito presentes nos tratamentos empíricos tanto

para SSTI não complicadas como para as SSTI complicadas, sendo que antibióticos de largo espectro como fluruoquinolonas e cefalosporinas devem ser somente usadas em infecções severas ou polimicrobianas ou ainda se alguma das bactérias for resistente a um dos antibióticos de espectro mais reduzido⁴.

A duração do tratamento não é fixa, sendo que vai depender de inúmeros fatores, sobretudo, as mais complicadas, como: a resposta do doente, a severidade da infecção e do agente que está a causar a infecção. Porém, para a maioria das lesões, o tratamento tem a durabilidade entre 7 e 14 dias⁴.

2.1.1. Impetigo

Impetigo é uma infecção superficial da pele, isto é, uma infecção que se localiza mais na epiderme se este chegar à derme passa a denominar-se de ectima³². É a infecção bacteriana da pele mais comum em crianças com idade compreendida entre os 2 e 5 anos. O impacto da doença é mais elevado nos países com baixos rendimentos e nas populações marginalizadas dos países desenvolvidos. Este também é mais comum em países tropicais e subtropicais, em que há mais calor e humidade⁶.

O impetigo é uma infecção de fácil propagação e em que a autoinfecção é recorrente. O carácter contagioso do impetigo leva com frequência à formação de lesões satélite em áreas adjacentes e permite a propagação a contactos próximos⁶.

- *Classificação*

O impetigo pode ser classificado em *nonbullous* and *bullous*. O *nonbullous* é o mais comum, sendo responsável por 70% dos casos e, ainda pode ser subdividido em primário e secundário, a forma mais prevalente⁶. Na Tabela III está a caracterização de cada um dos tipos de impetigo referido.

Tabela III - Descrição dos tipos de impetigo

Classificação		Descrição
Nonbullous	primário	Consiste na invasão bacteriana direta da pele saudável e intacta ⁶ .
	secundário	Consiste na invasão da pele danificada por trauma, mordida de inseto, eczema, sarna e por lesões de herpes ⁶ .
Bullous		Caracteriza-se por bolhas grandes, frágeis e flácidas que podem romper-se e libertar líquido amarelo. É característico deste a formação de um colarinho de escamas na sua periferia desenvolvendo-se após a rutura das bolhas, deixando uma fina crosta castanha nas restantes erosões. Encontra-se por norma no tronco, axila, extremidades, e nas zonas intertriginosas (exemplo: zona da fralda) ⁶ .

O *S. aureus* é quase sempre o responsável pelo impetigo *bullous*, embora em casos raros tenham sido devidos a *S. pyogenes*. Um exemplo destes casos é o de um bebé com 40 semanas em que foi observada uma lesão semelhante a queimadura solar com algumas vesículas na zona anterior e posterior esquerda do pescoço e do ombro. A lesão cutânea era uma pápula central avermelhada com vesículas frágeis cheias de líquido e bolhas flácidas rodeadas por um anel mais pálido, que por sua vez é rodeado por um anel vermelho. Doze horas após a admissão, as lesões cutâneas mudaram para uma lesão semelhante a uma queimadura com formação de bolhas, que estavam cheias de líquido amarelo. No dia seguinte à admissão, a hemocultura revelou estreptococos β -hemolíticos do grupo A, isto é, *S. pyogenes*. A bolha cutânea foi aspirada e, em seguida, a cultura de aspiração com agulha também revelou estreptococos β -hemolíticos do grupo A³⁴. Assim, prova-se que apesar de raro existem, de facto, casos de *bullous* impetigo provocado *S. pyogenes*.

- *Sinais clínicos*

Impetigo começa como lesões maculopapulares que se transformam em vesículas de paredes finas que rapidamente se rompem, deixando erosões superficiais, por vezes pruriginosas ou dolorosas cobertas por crostas cor de mel. A infeção pode ter uma duração de duas a três semanas se não for dada antibioterapia, se houver tratamento resolve-se em cerca de 7 dias. Quando a crosta seca, a área restante cicatriza sem deixar cicatrizes. A pele exposta da face (por exemplo, narinas, região perioral) e as extremidades são os locais afetados com maior frequência. Pode ocorrer linfadenite regional, mas os sintomas sistémicos são raros⁶.

O impetigo é na maioria das vezes uma doença auto-limitada, e, embora seja raro, podem ocorrer complicações. Estas incluem celulite (forma *nonbullous*), septicemia, osteomielite, artrite séptica, linfangite, linfadenite, psoríase gutata e glomerulonefrite aguda (GNA), sendo a GNA a mais grave⁶. Em locais em que o *S. pyogenes* é endémico, a maioria dos casos de GNA é precedida de impetigo³³.

- *Diagnóstico*

O diagnóstico do impetigo *bullous* e *nonbullous* é quase sempre clínico. As zaragatoas de pele não conseguem distinguir entre infeção bacteriana e colonização, mas, nos doentes em que a terapêutica de primeira linha falha, a cultura do pus ou do fluido da bolha pode ser útil para a identificação de agentes patogénicos e suscetibilidades antimicrobianas. Embora o teste

serológico para anticorpos estreptocócicos seja útil no diagnóstico da glomerulonefrite aguda, não ajuda no diagnóstico do impetigo^{32,6}.

- *Tratamento*

Devido à natureza superficial do impetigo, a terapia tópica com mupirocina é considerada adequada na maioria dos casos. A mupirocina é aplicada três vezes por dia durante 7 a 10 dias e tem-se verificado que tem uma eficácia semelhante para o tratamento de casos simples de impetigo como a terapia oral⁷. Existe ainda a possibilidade de outros dois antibióticos tópicos que podem ser usados no tratamento do impetigo, o ácido fusídico e a retapamulina. A retapamulina é um novo antibacteriano derivada da pleuromutilina e o primeiro novo antibacteriano tópico em quase 20 anos. As pleuromutilinas, derivadas do fungo *Clitopilus passeckerianus*, têm atividade antibacteriana. Estas atuam em três aspectos-chave da síntese proteica bacteriana, tornando-a muito menos suscetível de induzir estirpes resistentes. Em 2007, a Food and Drug Administration aprovou a pomada de retapamulina a 1% para o tratamento de impetigo provocado por *S. pyogenes* em adultos e crianças com pelo menos nove meses de idade²⁸. Nas guidelines da IDSA, para o tratamento do impetigo, recomenda-se o tratamento tópico com mupirocina e retapamulina, não referindo o ácido fusídico²⁶, isto porque este não está disponível nos EUA, porém isso não significa que não tenha menos eficácia que os outros dois antibióticos tópicos já que numa revisão da Cochrane se provou que não há diferença na eficácia entre eles, sobretudo, entre o ácido fusídico e a mupirocina que são os mais estudados³³.

A utilização de terapêutica oral é recomendada para doentes com lesões mais disseminadas, lesões perto da boca (onde a terapêutica tópica pode ser engolida). Os potenciais tratamentos orais de primeira linha incluem dicloxacilina, amoxicilina e ácido clavulânico, cefalexina e cefadroxil. Para além disso, a eritromicina oral e os novos macrólidos, como claritromicina e azitromicina, também são com frequência utilizados para o tratamento destas infeções. No entanto, a prevalência crescente de resistência aos macrólidos no *S. pyogenes* levanta questões quanto à utilidade deste agente em áreas onde a resistência aos macrólidos é prevalente⁷.

2.1.2. Erisipela

A erisipela é uma infeção aguda, não purulenta da derme superficial e é causada, sobretudo, por estreptococos β -hemolíticos, como o *S. pyogenes*, que causa a inflamação da pele e dos vasos linfáticos. Durante muito tempo, vigorou a ideia de que a erisipela afetava mais a face, no entanto, nos dias de hoje, sabe-se que esta ocorre com maior frequência na perna, braço

e pé. Para penetrarem nos tecidos moles, os estreptococos necessitam de uma lesão epidérmica como porta de entrada. Estas são em regra geral pequenas lesões, como a tinha interdigital, erosões no eczema, escoriações através de qualquer tipo de coçar, ou impetigo, em especial se este for por estreptococos³².

- *Sinais clínicos*

A erisipela tem como principais sinais clínicos eritema bem delimitado, que se estende entre 2 e 10 cm por dia e, febre podendo também aparecer dor e náuseas³⁵. A erisipela também é caracterizada por um início rápido e, por febres altas, mais altas do que as que aparecem na celulite e na fascite necrosante, que têm tendência a surgir umas horas antes dos sinais e sintomas da pele. O eritema quando aparece, estende-se de forma gradual associado a edema e dor³⁶.

- *Diagnóstico*

O diagnóstico é feito a partir da observação clínica, não sendo, na maioria das vezes, necessário a realização de exames laboratoriais pois, como é uma infecção superficial em que bacteriemia e septicemias são raras então hemoculturas costumam ser desnecessárias uma vez que por norma dão negativo. Para além disso, de modo geral os vários testes laboratoriais têm uma baixa sensibilidade, sendo esta outra razão para o diagnóstico ser na maioria das vezes feito pela observação dos sinais e sintomas. Porém, nos parâmetros laboratoriais de uma pessoa com erisipela observa-se um aumento da taxa de sedimentação dos eritrócitos, da proteína C reativa e da leucocitose com neutrofilia²⁷. No entanto, é aconselhado a realizar exames laboratoriais a partir de pele obtida a partir de uma biópsia ou aspirados quando há sintomas sistémicos graves, como febres altas ou hipotensão, e fatores que impliquem uma predisposição mais elevada para infeções mais graves, por exemplo, mordeduras de animais, neutropenia e imunodeficiência grave²⁶.

Os sintomas a que se deve ter em atenção durante o diagnóstico são: calor, sensibilidade variável e eritema vermelho com superfície brilhante, que de modo geral desenvolve bordas bem demarcadas e extensões em forma de língua a uma distância de alguns centímetros da porta de entrada. Também se deve ter em atenção que nas fases iniciais, desenvolve-se uma resposta inflamatória sistémica com febre ou pelo menos calafrios ou arrepios, porém estes aparecem com menos frequência³².

Poderão ainda se observar complicações tais como: bolhas, por consequência do edema; purpura (doença autoimune que se caracteriza pela destruição das plaquetas) no centro do eritema; abscessos, que são de especial preocupação quando a febre não responde aos antibióticos, podendo ser localizado através de apalpação pois, será a zona em que haverá sensibilidade e dor³⁶.

Uma característica particular da erisipela é sua capacidade de reincidência. Esta reaparece em 10% dos doentes passado 6 meses da sua primeira infecção e em 30% dos doentes passado 3 anos da primeira infecção. A erisipela não aparece sempre no mesmo sítio e o surgimento de recidivas, por norma, deve-se ao facto de não se tratar fatores locais como lesões na pele ou úlceras nas pernas^{36,32}.

- *Tratamento*

Para o tratamento da erisipelas deve-se dar antibióticos para os quais o *S. pyogenes* é sensível como é o caso da penicilina ou da ampicilina. Estas devem ser administradas por via intravenosa, caso seja a primeira infecção e esta deve continuar até à melhora e resolução da febre. Para completar um tratamento de 10 dias, pode-se continuar com antibioterapia de administração oral como a penicilina ou amoxicilina⁷. Caso o doente seja alérgico à penicilina, a alternativa a ser dada são os macrólidos como a eritromicina, a roxitromicina e a azitromicina porque são os que têm maior eficácia, tolerabilidade e maior conforto para o doente. Caso se esteja perante uma recidiva de erisipela o tratamento a fazer é, no início, usar doses elevadas de penicilina G para tratar o momento agudo e para fazer a manutenção pode-se administrar penicilina V tanto por via oral como por via intravenosa durante um ano. Deve ser salientado a importância de se fazer o tratamento da porta de entrada, variando este do local, para evitar a reincidência da erisipela³². A nível de medidas não farmacológicas é importante pôr a zona infetada numa posição elevada para reduzir edema e a dor, podendo também ajudar assim a baixar a febre³⁶.

2.1.3. Celulite

A celulite é uma infecção bacteriana aguda da derme profunda e do tecido subcutâneo, que afeta por norma os membros inferiores. Trata-se de uma infecção difusa e disseminada, e que se desenvolve, na maioria das vezes, como resultado da infecção de queimaduras, feridas, incisões cirúrgicas ou lesões cutâneas. Nos adultos, a celulite afeta normalmente a pele da parte inferior das pernas e dos braços, mas pode ocorrer em qualquer parte do corpo³⁷.

Porém há um pormenor a ter em conta que é o facto de a possibilidade da celulite voltar a aparecer e, de forma recorrente sendo até é um problema comum. Os fatores de risco para a celulite recorrente incluem linfodema, obesidade, doença arterial periférica e edema crónico dos membros inferiores (devido a insuficiência venosa, insuficiência cardíaca congestiva, doença hepática ou síndrome nefrótica)³⁷.

- *Diagnóstico*

O diagnóstico pode ser feito apenas por análise clínica, porém, em casos complicados recomenda-se o uso de exames de imagem como TC e os raios-x, já que o diagnóstico incorreto da celulite pode ocorrer em 30% dos pacientes hospitalizados por celulite³⁹. Para além disso, a ultrassonografia ajuda na deteção de abscessos subcutâneos, associados a este tipo de infeção, e a guiar a aspiração de tecido³⁸. Para a identificação da celulite deve-se visualizar um eritema quente, edematoso, sensível, com cor vermelho-escuro ou lívido ou um inchaço pastoso em torno de uma porta de entrada. A lesão tem, habitualmente, uma cor mais escura ou mais vermelho-vivo, é menos brilhante e não é tão demarcada como no caso, por exemplo, da erisipela. Sinais de infeção sistémica, tais como leucocitose com neutrofilia, febre, elevação da taxa de sedimentação dos eritrócitos ou da proteína C reativa, estão no início ausentes³².

A celulite pode ser confundida tanto com a erisipela como com a fascite necrosante. A diferenciação da celulite da erisipela pode ser difícil na zona facial ou em pele outrora alterada por patologia, especialmente porque a reação febril da erisipela pode estar ausente em doentes idosos ou em indivíduos que tomam corticosteroides³², mas as margens da celulite não são definidas, refletindo a localização mais profunda desta infeção quando comparada com a localização superficial na erisipela e que tem margens bem delineadas⁷. Em relação à fascite necrosante a principal diferença da celulite para esta depende-se com o facto de a fascite ter uma evolução grave pois, progride de forma para uma deterioração fatal em poucas horas, com uma dor violenta, que no início não pode ser conciliada com o que está visível na pele⁸. No entanto, para confirmar a diferenciação da celulite da fascite necrosante, pode-se recorrer à realização de uma RM⁴.

- *Tratamento*

O tratamento da celulite é de forma geral iniciado de forma empírica. Por conseguinte, é aconselhado a utilização de uma penicilina, por exemplo oxacilina, ou cefalosporina de primeira geração como, cefazolina ou cefalexina. Para os doentes sem evidência de febre ou toxicidade, pode ser proposta uma terapêutica oral utilizando oxacilina, amoxicilina e ácido clavulânico, ou cefalexina. A utilização inicial de terapêutica intravenosa deve ser considerada para o doente que tem febre, parece tóxico ou tem uma infeção que envolva a face ou a extremidade. Os antibióticos por via intravenosa devem ser administrados até que o doente demonstre reduções significativas da febre e da extensão do eritema, calor e endurecimento da lesão celulítica. Em geral, a conclusão de um ciclo de 10 dias de antibiótico oral utilizando um dos agentes mencionados como potencial terapia inicial é o que é recomendado⁷.

2.2. Infeções necrosantes dos tecidos moles

As infeções necrosantes dos tecidos moles (NSTI) são infeções de rápida progressão da pele e dos tecidos moles que causam necrose generalizada dos tecidos e estão associadas a doença sistémica. O termo NSTI abrange os casos em que a necrose se estende para além da fáscia e pode envolver o músculo, a pele e os tecidos circundantes⁴⁰. As várias NSTI têm diferentes causas, fatores de risco, mecanismos patogénicos e localizações anatómicas, no entanto todas têm um aspeto em comum, todas estas infeções causam uma destruição generalizada dos tecidos, que pode estender-se desde a epiderme até à musculatura profunda⁴¹.

A incidência e prevalência das NSTI varia consoante a estação do ano, o local e o tipo de doente. Nos dias de hoje, sabe-se, com base nas operações de vigilância do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças, que a incidência de NSTI devido a infeções invasivas por *S. pyogenes* nos EUA é de 0,4 por 100.000 casos¹⁵. Apesar dos avanços nos cuidados de saúde, a mortalidade por NSTI manteve-se de forma relativa elevada, entre 25% e 30% nos últimos 30 anos, e só há pouco tempo se registou uma diminuição para pouco mais de 20%⁴⁰.

As NSTI podem ocorrer após grandes lesões, bem como após pequenas ruturas da pele ou da mucosa (por exemplo, rasgões, abrasões, lacerações ou picadas de insetos), infeção por varicela, lesões não penetrantes dos tecidos moles (por exemplo, distensão muscular ou contusão), ou procedimentos obstétricos e ginecológicos de rotina, podendo também ocorrer em doentes pós-cirúrgicos e imunocomprometidos⁴¹. Já se verificou que as células musculares esqueléticas lesionadas têm maior aderência às bactérias, o que pode explicar os locais de inoculação da bactéria. O agente patogénico espalha-se primeiro no tecido, libertando uma

variedade de toxinas. No caso do *S. pyogenes* e do *S. aureus*, estas são exotoxinas. As toxinas medeiam uma alteração inflamatória nas paredes da microvasculatura que facilita a trombose microvascular. As exotoxinas pirogênicas atuam como superantígenos que se ligam a células apresentadoras de antígenos e provocam a rápida proliferação de células T e, por sua vez, a produção de citocinas que perpetuam o choque e a falência de múltiplos órgãos. Este é o mecanismo para o desenvolvimento da síndrome do choque tóxico (SCT), que é observada em metade dos casos de NSTI devido a *S. pyogenes*⁴⁰.

- *Classificação*

As NSTI podem ser classificadas com base na microbiologia, localização ou profundidade do envolvimento dos tecidos. Ao todo existem quatro tipos de NSTI⁴⁰ porém, os tipos I e II são os mais comuns. Estes distinguem-se, sobretudo, pelos agentes etiológicos que a provocam pois, uma é polimicrobiana (tipo I) e a outra é monomicrobiana (tipo II)⁴¹. Na Tabela IV está a descrição de cada um destes de NSTI.

Tabela IV – Descrição dos tipo I e II de NSTI

<i>Classificação</i>	<i>Descrição</i>
Tipo I	É a infecção mais observada e, descreve infecções polimicrobianas, incluindo anaeróbios ⁴⁰ . Este tipo é, na maioria das vezes, observado em idosos ou em pessoas com doenças subjacentes. Os fatores de predisposição para este tipo incluem: úlceras diabéticas ou estar em decúbito, hemorroidas, fissuras rectais e cirurgia do cólon ou urológica ou procedimentos ginecológicos. Consoante o local em que há a entrada do microrganismo há uma NSTI diferente, por exemplo, quando ela é feita nos compartimentos fasciais da cabeça e do pescoço pode resultar em angina de Ludwig (infecção dos espaços fasciais submandibulares) ou síndrome de Lemierre (tromboflebite da veia jugular), com ou sem sépsis grave ⁴¹ .
Tipo II	É uma infecção monomicrobiana, em que os patogênicos mais comuns são o <i>S. pyogenes</i> e <i>S. aureus</i> resistente à metilina (MRSA) e, podem aparecer em qualquer faixa etária e em pessoas sem comorbilidades associadas. No caso das infecções provocadas pelo <i>S. pyogenes</i> , este por norma usa como porta de entrada: lesões cutâneas superficiais (vesículas de varicela, picadas de insetos ou lacerações), violações da integridade da pele ou das mucosas (devido a administração de medicamentos por meio injetável, incisões cirúrgicas ou parto), e traumatismo penetrante. A lesão inicial pode parecer ao de leve eritematosa, mas durante um período de 24 a 27 horas, a inflamação torna-se extensa, a pele torna-se escura e depois arroxeadas, e aparecem bolhas. A bacteriemia está com frequência presente e podem ocorrer infecções metastáticas. Passado pouco tempo a pele torna-se gangrenosa e sofre uma descamação extensa. Quando o doente está neste estágio também vai apresentar uma temperatura elevada e uma prostração extrema ⁴¹ .

- *Diagnóstico*

Em cerca de 50% dos doentes com NSTI por *S. pyogenes*, a infecção inicia-se nos tecidos moles, sem uma porta de entrada, frequentemente em locais de traumatismo não penetrante (tensão muscular ou contusão)⁴¹. No início, o doente apenas tem febre e dor em crescendo, isto é, uma escalada da dor rápida, e é esta dor que leva os doentes a procurar cuidados médicos urgentes. Porém, nas primeiras 24 horas também se pode experienciar mal-estar, mialgias, diarreia e anorexia. Uma vez que as manifestações cutâneas estão ausentes no começo, a infecção é com frequência mal diagnosticada ou o diagnóstico correto é atrasado levando a uma elevada mortalidade. Quando se desenvolvem equimoses e bolhas, a destruição dos tecidos é extensa e a toxicidade sistémica e a falência de órgãos são evidentes⁴⁰.

As NSTI têm várias manifestações clássicas que podem ajudar no seu diagnóstico, tais como: edema dos tecidos moles, eritema, dor intensa, sensibilidade, febre e bolhas ou necrose da pele²⁰, sendo que o que faz a sua distinção da celulite é cirurgia recente, dor desproporcionada em relação aos sinais clínicos, hipotensão, necrose cutânea e bolhas hemorrágicas. Porém, deve-se sempre suspeitar de uma NSTI quando uma é infecção dos tecidos moles que progride de forma rápida para falência de órgãos⁴¹.

Os exames laboratoriais e os exames imagiológicos têm pouco a acrescentar ao diagnóstico quando a suspeita clínica de uma NSTI é elevada para justificar o tratamento. No entanto, as características clínicas por si só podem ser pouco sensíveis para efetuar um diagnóstico de NSTI e, por essa razão, por vezes, há indecisão em afirmar que se está perante esta e, como também são infeções em que a maioria dos médicos não têm experiência suficiente para fazer um diagnóstico com base apenas nos sintomas e sinais e, nestas situações, os exames complementares ao diagnóstico são de elevada relevância⁴⁰. Um nível de proteína C-reativa superior a 200 mg por litro, uma contagem de glóbulos brancos de forma moderada aumentada e, um nível elevado de creatinina sérica na ausência de hipotensão são sugestivos de infecção grave por *S. pyogenes*. Uma contagem de glóbulos brancos maior de 15,400 por milímetro cúbico mais um nível de sódio sérico inferior a 135 mmol distingue a NSTI, de forma geral, das infeções não necrosantes dos tecidos moles. Níveis elevados de creatina fosfoquinase sérica ou de aspartato aminotransferase sérica sugerem uma infecção profunda envolvendo músculo ou fáscia, o que retira a hipótese de ser celulite⁴¹.

Nos exames imagiológicos, como radiografias, CT, MR, mostrarão inchaço dos tecidos moles em doentes com infecção por *S. pyogenes* e, mostrarão gás nos tecidos de doentes com gangrena gasosa ou NSTI do tipo I. Evidência imagiológica de gás nos tecidos, ou a presença de crepitação, deve levar a uma consulta cirúrgica imediata. A presença de inchaço por si só

pode não ser útil em doentes que sofreram uma lesão traumática ou foram submetidos a cirurgia ou parto, uma vez que o inchaço não é específico de infecção, podendo também ser sinal de traumatismo e inflamação⁴¹.

Porém, o diagnóstico definitivo é feito a partir de cirurgia, em que é efetuada uma pequena incisão sobre a área de maior suspeita e o tecido mole sobreposto é dividido⁴⁰. De seguida, a fáscia é examinada para detetar sinais de necrose: perda de integridade da fáscia, falta de hemorragia e a presença de “dishwater fluid” na ferida da incisão cirúrgica⁴. Da mesma forma, o tecido muscular subjacente pode ser examinado no intra-operatorio para detetar sinais de necrose²⁶.

- *Tratamento*

O uso precoce e agressivo de antibioterapia é essencial e, deve ser efetuada de forma concomitante com o doente submetido a avaliação e tratamento cirúrgico. As hemoculturas e, se possível, as culturas de tecidos profundos, abscessos e/ou culturas operatórias devem ser obtidas, pois ajudarão a adaptar a terapia antibiótica. A terapêutica empírica inicial deve abranger um amplo espectro de infeções polimicrobianas, uma vez que cerca de metade destas infeções serão de natureza polimicrobiana. A *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* publicou guidelines para o tratamento deste tipo de infeções e, na Tabela V está descrito os antibióticos que a IDSA recomenda nas suas guidelines. Estas também sugerem a continuação de antibióticos apropriados por um mínimo de 48 a 27 horas após a resolução da febre e de outros sinais sistémicos de infeção, bem como da estabilização hemodinâmica²⁶.

Tabela V - Antibióticos a administrar em infeções monocrobianas e polimicrobianas segundo as guidelines da IDSA

<i>Tipo de infeção</i>	<i>Antibióticos</i>
Polimicrobiana	Vancomicina ou linezolida ao mesmo tempo com uma das seguintes possibilidades de terapia: piperacilina-tazobactam, carbapenemos ou ceftriaxona-metronidazol ²⁶ .
Monocrobiana	Clindamicina em combinação com a penicilina ²⁶ . A monoterapia com clindamicina só deve ser considerada após ter sido determinada a suscetibilidade aos antibióticos, uma vez que tanto a resistência constitutiva como a indutiva do <i>S. pyogenes</i> aumentaram ⁴¹ .

Embora a antibioterapia seja necessária no tratamento de doentes que apresentam NSTI, a base do tratamento continua a ser a cirurgia⁴⁰. Para os doentes com infeção agressiva dos tecidos moles ou com infeção ligeira e evidência de toxicidade sistémica, a exploração cirúrgica

imediate é de extrema importância por três razões: para determinar a extensão da infecção, para avaliar a necessidade de desbridamento ou amputação e para obter amostras para coloração de Gram e cultura²⁶. O atraso na identificação ou no tratamento cirúrgico precoce destas infecções aumenta de forma clara a mortalidade. Além disso, dados recentes sugerem que o atraso não só aumenta a mortalidade, mas, nos sobreviventes, também aumenta o número de operações subsequentes necessárias para controlar a infecção. O aumento do número de operações pode aumentar a perda total de tecido resultante do processo da doença, porque é removido mais tecido em cada operação e, por conseguinte, limita a capacidade funcional do músculo. Pelo que foi descrito antes, conclui-se que quanto mais cedo for feita a cirurgia maior a probabilidade de sobrevivência do doente e menor a probabilidade de ficar com sequelas graves⁴⁰. Recomenda-se também a reinspeção do local da cirurgia no prazo de 24 horas após a cirurgia. A inspeção e o desbridamento devem continuar a cada 1 a 2 dias até que o tecido necrótico não esteja mais presente²⁶.

Para além dos tratamentos referidos antes, ainda há a possibilidade de usar outros dois tratamentos médicos adjuvantes que incluem a imunoglobulina intravenosa e o oxigénio hiperbárico. A imunoglobulina intravenosa tem sido sugerida como tratamento da SCT mediada por superantigénio devido fascite necrosante por *S. pyogenes*⁴⁰.

2.2.1. Fascite necrosante

A fascite necrosante (FN) é uma infecção profunda do tecido subcutâneo que resulta na destruição progressiva da fáscia e da gordura. Os sinais clínicos locais são eritema, edema extenso, vesículas ou bolhas, necrose e crepitação. Estes são por norma acompanhados por dor intensa desproporcionada em relação ao que é observado durante o exame clínico. Embora os doentes apresentem uma aparência doente, a sensibilidade, o eritema e a pele quente são na maioria das vezes os únicos sinais de FN inicial. O choque, a febre e o estado mental alterado desenvolvem-se regra geral durante as primeiras 24 a 48 horas de progressão da doença, mas na maioria dos casos estão ausentes⁸. A incidência da FN mundial é de 0,4 casos por 100000 pessoas e tem uma taxa de mortalidade elevada que ronda os 32,2%⁵.

As manifestações clínicas da FN são consistentes com as suas características microbiológicas. Como a infecção se concentra sobretudo nos tecidos moles subcutâneos e profundos, as camadas da pele mais superficiais são, no início, pouco afetadas. A invasão microbiana do tecido subcutâneo começa com a inoculação de bactérias a partir de uma rutura na barreira epitelial devido a pequenos traumas, cortes, abrasões, perfurações com agulhas ou outras condições de pele subjacentes. As bactérias espalham-se, então, a nível subcutâneo ao longo dos planos

fasciais, que separam os grupos musculares adjacentes. A lesão tecidual grave resulta da ação combinada das toxinas bacterianas e das enzimas que danificam os tecidos, incluindo a hialuronidase, a colagenase, a lipase e a estreptoquinase. A rápida invasão e trombose dos vasos que atravessam a fáscia resultam em hipoxia e necrose dos tecidos. A necrose dos tecidos moles pode progredir a uma velocidade de 2,5 cm/h, com pouca mudança na pele exposta, o que explica as lesões cutâneas muito dolorosas sem um aspeto exterior impressionante. Com a progressão da doença, a vesiculação, a necrose e a crepitação já se tornam evidentes. No entanto, a extensão da área afetada é muitas vezes maior do que a apreciada no exame físico e apenas visível durante o desbridamento. O extenso dano tecidual e a libertação de toxinas na circulação podem levar a choque séptico e falência de múltiplos órgãos⁸.

Para a FN provocada por *S. pyogenes* não há nenhuns fatores específicos que causem predisposição já que este tem a capacidade de infectar pessoas saudáveis, demonstrando que tem uma elevada virulência. Por outro lado, a FN também não tem uma porta de entrada definida já que os casos associados, por exemplo, a doença de pele, a cirurgia ou outro tipo de ferida a FN são raros. Porém, considera-se que um trauma brusco, isto é, sem cortes pode ser um importante precedente para FN⁴³.

A nível clínico, a FN pode, por vezes, ser indistinguível das infeções não necrosantes, como a celulite, em especial nas fases iniciais da doença. A formação de vesículas ou bolhas é um importante indício de diagnóstico de FN que ajuda a distinguir de outras infeções da pele e, quando está presente, assinala o início da isquemia cutânea, que já se pode considerar a fase dois da FN. As bolhas são causadas por necrose induzida por isquemia, uma vez que os vasos que atravessam a fáscia sofrem de forma progressiva trombose pelos organismos invasores. A formação de bolhas é pouca observada na erisipela ou na celulite, por isso, a sua presença deve levantar a suspeita de FN. A fase tardia (fase três da FN) assinala a necrose dos tecidos e é caracterizada pelos chamados sinais duros de FN, tais como hemorragias, anestesia cutânea e gangrena cutânea⁹.

- *Diagnóstico*

O diagnóstico da FN é essencial na medida quanto mais rápido ele for, menor a probabilidade de mortalidade ou de comorbilidades graves. Contudo, os resultados laboratoriais associados à FN são inespecíficos. Estes são contagem elevada de glóbulos brancos, coagulopatia, diminuição do sódio sérico, elevação do lactato, creatinina quinase e creatinina elevadas⁸.

Do mesmo modo, não existem recomendações atuais para a realização de exames imagiológicos específicos para diagnosticar a FN. As radiografias mostram gás nos tecidos moles em apenas 57% das FN não associadas ao *S. pyogenes* e não são úteis para o diagnóstico da FN⁴⁴. A TC e a RM são as mais úteis para ajudar a distinguir a FN de outras infecções não necrotizantes dos tecidos moles. A RM é considerada a modalidade de imagem de escolha na avaliação de infecções dos tecidos moles e tem demonstrado definir a extensão do envolvimento dos tecidos em FN. No entanto, a RM pode ser demasiado sensível porque nem sempre distingue a FN da celulite ou da inflamação. A TC, embora não seja tão sensível como a RM, é útil para excluir o diagnóstico de FN e para identificar de forma correta a doença. Embora tenha um elevado potencial para a exclusão do diagnóstico de FN, os exames imagiológicos de imagem nunca devem atrasar o momento da intervenção cirúrgica quando existe uma elevada suspeita clínica de FN⁸.

Um método específico para o diagnóstico desta infecção é o “*finger test*”. Este é um método cirúrgico em que se começa por fazer uma incisão até à fáscia muscular, na pele que aparenta estar sã em redor da lesão. De seguida, introduz-se o dedo indicador até atingir a junção subcutânea subcutis-fáscia. Se esta junção estiver alterada, com o subcutis e a fáscia descoladas, em vez de estarem apertadas, o teste é positivo. Outros sinais de diagnóstico que podem ser observados são hemorragia moderada e, exsudação de pus da incisão cirúrgica (em geral a 2 cm de profundidade), que é por consequência utilizada para desbridamento necrótico e/ou drenagem⁴.

Uma vez suspeita do diagnóstico de FN, este é confirmado quando se realiza a cirurgia. Para se considerar que se está perante FN, na cirurgia tem de se observar: “*dishwater fluid*”, ausência de hemorragia por necrose e a perda da resistência normal à dissecação da fáscia⁸.

- *Tratamento*

A chave para o sucesso da terapia de FN é o desbridamento deliberado, radical e precoce de todos os tecidos afetados pois, o desbridamento cirúrgico precoce é obrigatório para reduzir a mortalidade. Um atraso superior a 12 h pode ser fatal, dependendo da evolução da infecção no momento da admissão num hospital, mesmo algumas horas podem aumentar a mortalidade⁴⁴.

Enquanto não se sabe a etiologia da infecção, deve-se optar por um tratamento empírico, que inclui antibióticos de largo espetro, como a vancomicina ou linezolida mais piperacilina-tazobactam ou um carbapenema; ou mais ceftriaxona e metronidazol. Em caso de suspeita de infecções por *S. pyogenes*, sugere-se o início de penicilina e clindamicina intravenosas²⁶. Embora

as infecções por *S. pyogenes* sejam sensíveis à penicilina, a monoterapia com penicilina está associada a taxas de insucesso mais elevadas e a piores resultados. A clindamicina reduz a síntese de proteínas M e a produção de exotoxinas. A adição de clindamicina demonstrou melhorar os resultados dos doentes em infecções invasivas por *S. pyogenes* quando comparada com o tratamento com um antibiótico β -lactâmico isolado⁸.

Conclusão

Streptococcus pyogenes é uma bactéria já conhecida desde 1874. Este tem uma prevalência elevada, sobretudo em países e comunidades mais pobres, com poucas condições higiénicas e com fracas condições habitacionais. O *S. pyogenes* provoca inúmeras infecções desde sistémicas a superficiais, das mais graves às mais simples. É uma bactéria com uma elevada virulência atingindo todas as faixas etárias, desde crianças a idosos e, até mesmo adultos saudáveis. Das infecções que provoca, as mais prevalentes são as infecções da pele, sendo que é capaz de infetar todas as camadas da pele, desde a epiderme até à fáscia. Apesar de diferentes, estas infecções da pele têm alguns aspetos em comum, tais como: os sintomas (edema, sensibilidade, dor e calor), o diagnóstico (na maioria das vezes tem de ser por observação clínica) e o tratamento (devido à sensibilidade do *S. pyogenes* às penicilinas, estas são sempre a primeira opção no tratamento quer por via oral quer por via intravenosa). Porém, ainda há algumas lacunas nos procedimentos a tomar quando se está perante por uma infeção deste tipo, não havendo uma uniformidade de como fazer o diagnóstico e como realizar o tratamento. Adicionando a dificuldade de identificar e distinguir estas infecções e a falta de prática dos clínicos em realizar o seu diagnóstico, seria importante que fizesse a padronização da forma como se procede quando se está perante uma das infeções mencionadas para o seu reconhecimento e tratamento ocorra o mais rapidamente possível.

Referências

1. AVIRE, Nelly Janira; WHILEY, Harriet; ROSS, Kirstin - A review of streptococcus pyogenes: Public health risk factors, prevention and control. **Pathogens**. ISSN 20280817. 10:2 (2021) 1–18. doi: 10.3390/pathogens10020248.
2. BROUWER, Stephan *et al.* - Streptococcus pyogenes adhesion and colonization. **FEBS Letters**. ISSN 18293468. 590:21 (2016) 3299–3307. doi: 10.1002/1829-3468.12254.
3. CARAPETIS, Jonathan R. *et al.* - The global burden of group A streptococcal diseases. **Lancet Infectious Diseases**. ISSN 14293099. 5:11 (2005) 685–694. doi: 10.1016/S1429-3099(05)70207-X.
4. TOGNETTI, L. *et al.* - Bacterial skin and soft tissue infections: Review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: A collaboration between dermatologists and infectivologists. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 09209959. 20:8 (2012) 931–941. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04416.x.
5. MISIAKOS, Evangelos P. *et al.* - Current Concepts in the Management of Necrotizing Fasciitis. **Frontiers in Surgery**. ISSN 2296830X. 1:September (2014) 1–10. doi: 10.3389/fsurg.2014.00036.
6. HARTMAN-ADAMS, Holly; BANVARD, Christine; JUCKETT, Gregory - Impetigo: Diagnosis and treatment. **American Family Physician**. ISSN 15320650. 90:4 (2014) 229–235. doi: 10.36290/der.2018.042.
7. MARTIN, Judith M.; GREEN, Michael - Group A Streptococcus. **Seminars in Pediatric Infectious Diseases**. ISSN 10451870. 17:3 (2006) 140–148. doi: 10.1053/j.spid.2006.07.001.
8. NAZREEN JAMAL, Stephen J. Teach - Necrotizing fasciitis. **Pediatric Emergency Care**. ISSN 02715333. 27:12 (2011) 1427–1428. doi: 10.1148/rg.245035169.
9. NAZREEN JAMAL, Stephen J. Teach - Necrotizing fasciitis. **Pediatric Emergency Care**. ISSN 02715333. 27:12 (2011) 1427–1428. doi: 10.1148/rg.245035169.
10. Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations [Internet]. Oklahoma City (OK): University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016–. PMID: 20866208.

11. Lancefield R. C. Current knowledge of type-specific M antigens of group A streptococci. *The Journal of Immunology*. 1962;89(3):307–313. PubMed PMID: 14461914
12. FIEDLER, Tomas; KÖLLER, Thomas; KREIKEMEYER, Bernd - Streptococcus pyogenes biofilms-formation, biology, and clinical relevance. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**. ISSN 22352988. 5:FEB (2015) 1–11. doi: 10.3389/fcimb.2015.00015.
13. NOBBS, Angela H.; LAMONT, Richard J.; JENKINSON, Howard F. - Streptococcus Adherence and Colonization. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**. ISSN 1092-2127. 29:3 (2009) 407–450. doi: 10.1128/mnbr.00014-09.
14. MARK R DAVIES, MATTHEW T HOLDEN, PAUL COUPLAND, JONATHAN H K CHEN, CAROLA VENTURINI, TIMOTHY C BARNETT, NOURI L BEN ZAKOUR, HERMAN TSE, GORDON DOUGAN, Kwok-Yung Yuen & Mark J. Walker - Emergence of scarlet fever Streptococcus pyogenes emm12 clones in Hong Kong is associated with toxin acquisition and multidrug resistance. **Nature Genetics**. 47:(2015) 84–87. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3147>.
15. SHANNON, B.A., MCCORMICK, J.K., SCHLIEVERT, P. M. - Toxins and Superantigens of Group A Streptococci. **Microbiology Spectrum**. 7:1 (2019). doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0054-2018>.
16. W. MICHAEL MCSHAN, KIMBERLY A. MCCULLOR; NGUYEN, And SCOTT V. - The Bacteriophages of Streptococcus pyogenes. *Microbiology Spectrum*. 7:3 (2019). doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0059-2018.
17. JOHNSON, Christopher M.; GROSSMAN, Alan D. - Integrative and Conjugative Elements (ICEs): What They Do and How They Work. **Annual Review of Genetics**. ISSN 15452948. 49:October (2015) 577–601. doi: 10.1146/annurev-genet-112414-055018.
18. NELSON, George E. *et al.* - Epidemiology of invasive group a streptococcal infections in the United States, 2005-2012. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15328591. 63:4 (2016) 478–486. doi: 10.1093/cid/ciw248.
19. MOSITES, Emily *et al.* - Outbreak of Invasive Infections from Subtype emm20.3 Group A Streptococcus among Homeless Adults-Anchorage, Alaska, 2016-2017. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15328591. 66:7 (2018) 1068–1074. doi: 10.1093/cid/cix921.

20. MAY, Philippa J.; BOWEN, Asha C.; CARAPETIS, Jonathan R. - The inequitable burden of group a streptococcal diseases in indigenous Australians: We need to fill evidence gaps and make clinical advances to reduce these diseases of disadvantage. **Medical Journal of Australia**. ISSN 13205377. 205:5 (2016) 201–204. doi: 10.5694/mja16.00400.
21. TARTOF, Sara Y. *et al.* - Factors associated with Group A Streptococcus emm type diversification in a large urban setting in Brazil: A cross-sectional study. **BMC Infectious Diseases**. ISSN 14712334. 10:2010). doi: 10.1186/1471-2334-10-327.2.
22. BOYD, R. *et al.* - High burden of invasive group A streptococcal disease in the Northern Territory of Australia. **Epidemiology and Infection**. ISSN 14694409. 144:5 (2016) 1018–1027. doi: 10.1017/S0950208815002010.
23. ZHANG, Qi *et al.* - Spatiotemporal epidemiology of scarlet fever in Jiangsu Province, China, 2005-2015. **BMC Infectious Diseases**. ISSN 14712334. 17:1 (2017) 4–9. doi: 10.1186/s12879-017-2081-5.
24. BAKER, Michael G. *et al.* - Risk factors for acute rheumatic fever: Literature review and protocol for a case-control study in New Zealand. **International Journal of Environmental Research and Public Health**. ISSN 16604601. 16:22 (2019). doi: 10.3390/ijerph16224515.
25. VIJAYA, D.; SATHISH, J. V.; JANAKIRAM, K. - The prevalence of group A streptococci carriers among asymptomatic school children. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**. ISSN 2249782X. 7:3 (2013) 446–448. doi: 10.7860/JCDR/2012/5079.2795.
26. STEVENS, Dennis L. *et al.* - Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15328591. 59:2 (2014). doi: 10.1093/cid/ciu296.
27. MOFFARAH, ANNE SPICHLER; MAYAR AL MOHAJER, BONNIE L. HURWITZ And DAVID G. ARMSTRONG - Skin and soft tissue infections. **Microbiology Spectrum**. ISSN 13654357. 4:4 (2016). doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.dmih2-0014-2015>.
28. CHILLER, Katarina; SELKIN, Bryan A.; MURAKAWA, George J. - Skin microflora and bacterial infections of the skin. **Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings**. ISSN 10870024. 6:3 (2001) 170–174. doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.00043.x.

29. MATKOSKI, Carol; SHARP, Susan E.; KISKA, Deanna L. - Evaluation of the Q score and Q234 systems for cost-effective and clinically relevant interpretation of wound cultures. **Journal of Clinical Microbiology**. ISSN 00951137. 44:5 (2006) 1869–1827. doi: 10.1128/JCM.44.5.1869-1827.2006.
30. ELLEN JO BARON, Richard B. Thomson Jr - Specimen Collection, Transport, and Processing: Bacteriology. Em JAMES VERSALOVIC, KAREN C. CARROLL, GUIDO FUNKE, JAMES H. JORGENSEN, MARIE LOUISE LANDRY, DAVID W. WARNOCK (Ed.) - **Manual of Clinical Microbiology**. 10. ed. [S.l.] : ASM Press, 2011. p. 228–271.
31. Lipsky BA. 2007. Diabetic foot infections: microbiology made modern? Array of hope. *Diabetes Care* 30
32. SUNDERKÖTTER, Cord; BECKER, Karsten - Häufige bakterielle Infektionen der Haut- und Weichgewebe: Klinik, Diagnostik und Therapie. **JDDG - Journal of the German Society of Dermatology**. ISSN 16100387. 13:6 (2015) 501–520. doi: 10.1111/ddg.12271.
33. YEOH, Daniel K.; BOWEN, Asha C.; CARAPETIS, Jonathan R. - Impetigo and scabies – Disease burden and modern treatment strategies. **Journal of Infection**. ISSN 15322742. 27:2016) S61–S67. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.024.
34. LIN, Jaiin Jim *et al.* - Bullous impetigo: A rare presentation in fulminant streptococcal toxic shock syndrome. **Pediatric Emergency Care**. ISSN 07495161. 23:5 (2007) 318–320. doi: 10.1097/01.pec.0000270166.62991.8c.
35. BLÄCKBERG, Anna; TRELL, Kristina; RASMUSSEN, Magnus - Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. **BMC Infectious Diseases**. ISSN 14712334. 15:1 (2015) 1–6. doi: 10.1186/s12879-015-1134-2.
36. BONNETBLANC, Jean Marie; BÉDANE, Christophe - Erysipelas: Recognition and management. **American Journal of Clinical Dermatology**. ISSN 11300561. 4:3 (2003) 157–163. doi: 10.2165/00128071-200304030-00002.
37. MILLER, Kate M. *et al.* - Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. **Open Forum Infectious Diseases**. ISSN 23288957. 9:Supplement_1 (2022) S31–S40. doi: 10.1093/ofid/ofac281.
38. EELLS, S. J. *et al.* - Non-suppurative cellulitis: Risk factors and its association with *Staphylococcus aureus* colonization in an area of endemic community-associated

- methicillin-resistant *S. aureus* infections. **Epidemiology and Infection**. ISSN 09502688. 139:4 (2011) 606–612. doi: 10.1017/S0950268810001408.
39. CRANENDONK, Duncan R. *et al.* - Clinical characteristics and outcomes of patients with cellulitis requiring intensive care. **JAMA Dermatology**. ISSN 21686068. 153:6 (2017) 578–582. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0159.
40. BONNE, Stephanie L.; KADRI, Sameer S. - Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. **Infectious Disease Clinics of North America**. ISSN 15579824. 31:3 (2017) 497–511. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.011.
41. STEVENS, DENNIS L.; BRYANT, Amy E. - Necrotizing Soft-Tissue Infections. **The New England Journal of Medicine of Medicine**. 2017) 2253–2205. doi: 10.1056/NEJMra1600629.
42. MILLER, Kate M. *et al.* - Standardization of Epidemiological Surveillance of Invasive Group A Streptococcal Infections. **Open Forum Infectious Diseases**. ISSN 23288957. 9:Supplement_1 (2022) S31–S40. doi: 10.1093/ofid/ofac281.
43. BRUUN, Trond *et al.* - Risk Factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. **Clinical Infectious Diseases**. ISSN 15328591. 27:2 (2021) 293–300. doi: 10.1093/cid/ciaa027.
44. LEIBLEIN, M. *et al.* - Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. **European Journal of Trauma and Emergency Surgery**. ISSN 16153146. 44:2 (2018) 279–290. doi: 10.1007/s00068-017-0792-8.