

Revisão do Desenvolvimento da Vacina Para o Estreptococo do Grupo A: Poderemos Diminuir a Necessidade de Utilizar os Antibióticos?

Gopi B. Shah e Ron B. Mitchel

A tonsilectomia e a adenoidectomia (T&A) são os procedimentos mais comuns realizados em crianças. Em crianças com menos de 12 anos, a causa mais comum para indicação da T&A são as alterações respiratórias do sono, enquanto que em crianças > de 12 anos a indicação é mais por infecções estreptocócicas recorrentes de garganta. O estreptococo do grupo A (Group A Streptococcus - GAS), especificamente o *Streptococcus pyogenes*, é um dos patógenos humanos mais comuns e versáteis. O GAS causa uma grande variedade de doenças nos seres humanos, variando desde as leves até as letais. Nos estados Unidos, o *S. pyogenes* é a causa mais comum de faringotonsilite aguda, sendo responsável por 15-30% dos casos em crianças e 5-10% dos casos nos adultos.¹ Durante o inverno e a primavera, em climas temperados, até 20% das crianças em idade escolar, assintomáticas, podem ser portadoras de GAS.^{2,3} Em países desenvolvidos, as manifestações do GAS incluem faringite, celulite, síndrome do choque tóxico (*Toxic Shock Syndrome* -TSS), e fascíte necrosante. Em países menos desenvolvidos, a morbidade e a mortalidade associada ao GAS são maiores, devido à alta prevalência de doenças graves, como a febre reumática, a doença reumática cardíaca, a glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda e o impetigo estreptocócico endêmico (**Tabela 1**). Estima-se que as doenças graves provocadas pelo GAS levem à morte 500.000 indivíduos por ano, em todo o mundo.⁴

Tabela 1. Manifestações das doenças causadas pelo GAS

Países desenvolvidos	Países menos desenvolvidos
Faringite	Febre reumática aguda
Celulite	Doença cardíaca reumática
Síndrome do choque tóxico	Glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica
Fascite necrosante	Impetigo estreptocócico endêmico

Retirado de McNeil S A *et al.* Clin Infect Dis. 2005;41:1114-1122

À medida que a importância global do GAS se tornar mais reconhecida, a vigilância deve ser crucial para detectar mudanças na distribuição da doença. Uma parte importante da vigilância para o GAS inclui a tipificação genômica de amostras bacterianas, conduzindo, assim, a uma melhor compreensão da virulência do microorganismo. A proteína M é uma proteína de superfície antifagocítica cujo gene *emm* foi sequenciado e usado para grandes estudos epidemiológicos da

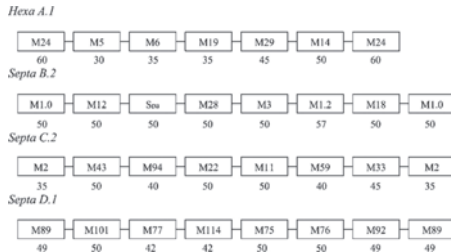


Figura 1. Uma vacina 26-valente com base na proteína M

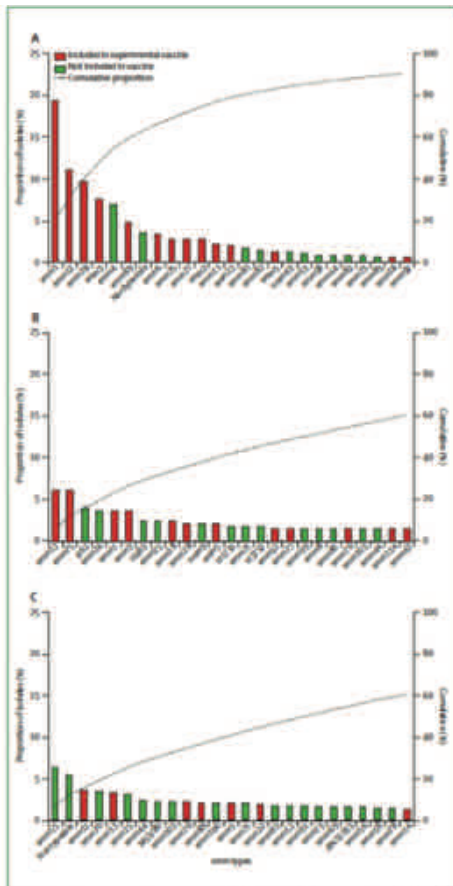


Figura 2. Tipo de distribuição emm por país e sua inclusão na vacina experimental

Retirado de Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:611-16.

faringite e de doenças invasivas nos Estados Unidos, Canadá e Europa.^{5,6,7}

Como os avanços no sequenciamento do gene *emm*, as tentativas evoluíram para se chegar a uma vacina segura e eficaz contra o GAS têm sido promissoras. As vacinas multivalentes que contêm vários epitopos de peptídeos da proteína M foram experimentadas e mostraram eficácia em modelos animais.⁸ Uma vacina 26-valente com base na proteína M chegou recentemente a ensaios clínicos e foi verificada sua segurança nos seres humanos.^{9,10} (Figura 1) Entretanto, dadas as diferenças na distribuição dos tipo de sequência *emm* nas diferentes regiões do globo, esta vacina pode não ser tão eficaz quanto nos países menos desenvolvidos onde a prevalência das doenças estreptocócicas mais graves é alta.¹¹ (Figura 2)

Nem todas os candidatos à vacina têm como base antígenos da proteína M e pesquisas também estão sendo conduzidas para antígenos do GAS não tipo específico.¹² Uma vez que estes antígenos estão presentes em todas as cepas, é possível desenvolver uma vacina contra todos os sorotipos de GAS. Além disto, a proteína M tem sido associada com a resposta autoimune observada na insuficiência renal aguda (IRA). Ao evitar totalmente os antígenos da proteína M, pode ser possível evitar a possibilidade da vacina induzir a IRA.¹³

A vacina estreptocócica pode ser uma ferramenta promissora para a prevenção da doença em nível mundial, porém uma vacina eficaz teria de oferecer proteção contra vários sorotipos e ser acessível. Uma vacina pode levar a uma diminuição significativa do uso de antibióticos e uma

diminuição no número de procedimentos T&A realizados em crianças. Há também interesse na associação entre tonsilite recorrente, hipertrofia adenotonsilar e distúrbios do sono. Portanto, é possível que uma vacina não só possa diminuir o número de procedimentos como a T&A para infecções recorrentes, mas também para distúrbios respiratórios do sono.

Referências bibliográficas

1. Schroeder BM. Diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Am Fam Physician*. Feb 15 2003;67(4):880, 883-4.
2. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. Nov 2012;55(10):e86-e102.
3. Graziella O, Roberto N, Christina VH. Nevio Cimolai, ed. *Laboratory Diagnosis of Bacterial Infections*. Informa Healthcare; 2001:258.
4. Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 685–94.
5. O’Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR, et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2000-2004. *Clin Infect Dis*. 2007;45:853-62.
6. Lamagni TL, Efstratiou A, Vuopio-Varkila J, Jasir A, Schalen C. The epidemiology of severe *Streptococcus pyogenes* associated disease in Europe. *Eurosurveillance*. 2005;10:179-84.
7. Shulman ST, Tanz RR, Kabat W et al, Group A streptococcal pharyngitis serotype surveillance in North America, 2000-2002. *Clin Infect Dis*. 2004;39:325-32.
8. Dale JB. Group A streptococcal vaccines. *Infect Dis Clin North Am*. Mar 1999;13(1):227-43.
9. Kotloff KL, Dale JB. Progress in a group A streptococcal vaccine development. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23: 765-66.
10. McNeil SA, Halperin SA, Langley JM, et al. Safety and immunogenicity of 26-valent group A streptococcal vaccine in healthy adult volunteers. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1114-22.
11. Steer AC, Law I, Matatolu L, Beall BW, Carapetis JR. Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:611-16.
12. Guilherme L, Ferreira FM, Köhler KF, Postol E, Kalil J. A Vaccine Against *Streptococcus pyogenes*. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13(1):1-4.
13. World Health Organization. Group A Streptococcal Vaccine Development: Current Status and issues of relevance to less developed countries. *Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health*. 2005. WHO/FCH/CAH/05.09; WHO/IVB/05.14