

Patrícia Costa Silva

Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Patrícia Costa Silva

Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2020

Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda

Patrícia Costa Silva

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob orientação da Professora Doutora Elisabete Machado.

Resumo

Para além do sistema imunológico, a microbiota comensal do corpo Humano é essencial para proteger o organismo de agentes patogénicos, aos quais estão associadas diversas patologias. No entanto, por vezes não são suficientes para impedir a disseminação e persistência dos agentes patogénicos, originando infeções como amigdalites. Os principais agentes responsáveis pelas amigdalites são os vírus, no entanto existem certas bactérias que podem igualmente causar esta infeção, em especial *Streptococcus pyogenes*. Um correto diagnóstico e tratamento é essencial para diminuir o risco de complicações, mas também de resistências aos antibióticos.

Palavras-chaves: amigdalite, antibióticos, *Streptococcus pyogenes*, diagnóstico, tratamento

Abstract

In addition to the immune system, the commensal microbiota of the Human body is essential to protect the organism from pathogens, to which several pathologies are associated. However, sometimes they are not enough to prevent the spread and persistence of pathogens, causing infections such as tonsillitis. The main agents responsible for tonsillitis are viruses, however there are certain bacteria that can also cause this infection, especially *Streptococcus pyogenes*. Correct diagnosis and treatment is essential to reduce the risk of complications, but also of resistance to antibiotics.

Key-words: tonsillitis, antibiotics, *Streptococcus pyogenes*, diagnostic, treatment

Agradecimentos

Um especial agradecimento à Professora Doutora Elisabete Machado por todo o apoio prestado na elaboração desta dissertação.

Aos meus pais e ao meu irmão por nunca me deixarem baixar os braços por maiores que sejam as adversidades e acima de tudo por nunca me deixarem desistir dos meus sonhos.

Obrigada a todos.

Índice

I. Introdução.....	1
II. Papel da Microbiota	2
III. Flora comensal do Trato Respiratório Superior (TRS)	5
IV. Amígdalas.....	7
V. Agentes etiológicos de uma amigdalite	9
V.1. <i>Streptococcus pyogenes</i> (<i>Streptococcus</i> do Grupo A).....	9
V.1.i Fatores de virulência.....	10
V.1.ii Sequelas não supurativas	11
V.2. <i>Streptococcus</i> sp. dos Grupos C e G.....	13
V.3. <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	13
V.4. <i>Francisella tularensis</i>	14
V.5. <i>Treponema pallidum</i> subsp. <i>pallidum</i>	15
V.6. <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	16
V.7. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)	16
V.8. Herpes vírus.....	17
V.8.1 Vírus Epstein Barr (EBV).....	17
V.9. Adenovírus.....	18
VI. Diagnóstico.....	19
VII. Tratamento	23
VIII. Resistência aos antibióticos por <i>S. pyogenes</i>	29
IX. Conclusão	30
X. Bibliografia	31

Índice de Figuras

Figura 1-Fatores que influenciam o desenvolvimento da microbiota 3
Figura 2- Flora comensal da cavidade nasal, nasofaringe e orofaringe 5
Figura 3- Sistema linfático do corpo Humano 7
Figura 4- Constituição dos lipopolissacarídeos..... 15
Figura 5- Centro farmacológico dos antibióticos β -lactâmicos..... 24

Abreviaturas

6-APA: Ácido 6- aminopenicilâmico

CO₂: Dióxido de carbono

DGS: Direção Geral de Saúde

DNA: Ácido desoxirribonucleico

EBV: Vírus Epstein Barr

ELISA: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (do inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

FDA: Food and Drug Administration

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

IgG: Imunoglobulina G

IgM: Imunoglobulina M

MAMPs: Padrões moleculares associados a microrganismos (do inglês, *microbe-associated molecular patterns*)

MHC: Complexo Principal de Histocompatibilidade

NAG: N-acetilglicosamina

NAM: Ácido N-acetilmurâmico

NETs: Armadilhas extracelulares dos neutrófilos (do inglês, *neutrophil extracellular traps*)

PBPs: Proteínas de ligação à penicilina (do inglês, *penicillin-binding proteins*)

PCR: Reação em cadeia da polimerase (do inglês, *Polymerase chain reaction*)

PRRs: Recetores de reconhecimento de padrões (do inglês *pattern recognition receptors*)

PYR: Pirrolidonil arilamidase

RNA: Ácido ribonucleico

TCR: Recetores de células T

TLRs: Recetores Toll-like (do inglês, *Toll-like receptor*)

TRI: Trato Respiratório Inferior

TRS: Trato Respiratório Superior

UI: Unidades Internacionais

I. Introdução

A principal causa de amigdalite aguda são os vírus, porém, existem bactérias que podem igualmente provocar esta infecção, sendo *Streptococcus pyogenes* o mais prevalente (Aalbers *et al.*, 2011).

Streptococcus pyogenes, em resultado da sua virulência, consegue escapar ao sistema imunológico do hospedeiro e originar um largo espectro de patologias, que incluem a amigdalite, mas também infecções não invasivas, como a síndrome do choque tóxico, às quais estão associadas uma elevada mortalidade e morbilidade (Tart *et al.*, 2007).

As infecções agudas do trato respiratório superior são o principal motivo do tratamento empírico com antibióticos, sendo que muitos deles são prescritos erradamente, uma vez que estas infecções são maioritariamente víricas, não sendo, portanto, o tratamento direcionado para o verdadeiro agente patogénico (Fendrick *et al.*, 2001; Zumbla *et al.*, 2014). Por este motivo, é imprescindível um diagnóstico diferencial correto, para que o tratamento seja o mais adequado possível, de forma a prevenir complicações supurativas e não supurativas, mas também de forma a evitar o desenvolvimento de resistências (Prellner, 1995; Ball *et al.*, 2002; Eiros *et al.*, 2009). A cultura é um dos métodos de diagnóstico padrão, no entanto, a obtenção de um resultado é muito moroso. De forma a ultrapassar este inconveniente, são usados outros testes de diagnóstico, como os testes de deteção rápida de antígenos (Zumbla *et al.* 2014).

O principal objetivo da presente dissertação é descrever os agentes etiológicos bacterianos e virais responsáveis pela amigdalite, assim como o seu diagnóstico e tratamento, dando mais ênfase ao *Streptococcus pyogenes*.

Para a elaboração da presente dissertação foram utilizados vários motores de busca para a pesquisa de artigos, como o PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, desde o ano 1995 até ao ano de 2020. As palavras chaves usadas foram: tonsillitis; antibiotics; *Streptococcus pyogenes*; diagnostic; treatment.

II. Papel da Microbiota

As superfícies de barreira do corpo humano em indivíduos saudáveis, encontram-se colonizadas por comunidades extensas de microrganismos, tais como bactérias, fungos e/ou vírus, que no seu conjunto constituem a microbiota (Pickard *et al.*, 2017; Round and Palm, 2018).

A flora comensal evoluiu simultaneamente com o hospedeiro humano, estabelecendo uma relação de simbiose. Esta relação simbiótica é indispensável na manutenção da saúde humana e qualquer alteração na mesma, predispõe a propagação de agentes patogénicos, que estão na origem de diversas doenças (Man *et al.*, 2017; Pickard *et al.*, 2017) (Baumler and Sperandio, 2016).

O primeiro contacto com os microrganismos ocorre durante o nascimento. Quando o parto é eutócico, a flora comensal é essencialmente formada por espécies de *Lactobacillus* spp., uma vez que constituem a microbiota vaginal materna. Por outro lado, no parto cirúrgico prevalecem espécies de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. ou *Cutibacterium* spp., bactérias comensais da pele. Com o passar do tempo, esta microbiota evolui, adequando-se às características intrínsecas de cada região corporal, sendo que aos 3 anos de idade esta é equiparável à de um adulto (Tamburini *et al.*, 2016).

Fatores como o uso antibióticos, a dieta infantil (amamentação/fórmula e introdução de alimentos sólidos), exposição ambiental e genética do hospedeiro, afetam a composição da microbiota no início de vida (Figura 1), evidenciando que a partir do nascimento a microbiota é delineada pela exposição ambiental (Tamburini *et al.*, 2016; Reynolds and Finlay, 2017).

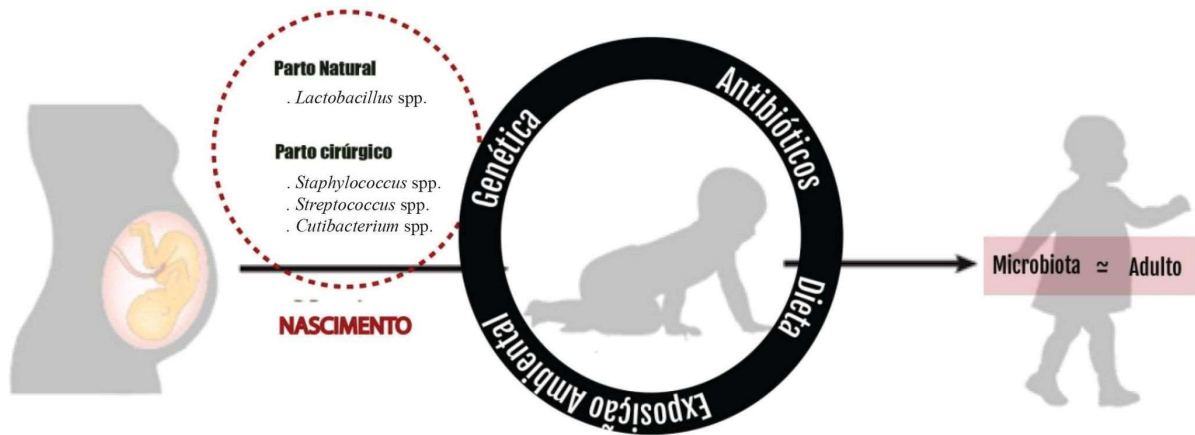


Figura 1- Fatores que influenciam o desenvolvimento da microbiota (Adaptado de Tamburini *et al.*, (2016)).

A microbiota indígena proporciona funções cruciais para o hospedeiro, ao impedir o crescimento, persistência e posterior infecção pelos agentes patogênicos, que acedem ao hospedeiro a partir dos tecidos colonizados por esta microbiota, tendo por isso um papel imprescindível na resistência à invasão por estes agentes patogênicos (Belkaid and Hand, 2014; Libertucci and Young, 2019).

A flora indígena medeia diretamente esta resistência a invasores externos, ao competir por nutrientes cuja disponibilidade é limitada. Portanto, qualquer alteração nesta flora cria uma oportunidade para microrganismos não indígenas proliferarem. Adicionalmente, também restringem a colonização dos microrganismos invasores ao competirem pelo mesmo local de ligação aos recetores (Belkaid and Hand, 2014; Leshem *et al.*, 2020).

Alguns microrganismos que compõem a flora comensal podem secretar bacteriocinas, que são peptídeos antimicrobianos, que impedem a colonização e crescimento de outras bactérias através de vários mecanismos, como por exemplo, pela formação de poros na membrana celular (Garcia-Bayona and Comstock, 2018; Juturu and Wu, 2018; Ducarmon *et al.*, 2019).

Os microrganismos da flora comensal também são capazes de impedir a infecção por outras bactérias, ao alterar o pH de alguns locais, como no intestino e na pele, através da produção de ácidos gordos de cadeia curta, e na vagina cuja flora saudável diminui o pH local, através da produção do ácido láctico. Qualquer alteração na flora comensal, propicia a disseminação de bactérias patogênicas, originando diversas infecções, como por

exemplo, vaginoses bacterianas (Kamada *et al.*, 2013; Onderdonk *et al.*, 2016; Egert *et al.*, 2017).

Para além desta ação direta da microbiota sobre as bactérias patogénicas, a mesma pode igualmente controlar a infeção, indiretamente, ao impulsionar a imunidade do hospedeiro (Belkaid and Hand, 2014; Libertucci and Young, 2019).

O sistema imunológico proporciona uma barreira contra microrganismos. As células imunes inatas possuem recetores de reconhecimento de padrões (PRRs), que identificam padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs), que são estruturas moleculares indispensáveis para a sua sobrevivência, como os componentes da parede celular. O reconhecimento destas estruturas, ativa as respostas imunes (Cao, 2016; Perez-Lopez *et al.*, 2016; Rooks and Garrett, 2016; Burgueno and Abreu, 2020).

Estes recetores de sinalização imune (PRRs), são continuamente submetidos a MAMPs proporcionados pela microbiota, o que estimula as respostas imunes, que por sua vez visam bactérias patogénicas (Buffie and Pamer, 2013; Chu and Mazmanian, 2013; Kim *et al.*, 2017).

Torna-se assim necessário, superar as barreiras proporcionadas pela microbiota para o agente patogénico estabelecer uma infeção (Libertucci and Young, 2019).

III. Flora comensal do Trato Respiratório Superior (TRS)

O trato respiratório é dividido anatomicamente em TRS, que inclui a pirâmide nasal, fossas nasais, orofaringe e nasofaringe, e em trato respiratório inferior (TRI) que compreende a laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos pulmonares (Hakansson *et al.*, 2018).

Um adulto saudável respira mais de 7000 litros de ar por dia (Kumpitsch *et al.*, 2019). Este ar inalado não é inócuo, o que faz com que estejamos incessantemente expostos a agentes infecciosos, que podem conduzir a patologias (Johansson and Hansson, 2016; Hakansson *et al.*, 2018).

Por isso, a microbiota comensal do trato respiratório superior vai desempenhar um papel muito importante na defesa contra estes agentes infecciosos. A orofaringe é mais heterogênea em comparação com a cavidade nasal e nasofaringe (Figura 2), sendo constituída essencialmente por *Streptococcus* spp., *Rothia* spp., *Veillonella* spp., *Prevotella* spp., *Leptotrichia* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp. e *Fusobacterium* spp. (de Steenhuijsen Piters *et al.*, 2020; Man *et al.*, 2017; Budden *et al.*, 2019; de Steenhuijsen Piters *et al.*, 2020).

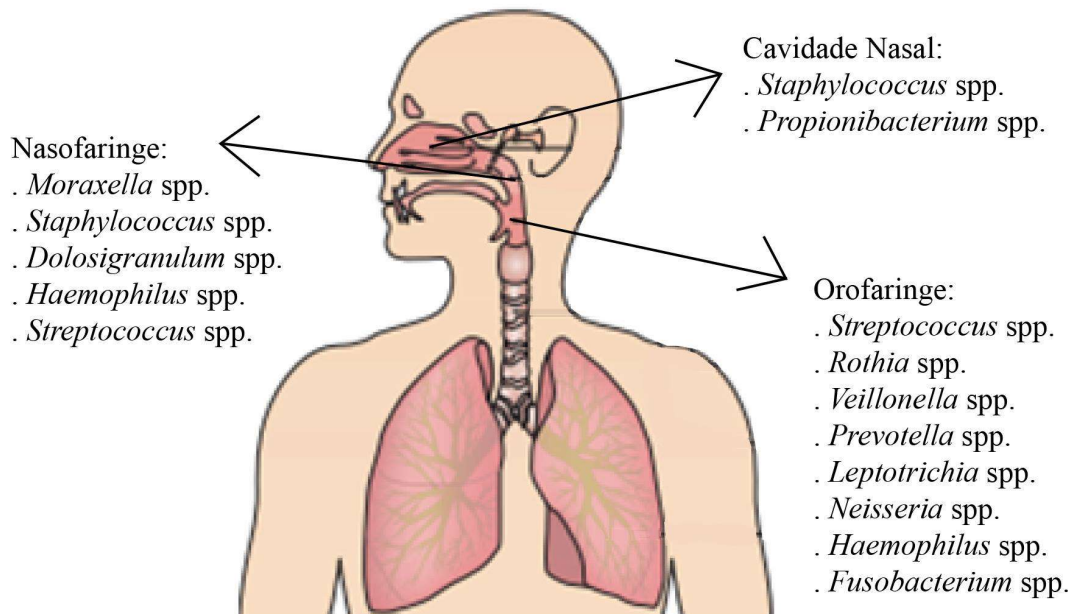


Figura 2- Flora comensal da cavidade nasal, nasofaringe e orofaringe (Adaptado de Man *et al.*, (2017)).

Para além da microbiota comensal, o epitélio das vias aéreas também vai desempenhar um papel primordial na defesa contra estes agentes, não só por constituir uma barreira física, mas pela função antimicrobiana que aprovisiona (Yaghi and Dolovich, 2016).

IV. Amígdalas

O sistema linfático (Figura 3) é constituído por órgãos linfóides primários, como o timo e a medula óssea, e por órgãos linfóides secundários, como as amígdalas (Kim *et al.*, 2019).

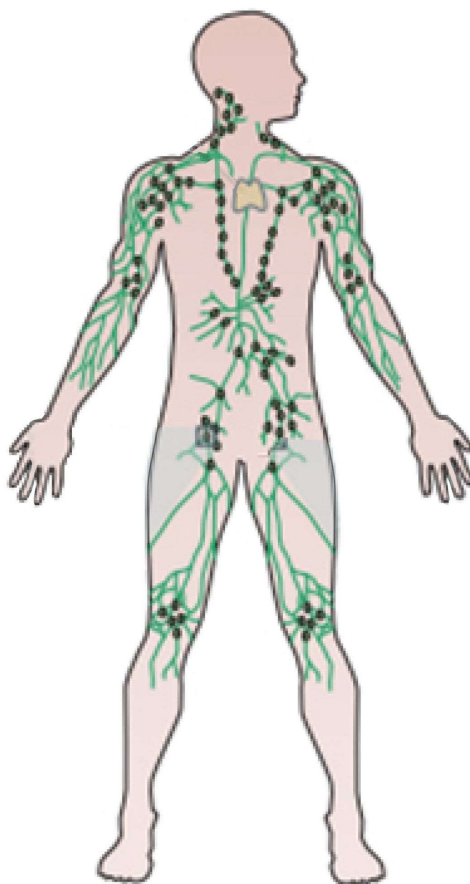


Figura 3- Sistema linfático do corpo Humano (Adaptado de Kim *et al.*, (2019)).

As amígdalas, protegem o organismo da entrada de agentes patogénicos, uma vez que são constituídas por células M, que capturam antígenos, presentes no ar, promovendo assim, a indução do sistema imunológico adaptativo (Gaffen and Moutsopoulos, 2020). Este sistema imunológico adaptativo, possui recetores de células T e B, às quais as mesmas se ligam, na presença destes antígenos, permitindo a sua ativação e posterior diferenciação em células efetoras, levando assim à eliminação dos antígenos (Medzhitov, 2007; Kim *et al.*, 2019).

Normalmente, a resposta imune inata é suficiente para eliminar estes microrganismos. No entanto, por vezes pode não ser suficiente, devido à virulência ou ao elevado número dos mesmos, sendo ativado o sistema imunológico adaptativo (Netea *et al.*, 2019).

Ainda assim, a defesa pelo sistema imunológico pode não ser suficiente, ocorrendo o desenvolvimento de uma amigdalite. Os principais agentes de uma amigdalite são os vírus, sendo esta infeção mais comum no Inverno (Gerber, 2005; Nokso-Koivisto *et al.*, 2006).

V. Agentes etiológicos de uma amigdalite

V.1. *Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* do Grupo A)

S. pyogenes é uma bactéria de Gram positivo, que representa um dos importantes motivos de mortalidade e morbidade a nível global (Ghosh, 2018).

S. pyogenes é um agente patogénio exclusivamente humano (Wilkening and Federle, 2017), que coloniza os epitélios da orofaringe e da pele, sendo estes os principais reservatórios da bactéria, que vão permitir a sua manutenção, assim como a transmissão para um novo hospedeiro, através de gotículas respiratórias ou por contacto direto com a pele infetada. É responsável por diversas infeções tais como (Cole *et al.*, 2011; Walker *et al.*, 2014):

- ✚ Amigdalites;
- ✚ Impetigo;
- ✚ Celulite;
- ✚ Bacteremia;
- ✚ Sépsis puerperal;
- ✚ Pneumonia;
- ✚ Síndrome do choque tóxico;
- ✚ Fasceíte necrosante;
- ✚ Endocardite.

S. pyogenes, é o principal agente bacteriano causador de amigdalites, sendo mais frequente em crianças entre os 5 e os 15 anos de idade, podendo igualmente ocorrer em adultos, embora seja menos comum (Wessels, 2011; Walker *et al.*, 2014).

Os sintomas da amigdalite por *S. pyogenes* ocorrem subitamente e incluem (Wessels, 2011; Walker *et al.*, 2014):

- ✚ Odinofagia;
- ✚ Pirexia > 38°C;
- ✚ Emese;
- ✚ Dor abdominal;

- ✚ Cefaleias;
- ✚ Adenopatias cervicais.

Estes sintomas são clinicamente diferentes de uma amigdalite provocada por agentes virais, cujos sintomas mais frequentes são tosse, rinorreia e conjuntivite, o que permite diferenciá-los etiologicamente (Wessels, 2011).

V.1.i Fatores de virulência

A adesão às células epiteliais do hospedeiro constitui o primeiro passo para estabelecer uma infecção/doença (Bisno *et al.*, 2003).

S. pyogenes contém proteínas de superfície, como a proteína F1, que ajudam na adesão às células epiteliais do TRS, através da ligação à fibronectina presente no tecido do hospedeiro. Para além destas proteínas, o ácido lipoteicóico presente na sua parede celular facilita a adesão às células, através de interações hidrofóbicas fracas (Bisno *et al.*, 2003; Walker *et al.*, 2014).

Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a serem chamados ao local de infecção, para assim eliminar os microrganismos (Kolaczowska and Kubes, 2013).

S. pyogenes é dotado de uma cápsula de ácido hialurónico que lhe permite resistir à opsonização/fagocitose, funcionando como uma barreira que promove a sobrevivência às armadilhas extracelulares dos neutrófilos (NETs), ao inibir o peptídeo LL-37, que tem um papel fundamental na imunidade do hospedeiro (Cole *et al.*, 2011). A cápsula pode ligar-se ainda, à glicoproteína CD44, presente à superfície das células epiteliais, o que leva à invasão de tecidos mais profundos pela bactéria (Mitchell, 2003).

A proteína M é um importante fator de virulência de *S. pyogenes*. Ela reveste a parede celular, e que tal como a cápsula, vai ter um papel importante na defesa contra a fagocitose, ao inibir a deposição de proteínas do complemento na superfície bacteriana (Smeesters *et al.*, 2010; Metzgar and Zampolli, 2011; Frost *et al.*, 2018). Esta proteína tem ainda, a capacidade de se ligar ao plasminogénio, que leva à ativação da plasmina e posterior fibrinólise, o que contribui para a propagação da bactéria em tecidos mais profundos, provocando uma infecção sistémica (Mitchell, 2003; Smeesters *et al.*, 2010; Metzgar and Zampolli, 2011). As estirpes de *S. pyogenes* são classificadas em serótipos de acordo com a proteína M (Cole *et al.*, 2011).

S. pyogenes produz ainda duas toxinas, a estreptolisina O e a estreptolisina S, apresentando a chamada β -hemólise (Barnett *et al.*, 2015; Olive and Sasseti, 2016). Estas estreptolisinas atuam pela formação de poros nas membranas eucarióticas, o que lhes permite assim entrar dentro das células hospedeiras, causando-lhes stress (Rudel *et al.*, 2010; Iurlaro and Munoz-Pinedo, 2016). Esta condição vai desencadear uma resposta das proteínas do retículo endoplasmático, de modo a permitir restabelecer a homeostase que fora desafiada (Olive and Sasseti, 2016; Hetz *et al.*, 2020). Posteriormente, há a produção do fator ATF4 que leva ao aumento da asparagina. Este aminoácido vai ser detetado por *S. pyogenes* extracelular que usa estas toxinas (estreptolisina O e S) para se informar onde se encontram as células hospedeiras, permitindo aumentar assim a sua virulência e escapar à defesa imunológica (Olive and Sasseti, 2016).

Esta bactéria tem ainda a aptidão de produzir superantígenos, exotoxinas estreptocócicas pirogênicas, que vão ser responsáveis pela síndrome do choque tóxico (Spaulding *et al.*, 2013; Commons *et al.*, 2014).

Os superantígenos não são fragmentados, como acontece com os antígenos regularmente. Eles ignoram os mecanismos convencionais, e ligam-se aos recetores de células T (TCR) e à molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), o que leva à ativação de um grande número de células T e posterior libertação de citocinas, que causam dano tecidual, coagulação intravascular disseminada e disfunção orgânica, resultando em morte por síndrome do choque tóxico (Fraser and Proft, 2008; Lapin and Ferguson, 2009).

S. pyogenes é por isso um agente patogénico de grande sucesso, devendo ser devidamente diagnosticado e tratado, para assim impedir não apenas as infeções que pode causar, mas também as sequelas não supurativas, que serão detalhadas em seguida (Spaulding *et al.*, 2013).

V.1.ii Sequelas não supurativas

A invasão do epitélio faríngeo por *S. pyogenes*, leva à produção de IgM e IgG e à ativação das células T. As células T, vão responder às imunoglobulinas produzidas, mas igualmente reagir, em indivíduos suscetíveis, contra os tecidos do hospedeiro, como o coração e o cérebro, devido a um processo chamado mimetismo molecular, levando assim à febre reumática aguda, uma doença autoimune (Carapetis *et al.*, 2016). A febre

reumática ocorre predominantemente, em crianças entre os 5 e os 15 anos de idade, no entanto, embora seja menos frequente, pode surgir em adultos jovens (Webb *et al.*, 2015).

A febre reumática aguda surge duas a três semanas após uma amigdalite e o seu diagnóstico é baseado nos sintomas da febre reumática aguda, segundo os critérios de Jones (Lee *et al.*, 2009; Webb *et al.*, 2015):

Sintomas *major*:

- ✚ Cardite;
- ✚ Artrite;
- ✚ Coreia de Sydenham (movimentos involuntários da face, tronco e membros);
- ✚ Eritema Marginado (desenvolvimento de máculas ou pápulas na face ou nos membros superiores e inferiores);
- ✚ Nódulos subcutâneos.

Sintomas *minor*:

- ✚ Artralgias;
- ✚ Pirexia > 39°C;
- ✚ Bloqueio cardíaco de primeiro grau;
- ✚ Taxa de sedimentação dos eritrócitos elevada;
- ✚ Concentrações da proteína C reativa altas.

Se o doente apresentar pelo menos dois sintomas *major* ou um sintoma *major* e dois *minor*, estamos perante um caso de febre reumática aguda (Lee *et al.*, 2009).

A regurgitação valvular pode persistir a longo prazo e resultar na doença cardíaca reumática, sendo esta o principal motivo da insuficiência cardíaca e que à posteriori pode conduzir à morte. Esta patologia é o resultado da sua identificação tardia e de episódios recorrentes de febre reumática, razão pela qual a doença cardíaca é mais habitual entre os 25 e os 45 anos (Marijon *et al.*, 2012; Remenyi *et al.*, 2016).

Nem todos os serótipos de *S. pyogenes* são responsáveis por esta doença autoimune, sendo os principais os M 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19 e 24 (Cunningham, 2000).

O primeiro passo para impedir esta doença baseia-se na prevenção primária da febre reumática aguda, que vai depender de um correto diagnóstico e tratamento com antibióticos da amigdalite por *S. pyogenes*, que deve ser iniciado o mais precocemente possível, uma vez que a sua persistência é um fator de risco para o desenvolvimento de febre reumática aguda (Carapetis *et al.*, 2005; Remenyi *et al.*, 2013; Carapetis *et al.*, 2016; Karthikeyan and Guilherme, 2018).

Tal como a febre reumática aguda, a glomerulonefrite pós-estreptocócica é uma sequela não supurativa de uma amigdalite por *S. pyogenes*, que ocorre após a sua resolução e um período de latência sem infeção, que varia entre 1 a 8 semanas. Neste período, a resposta imunológica do organismo leva à formação e posterior acumulação de imunocomplexos no glomérulo, o que resulta em síndrome nefrítica, que é caracterizada por sintomas como edema, hipertensão, hematúria, proteinúria e oligúria, embora possa ocorrer de forma assintomática. Afeta maioritariamente crianças dos 5 aos 15 anos de idade, o que não significa que não possa ocorrer em adultos (Kanjanaabuch *et al.*, 2009; Satoskar *et al.*, 2020).

Para além destas sequelas não supurativas, *S. pyogenes* é capaz de provocar sequelas supurativas, em resultado da sua persistência no organismo e posterior disseminação para outras estruturas anatómicas, resultando, por exemplo, em otites e abscessos (Gerber, 2005; Cots *et al.*, 2015).

Tal como na febre reumática aguda, existem certos serótipos responsáveis por glomerulonefrite tais como M 2, 49, 57, 60 e 61 (Cunningham, 2000).

V.2. *Streptococcus* sp. dos Grupos C e G

Foi no fim do século XX, que estes *Streptococcus* β -hemolíticos, foram reconhecidos como relevantes agentes patogénicos, sendo responsáveis por patologias que se assemelham às causadas por *S. pyogenes*, como a amigdalite (Brandt and Spellerberg, 2009).

V.3. *Neisseria gonorrhoeae*

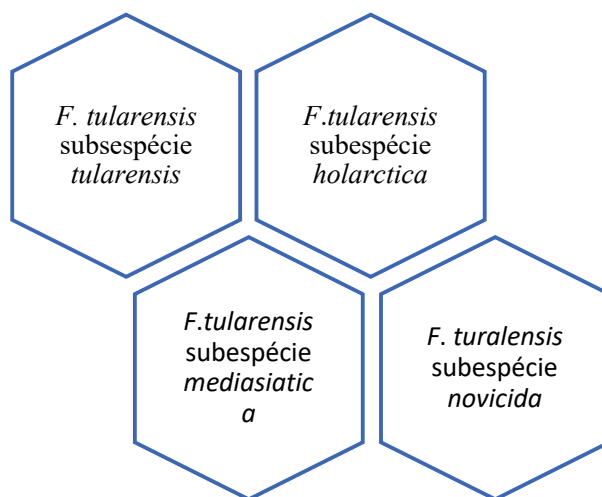
Neisseria gonorrhoeae, um diplococo fastidioso, que pertence à família *Neisseriaceae* e ao género *Neisseria*, é o agente responsável pela gonorreia, uma doença sexualmente transmissível. Uma vez transmitido, este patogénio adere às células do epitélio do trato

urogenital, reto, faringe e conjuntiva através dos pilis, da proteína Opa e a porina PorB, o que permite assim a colonização/infeção (Unemo *et al.*, 2019) (Quillin and Seifert, 2018).

A infecção faríngea por *N. gonorrhoeae* é maioritariamente assintomática, sendo o resultado de relações sexuais oro-genitais (Unemo and Jensen, 2017; Hook and Bernstein, 2019).

V.4. *Francisella tularensis*

F. tularensis é uma bactéria de Gram negativo, intracelular, que apresenta uma morfologia de cocobacilos, sendo o agente patogénico responsável pela tularemia, uma doença zoonótica. Apresenta uma dose infecciosa muito baixa, sendo constituída por 4 subespécies (Kinkead and Allen, 2016; Maurin and Gyuranecz, 2016; Pizarro-Cerda *et al.*, 2016):



Destas quatro subespécies que a caracterizam, a única que provoca tularemia na Europa, é a *F. tularensis* subespécie *holarctica* (Telford and Goethert, 2020).

F. tularensis apresenta uma grande diversidade de reservatórios animais, desde mamíferos a artrópodes, que posteriormente irão infetar o Homem, sendo os casos escassos e esporádicos (Maurin and Gyuranecz, 2016). No caso da tularemia orofaríngea, o contágio surge, pela ingestão de água contaminada e de carne mal cozinhada, manifestando-se como amigdalites, sendo estas acompanhadas muitas vezes por úlceras e linfonodos cervicais aumentados (Kinkead and Allen, 2016)(Pizarro-Cerda *et al.*, 2016).

As bactérias de Gram negativo, tal como *Francicella*, apresentam na sua parede celular uma membrana externa, estrutura que não está presente nas bactérias de Gram positivo, e uma camada de peptidoglicano. Esta membrana externa possui, para além de um folheto interno, um folheto externo contendo lipopolissacarídeos (Silhavy *et al.*, 2010).

Os lipopolissacarídeos são constituídos por lipídeo A, antígeno O e um oligossacarídeo central (Figura 4) e formam uma barreira de proteção contra certas substâncias tóxicas, antibióticos, ácidos biliares (Rowe and Huntley, 2015; Bertani and Ruiz, 2018).

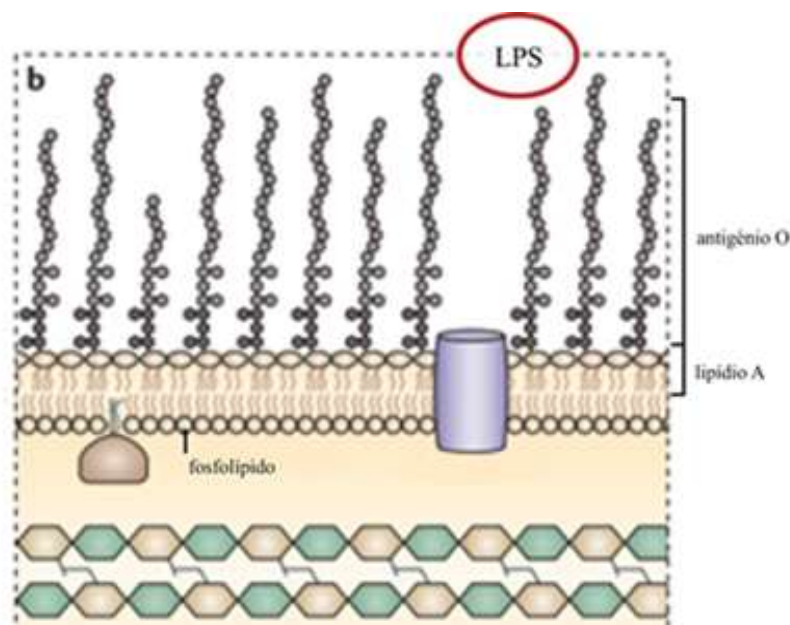


Figura 4- Constituição dos lipopolissacarídeos (Adaptado de Needham and Trent, (2013)).

Os fatores de virulência desta bactéria, são a sua cápsula e os lipopolissacarídeos, devido à estrutura atípica do lipídeo A, comparativamente com as outras bactérias de Gram negativo (Jones *et al.*, 2014; Kinkead and Allen, 2016). Devido a esta estrutura atípica, *F. tularensis* consegue escapar ao sistema imunológico do hospedeiro, uma vez que dificulta o seu reconhecimento pelos TLRs (Needham and Trent, 2013).

V.5. *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*

Treponema pallidum subsp. *pallidum* é o agente responsável pela sífilis, uma doença sexualmente transmissível, cuja transmissão requer por isso, um contacto próximo, nomeadamente sexual. Apresenta uma forma em espiral e uma membrana externa pobre em lipopolissarídeos, mas rica em lipoproteínas. No entanto, estas proteínas, encontram-se abaixo da superfície bacteriana, uma característica que lhe permite escapar facilmente

ao sistema imunológico inato. Este patógeno furtivo, penetra nas mucosas, onde se replica e posteriormente se propaga através da corrente sanguínea pelos órgãos (Radolf *et al.*, 2016; Peeling *et al.*, 2017).





Após um período de incubação de aproximadamente 3 semanas, a sífilis primária manifesta-se pelo aparecimento de uma lesão ulcerativa indolor, designada por cancro duro, que aparece na zona onde houve diretamente contacto com a lesão da pessoa infetada, normalmente a nível genital, podendo esta surgir na cavidade oral (Baughn and Musher, 2005; Hooks, 2017; O'Byrne and MacPherson, 2019). Posteriormente, se a sífilis primária não for tratada, desenvolve-se a sífilis secundária, que ocorre devido à disseminação da bactéria pelo sangue/sistema linfático, podendo causar, embora raramente, amigdalite (Barbee *et al.*, 2015; Hooks, 2017).


V.6. *Corynebacterium diphtheriae*

C. diphtheriae é um cocobacilo responsável pela difteria, uma doença infecciosa que afeta o trato respiratório, que ocorre devido à produção de uma toxina, a toxina diftérica. Consequentemente, ocorre a formação de uma pseudomembrana nas amígdalas, que pode ocasionar obstrução das vias aéreas. Hoje em dia a sua incidência é mais baixa devido à existência de uma vacina trivalente, que protege contra esta infeção (Bisno, 2001; Alcaide and Bisno, 2007; Sharma *et al.*, 2019).

V.7. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O vírus HIV é um retrovírus responsável pela síndrome da imunodeficiência adquirida. Uma vez transmitido, o vírus invade os tecidos, atinge os órgãos linfoides e infeta as células TCD4+. Esta fase de infeção primária, é representada por sintomas inespecíficos, tais como (Kassutto and Rosenberg, 2004; Maartens *et al.*, 2014; Deeks *et al.*, 2015):

-  Amigdalite
-  Pirexia;
-  Odinofagia;
-  Fadiga;
-  Linfadenopatia;
-  Diarreia;
-  *Rash*;

 Mialgias e Artralgias.

Posteriormente há uma queda progressiva das células TCD4+ e conseqüentemente da defesa imunológica. Esta imunodeficiência progressiva origina infecções oportunistas (Deeks *et al.*, 2015).

V.8. Herpes vírus

Pertencentes à família *Herpesviridae*, os herpes vírus são divididos em 3 subfamílias: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* e *Gammapherpesvirinae*. Apresentam um genoma formado por ADN de cadeia dupla e são ubíquos no ser humano. O seu envelope é constituído por uma variedade de glicoproteínas que intervêm na entrada da célula por ligação aos recetores. Estes vírus entram nas células que estão a infetar por dois mecanismos diferentes, que são dependentes do tipo de célula que estão a infetar: ou por fusão direta com a membrana citoplasmática ou por endocitose (Cohen, 2000; Connolly *et al.*, 2011).

V.8.1. Vírus Epstein Barr (EBV)

O vírus Epstein Barr é um herpes vírus pertencente à subfamília *Gammapherpesvirinae* cuja transmissão direta ocorre através da saliva. Uma vez transmitido, o vírus Epstein Barr entra na célula B diretamente ou indiretamente pelas células epiteliais, através da sua principal glicoproteína, gp350, que se liga ao recetor CD21 presente à superfície da célula, iniciando a sua replicação. As células B infetadas seguem posteriormente para a corrente sanguínea onde o vírus é detetado (Cohen, 2000; Luzuriaga and Sullivan, 2010; Odumade *et al.*, 2011).

O vírus pode persistir toda a vida nas células B, após infeção aguda, num estado de latência, ou seja, não infeccioso, podendo sofrer reativações (Odumade *et al.*, 2011).

EBV é responsável por 90% dos casos de mononucleose infecciosa. Esta doença, que inicialmente era conhecida por síndrome de adenite idiopática, manifesta-se com pirexia (>38°), linfadenopatia cervical, fadiga, amigdalite exsudativa, cefaleias, perda de apetite, calafrios, mal-estar e linfocitose, isto é, por linfócitos atípicos aumentados, que correspondem a linfócitos T CD8+ que estão a responder às células infetadas pelo vírus.

Nas crianças manifesta-se de forma assintomática (Odumade *et al.*, 2011; Balfour *et al.*, 2015; Lennon *et al.*, 2015).

Muitas vezes, devido a alguns destes sintomas inespecíficos torna-se difícil distinguir a mononucleose infecciosa de uma amigdalite provocada por outros vírus ou mesmo bacteriana. Numa amigdalite viral sintomas como pirexia, calafrios e mal-estar também são identificados, sendo por isso muito inespecíficos, não dispensando a realização de testes adicionais de diagnóstico. Numa amigdalite bacteriana verifica-se igualmente linfadenopatia cervical, no entanto, esta é comumente limitada à zona cervical anterior superior, enquanto na mononucleose infecciosa é mais limitada à zona anterior e posterior (Lennon *et al.*, 2015).

V.9. Adenovírus

Adenovírus é responsável por inúmeras infeções que envolvem tanto o TRI como o TRS, nomeadamente pela amigdalite aguda, cujos sintomas associados são pirexia, amígdalas exsudativas e adenopatias cervicais, sendo que esta pode estar associada à conjuntivite, sendo neste caso designada por febre faringoconjuntival (Gerber, 2005; Lynch *et al.*, 2011).

VI. Diagnóstico

Muitas vezes os sintomas que caracterizam uma amigdalite viral e uma amigdalite por *S. pyogenes* são muito inespecíficos. Por esta razão, torna-se necessário a realização de testes adicionais que confirmem a presença ou não de *S. pyogenes*, permitindo assim um correto diagnóstico/tratamento, sendo estes indispensáveis nas crianças (Cohen *et al.*, 2015). O diagnóstico não deve ser por si só baseado apenas nos sintomas, salvo na presença de rinorreia, tosse, rouquidão e úlceras orais, uma vez que estes são exclusivos dos vírus, não sendo necessário a realização de testes que confirmem a etiologia (Shulman *et al.*, 2012). Por este motivo, é que o tratamento de uma amigdalite viral é meramente sintomático, recorrendo-se essencialmente a anti-inflamatórios e analgésicos (Gerber, 2005). No entanto, existem certas situações em que se torna necessário realizar testes de diagnóstico nos vírus, como nas pandemias, sendo usadas técnicas como por exemplo, o PCR e testes de deteção de antigénios (Udugama *et al.*, 2020).

Para o diagnóstico de *S. pyogenes* é imprescindível, na ausência dos sintomas acima descritos, a realização de um exame cultural e/ou testes rápidos de deteção de antigénios, que serão detalhados em seguida (Thompson and McMullen, 2020). No entanto, não deve ser descartada a hipótese da amigdalite poder ser causada por outros agentes etiológicos bacterianos, os quais devem ser devidamente identificados.

O primeiro passo do diagnóstico consiste na colheita da amostra clínica, mediante a utilização de uma zaragatoa, que deve ser fricionada nas amígdalas, sem que haja qualquer contacto com as outras áreas da orofaringe, de forma a evitar a contaminação da amostra (Gerber, 2005; Anjos *et al.*, 2014).

Após a recolha da amostra, esta deve ser semeada em meio de cultura contendo sangue de carneiro, sendo posteriormente incubada a uma temperatura de $35\pm 2^\circ$ numa atmosfera aeróbia com CO₂ durante 18h a 48h (Thompson and McMullen, 2020). O principal inconveniente do uso dos meios de cultura como técnicas de diagnóstico, é o tempo que demora até ser obtido um resultado que identifique a bactéria (Group *et al.*, 2012).

Para além da cultura, devem ser realizados outros testes que confirmem, definitivamente, a presença de *S. pyogenes*. Um destes testes é o teste da sensibilidade à bacitracina, a uma concentração de 0,04 unidades, que permite diferenciar *S. pyogenes* de outras estirpes que são igualmente β -hemólíticas, como o *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, do grupo C e G,

também responsável pelas amigdalites. A presença de qualquer halo de inibição, em torno do disco, significa que existe sensibilidade à bacitracina, sendo indicativo da presença de *S. pyogenes*. Pelo contrário, se não existir halo de inibição, não estamos perante uma infecção por *S. pyogenes*, mas sim por outra espécie β -hemolítica, como o *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, que apresenta resistência à bacitracina. Outro teste que pode ser usado é o teste de PYR (pirrolidoniil arilamidase), que é positivo para *S. pyogenes* e negativo para outras espécies β -hemolíticas, como as do grupo C e G (Diez *et al.*, 2007).

No final do século XX, começaram a surgir testes para deteção direta de antígenos de *S. pyogenes* (Gerber and Shulman, 2004). Em contrariedade com o que se verifica num meio de cultura, estes testes permitem obter um resultado rápido, que é indispensável para um diagnóstico e tratamento imediato, cuja principal finalidade é a prevenção de sequelas, mas também reduzir ao máximo o contágio entre as pessoas (Cots *et al.*, 2015). Para além disso, estes testes apresentam elevada especificidade, mas a sua sensibilidade oscila, podendo levar a resultados falsos-negativos, enquanto que a cultura, apresenta uma sensibilidade de 90 a 95% (Richardson, 1999; Bochner *et al.*, 2017; Thompson and McMullen, 2020).

Todos os testes de deteção rápida de antígenos permitem detetar os antígenos presentes na parede celular de *S. pyogenes* (Cohen *et al.*, 2016). São exemplos deste testes, o método de aglutinação em latex, o imunoensaio de fluxo lateral e o imunoensaio óptico (Thompson and McMullen, 2020).

Sempre que algum destes testes dá positivo, deve ser recomendado o tratamento com base em antibióticos, um vez que se confirma uma amigdalite por *S. pyogenes*, devido à sua elevada especificidade. No entanto, por causa das sensibilidades variáveis destes testes, um teste negativo não elimina a hipótese da presença de *S. pyogenes* e, portanto este teste negativo deve ser apoiado por cultura (Gerber *et al.*, 2009; Thompson and McMullen, 2020).

Segundo a norma da DGS, a cultura deve também ser realizada se houver histórico de complicações não supurativas ou hipersensibilidade do tipo I aos β -lactâmicos (DGS, 2012).

Quando houver suspeita de uma amigdalite por *N. gonorrhoeae*, os testes de diagnóstico usados são a cultura e os testes de amplificação de ácidos nucleicos. A microscopia não

deve ser realizada em amostras das amígdalas, devido à sua baixa sensibilidade (Unemo and Shafer, 2014; Unemo and Jensen, 2017; Unemo *et al.*, 2019).

Os meios de cultura usados para a detecção da presença de *N. gonorrhoeae* são, o meio de Thayer-Martin, de Martin Lewis e de New York City, que são meios seletivos que contêm na sua composição antibióticos (Barbera and Serra-Pladevall, 2019). Sempre que possível, deve-se semear em meio de cultura de agar de chocolate, um meio não seletivo, dado que o crescimento de algumas estirpes pode ser impedido devido à presença dos antibióticos no meio de cultura (Diez *et al.*, 2007). As placas devem ser incubadas, a uma temperatura entre 35°C a 37°C com 5% de CO₂ durante 72 horas. Se *N. gonorrhoeae* estiver presente, as colónias são acinzentadas (Meyer and Buder, 2020). Sempre que possível, mal se faça a colheita deve-se proceder à realização da cultura (Diez *et al.*, 2007).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos apresentam a vantagem de serem mais rápidos que os meios de cultura. Os únicos testes de amplificação que permitem detetar amigdalites por *N. gonorrhoeae* são o Aptima Combo 2 e o Xpert CT/NG, aprovados pela FDA apenas no ano 2019 (Unemo *et al.*, 2019). O principal inconveniente destes testes, em comparação com os meios de cultura, é o facto de não permitirem realizar testes de suscetibilidade aos antibióticos (Meyer and Buder, 2020).

A bactéria *Treponema pallidum* subsp. *pallidum* não pode ser semeada em meio de cultura e o método de diagnóstico mais usado na sua detecção são os métodos serológicos. Estes métodos podem ser não treponémicos, em que detetam os anticorpos anticardiolipina das classes IgM e IgG, que são produzidos pelas células hospedeiras em resposta à infeção (Baughn and Musher, 2005; Stamm, 2016). Os resultados destes testes devem ser apoiados pelo teste treponémico, que identificam anticorpos específicos, devido à existência de falsos positivos (Stamm, 2016; Ghanem *et al.*, 2020).

Sempre que uma amostra é recolhida e há suspeita de *F. tularensis* o laboratório, deve ser alertado, devido ao elevado risco de infeção, sendo necessário adotar medidas de segurança (Nigrovic and Wingerter, 2008; Adalja *et al.*, 2015).

Um dos métodos de diagnóstico de *F. tularensis* são os meios de cultura contendo compostos de sulfridil, como o agar de chocolate, agar de cisteína enriquecido com sangue a 9% e agar de extrato de carvão tamponado. Os meios são incubados a 37°C

sendo que, esta bactéria apresenta um crescimento lento. Dada a dificuldade em semear este agente patogénico nos meios de cultura, outros métodos devem ser adotados como o teste PCR e ainda os testes de diagnóstico serológico, como microalutinação e ELISA (Ellis *et al.*, 2002; Hepburn and Simpson, 2008; Maurin and Gyuranecz, 2016).

Na amigdalite por *C. diphtheriae* forma-se uma pseudomembrana nas amígdalas e, portanto uma parte da pseudomembrana deve ser recolhida para poder ser usada como amostra para isolar *C. diphtheriae*. Os meios usados são o agar telurito e meio de Loeffler. Posteriormente devem-se realizar testes que identifiquem a produção da exotoxina, como o teste Elek (Sharma *et al.*, 2019).

VII. Tratamento

O emprego dos antibióticos na terapêutica iniciou-se na primeira metade do século XX, e revolucionou o mundo da medicina, ao reduzir a morbidade e mortalidade de muitas infecções bacterianas, como a tuberculose, cujo agente patogénico é *Mycobacterium tuberculosis* (Andersson and Hughes, 2010; Sass, 2017).

Com o passar dos anos as resistências aos antibióticos têm vindo a aumentar drasticamente, devido ao seu uso excessivo quer na prática clínica, quer na agricultura e pecuária, o que conduz ao insucesso terapêutico, como resultado da escassez de opções de tratamento, caminhando-se para uma era pós-antibiótica (Sass, 2017).

Grande parte das infecções do trato respiratório, como as amigdalites, são causadas por vírus, o que entra em contrariedade, com o facto de que são os antibióticos os medicamentos mais prescritos (Guitor and Wright, 2018). É por isso, de extrema importância fazer um correto diagnóstico, para possibilitar uma terapêutica eficaz.

Ainda hoje, os antibióticos β -lactâmicos são os mais utilizados na clínica, devido às características que apresentam, nomeadamente, ação bactericida, amplo espectro de ação e baixa toxicidade para o Homem (Foster, 2019).

Fazem parte deste grupo as penicilinas, as cefalosporinas, os monobactamos e os carbapenemos. Todos apresentam uma característica que lhes é intrínseca, o anel β -lactâmico (Figura 5), que constitui o centro farmacológico destes antibióticos (Drawz and Bonomo, 2010).

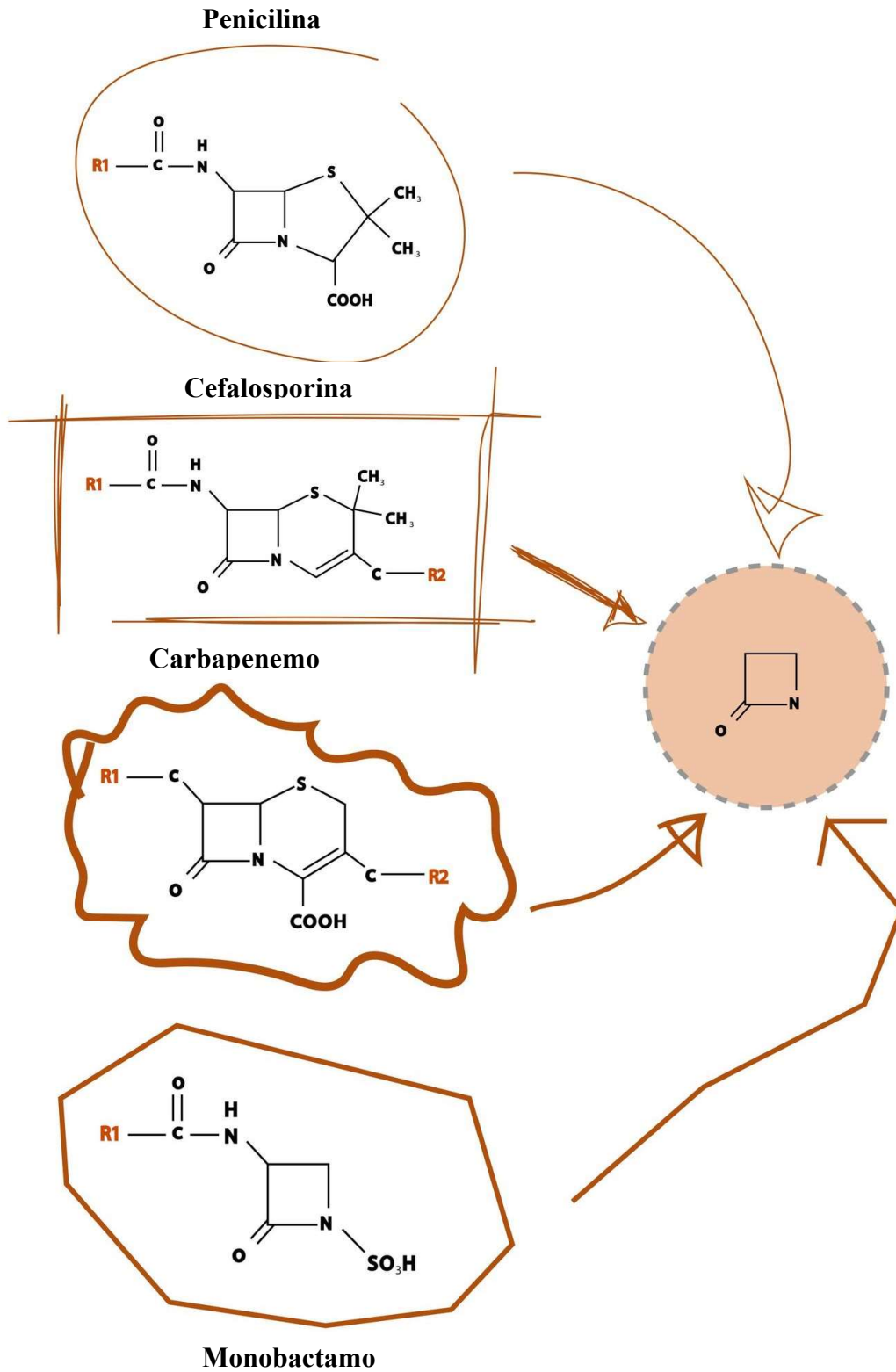


Figura 5- Centro farmacológico dos antibióticos β -lactâmicos (Adaptado de Castells *et al.*, (2019)).

Nas penicilinas este anel encontra-se ligado a um anel tiazolidina, enquanto nas cefalosporinas se encontra ligado a um anel dihidrotiazina. Para além disso, as penicilinas possuem apenas uma cadeia lateral, enquanto as cefalosporinas, possuem duas cadeias laterais, o que lhes permite melhorar o espectro de ação e a farmacocinética da molécula (Zagursky and Pichichero, 2018).

Eles atuam ao nível da parede celular das bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, estrutura responsável pela sua forma e integridade, suportando as diferenças de pressão osmóticas que se verificam no interior e exterior da célula, o que impede a lise bacteriana. Estas características são devidas à presença de uma macromolécula, o peptidoglicano, constituído pelos dissacarídeos NAM (ácido N-acetilmurâmico) e NAG (N-acetilglicosamina), que se encontram unidos por ligações glicosídicas β -1,4 (Cabeen and Jacobs-Wagner, 2005; Wolf and Underhill, 2018).

Para que a síntese do peptidoglicano se realize, durante o crescimento celular, são necessários PBPs, também designadas por transpeptidases, carboxipeptidases e transglicosilases, que participam igualmente na divisão celular (Macheboeuf *et al.*, 2006; Pratt, 2008; Zapun *et al.*, 2008; Brown and Wright, 2016). Os PBPs são diferentes em cada bactéria, podendo estes ser classificados em PBPs de alto peso molecular ou baixo peso molecular, sendo o seu número muito variável entre as bactérias (Sauvage *et al.*, 2008).

Os antibióticos β -lactâmicos acilam o grupo serina que se encontra no centro ativo das transpeptidases, o que inibe a enzima, bem como a formação da ligação peptídica e posteriormente do peptidoglicano, ocasionando a morte da célula bacteriana (Drawz and Bonomo, 2010; Kohanski *et al.*, 2010; Tooke *et al.*, 2019).

O primeiro antibiótico β -lactâmico a surgir na terapêutica foi a penicilina, descoberta por Fleming, em 1929, a partir do fungo *Penicillium notatum* (Tahlan and Jensen, 2013). As penicilinas de primeira geração são a penicilina G e a penicilina V, também designadas por benzilpenicilinas e fenoximetilpenicilinas, respetivamente (Ozcengiz and Demain, 2013).

A sua descoberta proporcionou o tratamento de diversas infeções, que eram essencialmente originadas por bactérias como o *Streptococcus* spp. e *S. aureus*. No entanto, devido ao seu uso contínuo, rapidamente se desenvolveram resistências. Apesar

de ainda hoje serem usadas, nomeadamente no tratamento da amigdalite por *S. pyogenes*, houve a necessidade em desenvolver novas moléculas, não só devido a este fator, mas também pelo facto de apresentarem um pequeno espectro de ação (Srirangan *et al.*, 2013; Jansen *et al.*, 2018).

Foi assim que surgiram as penicilinas semissintéticas, que foram obtidas a partir de 6-APA, através da remoção da cadeia lateral pelas penicilinas amidases. São exemplo destas penicilinas, a amoxicilina e a ampicilina (Ozcengiz and Demain, 2013).

A amoxicilina é utilizada como tratamento de primeira linha na amigdalite aguda, 50mg/kg a cada 24 h ou 25mg/kg de 12 em 12 horas. O tratamento deve ter uma duração de 10 dias (Gerber *et al.*, 2009; Shulman *et al.*, 2012).

A amoxicilina é umas das penicilinas semissintéticas que surgiu, em 1970, e foi obtida através da ampicilina, pela adição de um grupo hidroxilo, o que permitiu aumentar a biodisponibilidade, assim como o seu espetro de ação (Huttner *et al.*, 2020).

A penicilina V é uma alternativa oral à amoxicilina, embora não esteja disponível em Portugal, sendo a dose recomendada em crianças de 250 mg 12 h/12h ou de 8h/8h, e em adolescentes e adultos de 250 mg de 6h/6h ou 500mg 12 h/12h ou de 8h/8 h, durante 10 dias (Gerber *et al.*, 2009; DGS, 2012; Shulman *et al.*, 2012).

Em situações em que se verifica falta de adesão à terapêutica, deve-se optar por outra alternativa, nomeadamente, a penicilina G benzatínica, administrada por via intramuscular. Em doentes que apresentem um peso igual ou inferior a 27 Kg, aconselha-se uma única administração intramuscular de 600.000 UI, enquanto que para doentes com peso superior a 27Kg, deve ser administrada uma dose de 1.200.00 UI deve ser injetada. Apresenta o inconveniente da administração ser dolorosa (Gerber *et al.*, 2009; Shulman *et al.*, 2012).

A penicilina é o antibiótico β -lactâmico responsável por grande parte das reações de hipersensibilidade, que consistem numa reação adversa ao medicamento (Blumenthal *et al.*, 2019; Shenoy *et al.*, 2019). Estas reações de hipersensibilidade, podem ser classificadas em tipo I, II e III, onde intervêm células B, mas também em tipo IV, que consistem em reações retardadas que envolvem células T (Goh *et al.*, 2020).

As penicilinas ligam-se a proteínas plasmáticas, formando o complexo hapteno-proteína, adquirindo propriedades antigénicas. Posteriormente, as células dendríticas, produzidas na medula óssea, ligam-se a estes complexos. Subsequentemente, ocorre a libertação de IgE específica, pelo sistema imunológico, à qual a penicilina se liga e provoca a libertação de mediadores inflamatórios, manifestando-se sintomas como urticária, edema da laringe, hipotensão, arritmias, broncoespasmo e choque anafilático. Esta apresentação é característica de uma reação de hipersensibilidade do tipo I e ocorre normalmente minutos após a exposição (Yates, 2008; Chang *et al.*, 2012; Zagursky and Pichichero, 2018; Castells *et al.*, 2019).

As reações do tipo II, são reações citotóxicas, em que os anticorpos IgG e IgM, produzidos em resposta à formação do complexo, ligam-se às células renais ou eritrócitos, ativam o sistema do complemento, o que ocasiona distúrbios no sangue, como citopenias e manifestações ao nível dos rins, tais como, proteinúria e hematuria (Caimmi *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2012; Pichichero and Zagursky, 2014).

Nas reações do tipo III, os anticorpos IgG ou IgM, ligam-se à penicilina, formando um complexo, que mobiliza o sistema do complemento. Posteriormente, depositam-se nos vasos sanguíneos, causando sintomas como febre, nefrites e vasculites (Caimmi *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2012; Pichichero and Zagursky, 2014).

Por fim, nas reações do tipo IV, também designadas por reações de hipersensibilidade retardada, a libertação de citoquinas conduz à inflamação dos tecidos, levando a dermatites de contacto, síndrome de Stevens-Johnson, embora este último, apresente um mecanismo desconhecido (Caimmi *et al.*, 2011; Chang *et al.*, 2012; Pichichero and Zagursky, 2014).

Os indivíduos que apresentem reações alérgicas à penicilina devem ser tratados com outras alternativas, o que acarreta consequências nomeadamente, o desenvolvimento de resistências e até mesmo, alteração da microbiota comensal (Willing *et al.*, 2011; Shenoy *et al.*, 2019).

Uma das alternativas são as cefalosporinas, que são derivados semissintéticos do fungo *Cephalosporium acremonium*, mas como cerca de 2% dos pacientes que apresentam alergia à penicilina, reagem às cefalosporinas, estas só devem ser utilizadas em pacientes

que apresentem reações de hipersensibilidade que não sejam do tipo I (Gerber *et al.*, 2009; Dickson and Salazar, 2013; Castells *et al.*, 2019).

Assim sendo, na presença desse tipo de reações, são usadas a cefalexina e o cefadroxil, cefalosporinas de primeira geração. A dose terapêutica da cefalexina é de 20 mg/kg de 12h/12h, enquanto do cefadroxil é de 30mg/kg a cada 24 h, durante 10 dias. Podem ainda ser usadas cefalosporinas de segunda geração, nomeadamente cefuroxima-axetil e cefeprozil, 20 a 30 mg/kg/dia e 30mg/kg/dia, respetivamente (Gerber *et al.*, 2009; DGS, 2012; Shulman *et al.*, 2012) (Page, 2004; Dickson and Salazar, 2013).

No caso de doentes com reações de hipersensibilidade do tipo I, podem ser usados macrólidos, como a eritromicina (50mg/kg a cada 24 h) ou a claritromicina (7,5 mg/dia 12 h/12h), durante 10 dias e ainda a azitromicina, numa dose de 12mg/kg por cada 24 h, durante apenas 5 dias. Outra opção é a clindamicina, uma lincosamida, numa dose de 7 mg/Kg de 8h/8h (DGS, 2012; Shulman *et al.*, 2012; Walker *et al.*, 2014).

Para além dos antibióticos, podem ser usados anti-inflamatórios, como o ibuprofeno e analgésicos, como o paracetamol, para o alívio de sintomas como febre e dor (Cots *et al.*, 2015).

O tratamento da amigdalite por *N. gonorrhoeae* é mais complicado de resolver em analogia com outros tipos de gonorreia, como por exemplo a urogenital. O seu tratamento é baseado numa única administração por via intramuscular de ceftriaxona (250 mg) com 1 g de azitromicina *per os* (Mayor *et al.*, 2012).

Na sífilis, cujo agente patogénico é o *T. Pallidum* o tratamento de escolha é a penicilina G benzatínica via intramuscular (2.4 milhões UI), uma vez que, tal como *S. pyogenes*, esta bactéria é sensível a este antibiótico (Golden *et al.*, 2003; Lafond and Lukehart, 2006; Stamm, 2016).

VIII. Resistência aos antibióticos por *S. pyogenes*

O uso impróprio dos antibióticos levou ao principal inconveniente da resistência aos antibióticos, o insucesso do tratamento (Harms *et al.*, 2016).

S. pyogenes é suscetível *in vitro* aos β -lactâmicos, como a penicilina/amoxicilina. Contudo, existem falhas no tratamento com estes antibióticos (Bonofiglio *et al.*, 2018). Um dos motivos que desencadeia esta falha no tratamento é, o facto de as penicilinas terem dificuldade em atravessar as células epiteliais, o que conduz à persistência intracelular de *S. pyogenes* (Brook, 2007). A presença de bactérias anaeróbias produtoras de β -lactamases extracelulares, ao nível da flora comensal da orofaringe é igualmente responsável pelo insucesso terapêutico destes antibióticos (Richardson, 1999; Brook., 2001; Bourbeau, 2003). As enzimas β -lactamases, atuam ao nível do anel β -lactâmico, por hidrólise da ligação amida, o que conduz à abertura do anel e posterior inativação das penicilinas (Wilke *et al.*, 2005; Bonofiglio *et al.*, 2018; Douafer *et al.*, 2019). De notar que, até hoje, nenhuma β -lactamase foi identificada em *Streptococcus pyogenes* (Bush and Bradford, 2020).

S. pyogenes apresenta resistência aos macrólidos devido ao aparecimento do gene *mef*, que codifica a expressão de bombas de efluxo (proteínas membranares), que expulsam os macrólidos para o exterior da célula, impedindo que exerçam a sua atividade, isto é, a inibição da síntese proteica, uma vez que a concentração celular do antibiótico não é suficiente (Mingoia *et al.*, 2014; Silva-Costa *et al.*, 2015; Laws *et al.*, 2019). O gene *erm* codifica metilases, que alteram o local alvo dos macrólidos, nos ribossomas, não exercendo por isso o seu mecanismo de ação (Silva-Costa *et al.*, 2015).

As resistências têm vindo a aumentar ao longo dos anos em todo o mundo. Para controlar esta situação é necessário elaborar estratégias que permitam ultrapassar este problema, como a produção de novos antibióticos, como os que têm e foram desenvolvidos através da associação de inibidores de β -lactamases com antibióticos β -lactâmicos (Crofts *et al.*, 2017; Tyers and Wright, 2019; Gonzalez-Bello *et al.*, 2020).

IX. Conclusão

A amigdalite é provocada por uma variedade de agentes etiológicos, sendo maioritariamente vírica, embora possa ser bacteriana.

Na ausência de sintomas virais devem ser realizados testes de diagnóstico de forma a identificar o agente bacteriano mais frequentemente responsável pela amigdalite. Um correto diagnóstico é imprescindível para um tratamento eficaz.

Numa amigdalite por *Streptococcus pyogenes*, o principal objetivo do correto diagnóstico e tratamento, para além de resolver a infeção, é diminuir o risco de complicações, como a febre reumática aguda e glomerulonefrite pós-estreptocócica.

No entanto, a hipótese de uma amigdalite ser causada por outros agentes etiológicos mais raros, não deve ser descartada, de forma a permitir a terapêutica mais eficaz.

Grande parte dos doentes recebem tratamento com antibióticos sem sequer ser necessário. Tudo isto tem consequências, não só pelos efeitos adversos que pode acarretar, mas principalmente pelas resistências aos antibióticos. Hoje em dia, as resistências são um grande problema a nível mundial que conduz ao insucesso terapêutico. É por isso, cada vez maior a necessidade de desenvolver novas opções terapêuticas.

X. Bibliografia

Aalbers, J., O'Brien, K. K., Chan, W. S., *et al.* (2011). Predicting streptococcal pharyngitis in adults in primary care: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs and validation of the Centor score. *BMC Med* 9, pp. 67.

Adalja, A. A., Toner, E. and Inglesby, T. V. (2015). Clinical management of potential bioterrorism-related conditions. *N Engl J Med* 372(10), pp. 954-62.

Alcaide, M. L. and Bisno, A. L. (2007). Pharyngitis and epiglottitis. *Infect Dis Clin North Am* 21(2), pp. 449-69, vii.

Andersson, D. I. and Hughes, D. (2010). Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol* 8(4), pp. 260-71.

Anjos, L. M., Marcondes, M. B., Lima, M. F., *et al.* (2014). Streptococcal acute pharyngitis. *Rev Soc Bras Med Trop* 47(4), pp. 409-13.

Balfour, H. H., Jr., Dunmire, S. K. and Hogquist, K. A. (2015). Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunology* 4(2), pp. e33.

Ball, P., Baquero, F., Cars, O., *et al.* (2002). Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 49(1), pp. 31-40.

Barbee, L. A., Centor, R. M., Goldberger, Z. D., *et al.* (2015). Clinical problem-solving. A history lesson. *N Engl J Med* 372(14), pp. 1360-4.

Barbera, M. J. and Serra-Pladevall, J. (2019). Gonococcal infection: An unresolved problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 37(7), pp. 458-466.

Barnett, T. C., Cole, J. N., Rivera-Hernandez, T., *et al.* (2015). Streptococcal toxins: role in pathogenesis and disease. *Cell Microbiol* 17(12), pp. 1721-41.

Baughn, R. E. and Musher, D. M. (2005). Secondary syphilitic lesions. *Clin Microbiol Rev* 18(1), pp. 205-16.

Baumler, A. J. and Sperandio, V. (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 535(7610), pp. 85-93.

- Belkaid, Y. and Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 157(1), pp. 121-41.
- Bertani, B. and Ruiz, N. (2018). Function and Biogenesis of Lipopolysaccharides. *EcoSal Plus* 8(1), pp.
- Bisno, A. L. (2001). Acute pharyngitis. *N Engl J Med* 344(3), pp. 205-11.
- Bisno, A. L., Brito, M. O., and Collins, C. M. (2003). Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 3(4), pp. 191-200.
- Blumenthal, K. G., Peter, J. G., Trubiano, J. A. et al. (2019). Antibiotic allergy. *Lancet* 393(10167), pp. 183-198.
- Bochner, R. E., Gangar, M. and Belamarich, P. F. (2017). A Clinical Approach to Tonsillitis, Tonsillar Hypertrophy, and Peritonsillar and Retropharyngeal Abscesses. *Pediatr Rev* 38(2), pp. 81-92.
- Bonofiglio, L., Galletti, P., Garcia Gabarrot, G., et al. (2018). Susceptibility to beta-lactams in beta-hemolytic streptococci. *Rev Argent Microbiol* 50(4), pp. 431-435.
- Brandt, C. M. and Spellerberg, B. (2009). Human infections due to *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*. *Clin Infect Dis* 49(5), pp. 766-72.
- Brook, I. (2001). The role of beta-lactamase producing bacteria and bacterial interference in streptococcal tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 17(6), pp. 439-442.
- Brook, I. (2007). Overcoming penicillin failures in the treatment of Group A streptococcal pharyngo-tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 71(10), pp. 1501-8.
- Brown, E. D. and Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature* 529(7586), pp. 336-43.
- Brown, E. M., Sadarangani, M. and Finlay, B. B. (2013). The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nat Immunol* 14(7), pp. 660-7.
- Budden, K. F., Shukla, S. D., Rehman, S. F., et al (2019). Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. *Lancet Respir Med* 7(10), pp. 907-920.

- Buffie, C. G. and Pamer, E. G. (2013). Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nat Rev Immunol* 13(11), pp. 790-801.
- Burgueno, J. F. and Abreu, M. T. (2020). Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 17(5), pp. 263-278.
- Bush, K. and Bradford, P. A. (2020). Epidemiology of beta-Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev* 33(2), pp.
- Cabeen, M. T. and Jacobs-Wagner, C. (2005). Bacterial cell shape. *Nat Rev Microbiol* 3(8), pp. 601-10.
- Cao, X. (2016). Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol* 16(1), pp. 35-50.
- Carapetis, J. R., Beaton, A., Cunningham, M. W., *et al.* (2016). Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers* 2, pp. 15084.
- Carapetis, J. R., McDonald, M., and Wilson, N. J. (2005). Acute rheumatic fever. *Lancet* 366(9480), pp. 155-168.
- Castells, M., Khan, D. A. and Phillips, E. J. (2019). Penicillin Allergy. *N Engl J Med* 381(24), pp. 2338-2351.
- Chang, C., Mahmood, M. M., Teuber, S. S., *et al.* (2012). Overview of penicillin allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 43(1-2), pp. 84-97.
- Chu, H. and Mazmanian, S. K. (2013). Innate immune recognition of the microbiota promotes host-microbial symbiosis. *Nat Immunol* 14(7), pp. 668-75.
- Cohen, J. F., Bertille, N., Cohen, R., *et al.* (2016). Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 7, pp. CD010502.
- Cohen, J. F., Cohen, R., Levy, C., *et al.* (2015). Selective testing strategies for diagnosing group A streptococcal infection in children with pharyngitis: a systematic review and prospective multicentre external validation study. *CMAJ* 187(1), pp. 23-32.
- Cohen, J. I. (2000). Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 343(7), pp. 481-92.

- Caimmi, S., Caimmi, D., Lombardi, E., *et al.* (2011). Antibiotic allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(3), pp. 47-53.
- Cole, J. N., Barnett, T. C., Nizet, V., *et al.* (2011). Molecular insight into invasive group A streptococcal disease. *Nat Rev Microbiol* 9(10), pp. 724-36.
- Commons, R. J., Smeesters, P. R., Proft, T., *et al.* (2014). Streptococcal superantigens: categorization and clinical associations. *Trends Mol Med* 20(1), pp. 48-62.
- Connolly, S. A., Jackson, J. O., Jardetzky, T. S., *et al.* (2011). Fusing structure and function: a structural view of the herpesvirus entry machinery. *Nat Rev Microbiol* 9(5), pp. 369-81.
- Cots, J. M., Alos, J. I., Barcena, M., *et al.* (2015). Recommendations for management of acute pharyngitis in adults. *Acta Otorrinolaringol Esp* 66(3), pp. 159-70.
- Crofts, T. S., Gasparrini, A. J. and Dantas, G. (2017). Next-generation approaches to understand and combat the antibiotic resistome. *Nat Rev Microbiol* 15(7), pp. 422-434.
- Cunningham, M. W. (2000). Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clin Microbiol Rev* 13(3), pp. 470-511.
- De Steenhuijsen Piters, W. A. A., Sanders, E. A. M., and Bogaert, D. (2015). The role of the local microbial ecosystem in respiratory health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370(1675).
- de Steenhuijsen Piters, W. A. A., Binkowska, J. and Bogaert, D. (2020). Early Life Microbiota and Respiratory Tract Infections. *Cell Host Microbe* 28(2), pp. 223-232.
- Deeks, S. G., Overbaugh, J., Phillips, A., *et al.* (2015). HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* 1, pp. 15035.
- DGS (2012). Diagnóstico e Tratamento da amigdalite aguda. [Em linha]. Disponível em <<https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202012-de-26122012-png.aspx>>

- Dickson, S. D. and Salazar, K. C. (2013). Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 45(1), pp. 131-42.
- Diez, O., Batista, N., Bordes, A., *et al.* (2007). [Microbiological diagnosis of upper respiratory tract infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 25(6), pp. 387-93.
- Douafer, H., Andrieu, V., Phanstiel, O. t., *et al.* (2019). Antibiotic Adjuvants: Make Antibiotics Great Again! *J Med Chem* 62(19), pp. 8665-8681.
- Drawz, S. M. and Bonomo, R. A. (2010). Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev* 23(1), pp. 160-201.
- Ducarmon, Q. R., Zwitter, R. D., Hornung, B. V. H., *et al.* (2019). Gut Microbiota and Colonization Resistance against Bacterial Enteric Infection. *Microbiol Mol Biol Rev* 83(3), pp.
- Egert, M., Simmering, R. and Riedel, C. U. (2017). The Association of the Skin Microbiota With Health, Immunity, and Disease. *Clin Pharmacol Ther* 102(1), pp. 62-69.
- Eiros, J. M., Ortiz de Lejarazu, R., Tenorio, A., *et al.* (2009). [Microbiological diagnosis of viral respiratory infections]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27(3), pp. 168-77.
- Ellis, J., Oyston, P. C. F., Green, M., *et al.* (2002). Tularemia. *Clin Microbiol Rv* 15(4), pp. 631-646.
- Fendrick, A. M., Saint, S., Brook, I., *et al.* (2001). Diagnosis and treatment of upper respiratory tract infections in the primary care setting. *Clin Ther* 23(10), pp. 1683-1706.
- Foster, T. J. (2019). Can beta-Lactam Antibiotics Be Resurrected to Combat MRSA? *Trends Microbiol* 27(1), pp. 26-38.
- Fraser, J. D. and Proft, T. (2008). The bacterial superantigen and superantigen-like proteins. *Immunol Rev* 225, pp. 226-43.

Frost, H. R., Sanderson-Smith, M., Walker, M., *et al.* (2018). Group A streptococcal M-like proteins: From pathogenesis to vaccine potential. *FEMS Microbiol Rev* 42(2), pp. 193-204.

Gaffen, S. L. and Moutsopoulos, N. M. (2020). Regulation of host-microbe interactions at oral mucosal barriers by type 17 immunity. *Sci Immunol* 5(43), pp.

Garcia-Bayona, L. and Comstock, L. E. (2018). Bacterial antagonism in host-associated microbial communities. *Science* 361(6408), pp.

Gerber, M. A. (2005). Diagnosis and treatment of pharyngitis in children. *Pediatr Clin North Am* 52(3), pp. 729-47, vi.

Gerber, M. A., Baltimore, R. S., Eaton, C. B., *et al.* (2009). Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 119(11), pp. 1541-51.

Gerber, M. A. and Shulman, S. T. (2004). Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 17(3), pp. 571-80, table of contents.

Ghanem, K. G., Ram, S. and Rice, P. A. (2020). The Modern Epidemic of Syphilis. *N Engl J Med* 382(9), pp. 845-854.

Ghosh, P. (2018). Variation, Indispensability, and Masking in the M protein. *Trends Microbiol* 26(2), pp. 132-144.

Goh, S. J. R., Tuomisto, J. E. E., Purcell, A. W., *et al.* (2020). The complexity of T cell-mediated penicillin hypersensitivity reactions. *Allergy*, pp.

Golden, M. R., Marra, C. M. and Holmes, K. K. (2003). Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA* 290(11), pp. 1510-4.

- Gonzalez-Bello, C., Rodriguez, D., Pernas, M., *et al.* (2020). beta-Lactamase Inhibitors To Restore the Efficacy of Antibiotics against Superbugs. *J Med Chem* 63(5), pp. 1859-1881.
- Group, E. S. T. G., Pelucchi, C., Grigoryan, L., *et al.* (2012). Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect* 18 Suppl 1, pp. 1-28.
- Guitor, A. K. and Wright, G. D. (2018). Antimicrobial Resistance and Respiratory Infections. *Chest* 154(5), pp. 1202-1212.
- Hakansson, A. P., Orihuela, C. J. and Bogaert, D. (2018). Bacterial-Host Interactions: Physiology and Pathophysiology of Respiratory Infection. *Physiol Rev* 98(2), pp. 781-811.
- Harms, A., Maisonneuve, E. and Gerdes, K. (2016). Mechanisms of bacterial persistence during stress and antibiotic exposure. *Science* 354(6318), pp.
- Hepburn, M. J. and Simpson, A. J. (2008). Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6(2), pp. 231-40.
- Hetz, C., Zhang, K. and Kaufman, R. J. (2020). Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol* 21(8), pp. 421-438.
- Hook, E. M. (2017). Syphilis. *Lancet* 389(10078), pp. 1550-1557.
- Hook, E. W., and Bernstein, K. (2019). Kissing, saliva exchange, and transmission of *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet Infect Dis* 19(10), pp. 1-3.
- Huttner, A., Bielicki, J., Clements, M. N., *et al.* (2020). Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect* 26(7), pp. 871-879.
- Iurlaro, R. and Munoz-Pinedo, C. (2016). Cell death induced by endoplasmic reticulum stress. *FEBS J* 283(14), pp. 2640-52.
- Jansen, K. U., Knirsch, C. and Anderson, A. S. (2018). The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nat Med* 24(1), pp. 10-19.

- Johansson, M. E. and Hansson, G. C. (2016). Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol* 16(10), pp. 639-49.
- Jones, B. D., Faron, M., Rasmussen, J. A., *et al.* (2014). Uncovering the components of the *Francisella tularensis* virulence stealth strategy. *Front Cell Infect Microbiol* 4, pp. 32.
- Juturu, V. and Wu, J. C. (2018). Microbial production of bacteriocins: Latest research development and applications. *Biotechnol Adv* 36(8), pp. 2187-2200.
- Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., *et al.* (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol* 14(7), pp. 685-90.
- Kanjanabuch, T., Kittikowit, W. and Eiam-Ong, S. (2009). An update on acute postinfectious glomerulonephritis worldwide. *Nat Rev Nephrol* 5(5), pp. 259-69.
- Karthikeyan, G., and Guilherme, L., (2018). Acute rheumatic fever. *Lancet* 392(10142), pp. 161-174.
- Kassutto, S. and Rosenberg, E. S. (2004). Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 38(10), pp. 1447-53.
- Kim, S., Covington, A. and Pamer, E. G. (2017). The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev* 279(1), pp. 90-105.
- Kim, S., Shah, S. B., Graney, P. L., *et al.* (2019). Multiscale engineering of immune cells and lymphoid organs. *Nat Rev Mater* 4(6), pp. 355-378.
- Kinkead, L. C. and Allen, L. A. (2016). Multifaceted effects of *Francisella tularensis* on human neutrophil function and lifespan. *Immunol Rev* 273(1), pp. 266-81.
- Kohanski, M. A., Dwyer, D. J. and Collins, J. J. (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol* 8(6), pp. 423-35.
- Kolaczowska, E. and Kubes, P. (2013). Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol* 13(3), pp. 159-75.
- Kumpitsch, C., Koskinen, K., Schopf, V., *et al.* (2019). The microbiome of the upper respiratory tract in health and disease. *BMC Biol* 17(1), pp. 87.

- Lafond, R. E. and Lukehart, S. A. (2006). Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19(1), pp. 29-49.
- Lappin, E., and Ferguson, A. J. (2009). Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis* 9(5), pp. 281-290.
- Laws, M., Shaaban, A. and Rahman, K. M. (2019). Antibiotic resistance breakers: current approaches and future directions. *FEMS Microbiol Rev* 43(5), pp. 490-516.
- Lee, J. L., Naguwa, S. M., Cheema, G. S., *et al.* (2009). Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun Rev* 9(2), pp. 117-23.
- Lennon, P., Crotty, M. and Fenton, J. E. (2015). Infectious mononucleosis. *BMJ* 350, pp. h1825.
- Leshem, A., Liwinski, T. and Elinav, E. (2020). Immune-Microbiota Interplay and Colonization Resistance in Infection. *Mol Cell* 78(4), pp. 597-613.
- Libertucci, J. and Young, V. B. (2019). The role of the microbiota in infectious diseases. *Nat Microbiol* 4(1), pp. 35-45.
- Linch, J. P., Fishbein, M. and Echavarria, M. (2011). Adenovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 32(4), pp. 494-511.
- Luzuriaga, K. and Sullivan, J. L. (2010). Infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 362(21), pp. 1993-2000.
- Maartens, G., Celum, C., and Lewin, S. R. (2014). HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 384(9939), pp. 258-271.
- Macheboeuf, P., Contreras-Martel, C., Job, V., *et al.* (2006). Penicillin binding proteins: key players in bacterial cell cycle and drug resistance processes. *FEMS Microbiol Rev* 30(5), pp. 673-91.
- Man, W. H., de Steenhuijsen Piters, W. A. and Bogaert, D. (2017). The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 15(5), pp. 259-270.

Marijon, E., Mirabel, M., Celermajel, D. S., et al. (2012). Rheumatic heart disease. *Lancet* 389(9819), pp. 953-964.

Maurin, M., and Gyuranecz, M. (2016). Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 16(1), pp- 113-124.

Mayor, M. T., Roett, M. A., and Uduhiri, K. A. (2012). Diagnosis and management of gonococcal infections. *Am Fam Physician* 86(10), pp. 931-938.

Medzhitov, R. (2007). Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 449(7164), pp. 819-26.

Metzgar, D. and Zampolli, A. (2011). The M protein of group A Streptococcus is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker. *Virulence* 2(5), pp. 402-12.

Meyer, T. and Buder, S. (2020). The Laboratory Diagnosis of Neisseria gonorrhoeae: Current Testing and Future Demands. *Pathogens* 9(2), pp.

Mingoia, M., Morici, E., Brenciani, A., et al. (2014). Genetic basis of the association of resistance genes mef(I) (macrolides) and catQ (chloramphenicol) in streptococci. *Front Microbiol* 5, pp. 747.

Mitchell, T. J. (2003). The pathogenesis of streptococcal infections: from tooth decay to meningitis. *Nat Rev Microbiol* 1(3), pp. 219-30.

Needham, B. D. and Trent, M. S. (2013). Fortifying the barrier: the impact of lipid A remodelling on bacterial pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 11(7), pp. 467-81.

Netea, M. G., Schlitzer, A., Placek, K., et al. (2019). Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe* 25(1), pp. 13-26.

Nigrovic, L. E. and Wingerter, S. L. (2008). Tularemia. *Infect Dis Clin North Am* 22(3), pp. 489-504, ix.

Nokso-Koivisto, J., Hovi, T. and Pitkaranta, A. (2006). Viral upper respiratory tract infections in young children with emphasis on acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70(8), pp. 1333-42.

O'Byrne, P. and MacPherson, P. (2019). Syphilis. *BMJ* 365, pp. 14159.

Odumade, O. A., Hogquist, K. A. and Balfour, H. H., Jr. (2011). Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 24(1), pp. 193-209.

Olive, A. J. and Sasseti, C. M. (2016). Metabolic crosstalk between host and pathogen: sensing, adapting and competing. *Nat Rev Microbiol* 14(4), pp. 221-34.

Onderdonk, A. B., Delaney, M. L. and Fichorova, R. N. (2016). The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 29(2), pp. 223-38.

Ozcengiz, G. and Demain, A. L. (2013). Recent advances in the biosynthesis of penicillins, cephalosporins and clavams and its regulation. *Biotechnol Adv* 31(2), pp. 287-311.

Page, M. G. (2004). Cephalosporins in clinical development. *Expert Opin Investig Drugs* 13(8), pp. 973-85.

Peeling, R. W., Mabey, D., Kamb, M. L., *et al.* (2017). Syphilis. *Nat Rev Dis Primers* 3, pp. 17073.

Perez-Lopez, A., Behnsen, J., Nuccio, S. P., *et al.* (2016). Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 16(3), pp. 135-48.

Pichichero, M. E. and Zagursky, R. (2014). Penicillin and cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 112(5), pp. 404-12.

Pickard, J. M., Zeng, M. Y., Caruso, R., *et al.* (2017). Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and inflammatory disease. *Immunol Rev* 279(1), pp. 70-89.

Pizarro-Cerda, J., Charbit, A., Enninga, J., *et al.* (2016). Manipulation of host membranes by the bacterial pathogens *Listeria*, *Francisella*, *Shigella* and *Yersinia*. *Semin Cell Dev Biol* 60, pp. 155-167.

Pratt, R. F. (2008). Substrate specificity of bacterial DD-peptidases (penicillin-binding proteins). *Cell Mol Life Sci* 65(14), pp. 2138-55.

Prellner, K. (1995). Clinical aspects on antibiotic resistance: upper respiratory tract infections. *Microb Drug Resist* 1(2), pp. 143-147.

Quillin, S. J. and Seifert, H. S. (2018). *Neisseria gonorrhoeae* host adaptation and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 16(4), pp. 226-240.

Radolf, J. D., Deka, R. K., Anand, A., *et al.* (2016). *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete: making a living as a stealth pathogen. *Nat Rev Microbiol* 14(12), pp. 744-759.

Remenyi, B., Carapetis, J., Wyber, R., *et al.* (2013). Position statement of the World Heart Federation on the prevention and control of rheumatic heart disease. *Nat Rev Cardiol* 10(5), pp. 284-92.

Remenyi, B., Elguindy, A., Jr, S. C. S., *et al.* (2016). Valvular aspects of rheumatic heart disease. *Lancet* 387(10025), pp. 1335-1346.

Reynolds, L. A. and Finlay, B. B. (2017). Early life factors that affect allergy development. *Nat Rev Immunol* 17(8), pp. 518-528.

Richardson, M. A. (1999). Sore throat, tonsillitis, and adenoiditis. *Med Clin North Am* 83(1), pp. 75-83.

Rooks, M. G. and Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol* 16(6), pp. 341-52.

Round, J. L. and Palm, N. W. (2018). Causal effects of the microbiota on immune-mediated diseases. *Sci Immunol* 3(20), pp.

Rowe, H. M. and Huntley, J. F. (2015). From the Outside-In: The *Francisella tularensis* Envelope and Virulence. *Front Cell Infect Microbiol* 5, pp. 94.

Rudel, T., Kepp, O. and Kozjak-Pavlovic, V. (2010). Interactions between bacterial pathogens and mitochondrial cell death pathways. *Nat Rev Microbiol* 8(10), pp. 693-705.

Sass, P. (2017). Antibiotics: Precious Goods in Changing Times. *Methods Mol Biol* 1520, pp. 3-22.

Satoskar, A. A., Parikh, S. V. and Nadasdy, T. (2020). Epidemiology, pathogenesis, treatment and outcomes of infection-associated glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 16(1), pp. 32-50.

Sauvage, E., Kerff, F., Terrak, M., *et al.* (2008). The penicillin-binding proteins: structure and role in peptidoglycan biosynthesis. *FEMS Microbiol Rev* 32(2), pp. 234-58.

Sharma, N. C., Efstratiou, A., Mokrousov, I., *et al.* (2019). Diphtheria. *Nat Rev Dis Primers* 5(1), pp. 81.

Shenoy, E. S., Macy, E., Rowe, T., *et al.* (2019). Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA* 321(2), pp. 188-199.

Shulman, S. T., Bisno, A. L., Clegg, H. W., *et al.* (2012). 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* 55(10), pp. 1279-82.

Silhavy, T. J., Kahne, D. and Walker, S. (2010). The bacterial cell envelope. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2(5), pp. a000414.

Silva-Costa, C., Friaes, A., Ramirez, M., *et al.* (2015). Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: prevalence and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther* 13(5), pp. 615-28.

Smeesters, P. R., McMillan, D. J. and Sriprakash, K. S. (2010). The streptococcal M protein: a highly versatile molecule. *Trends Microbiol* 18(6), pp. 275-82.

Spaulding, A. R., Salgado-Pabon, W., Kohler, P. L., *et al.* (2013). Staphylococcal and streptococcal superantigen exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 26(3), pp. 422-47.

- Srirangan, K., Orr, V., Akawi, L., *et al.* (2013). Biotechnological advances on penicillin G acylase: pharmaceutical implications, unique expression mechanism and production strategies. *Biotechnol Adv* 31(8), pp. 1319-32.
- Stamm, L. V. (2016). Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb Cell* 3(9), pp. 363-370.
- Tahlan, K. and Jensen, S. E. (2013). Origins of the beta-lactam rings in natural products. *J Antibiot (Tokyo)* 66(7), pp. 401-10.
- Tamburini, S., Shen, N., Wu, H. C., *et al.* (2016). The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nat Med* 22(7), pp. 713-22.
- Tart, A. H., Walker, M. J. and Musser, J. M. (2007). New understanding of the group A Streptococcus pathogenesis cycle. *Trends Microbiol* 15(7), pp. 318-25.
- Telford, S. R., 3rd and Goethert, H. K. (2020). Ecology of Francisella tularensis. *Annu Rev Entomol* 65, pp. 351-372.
- Thompson, T. Z. and McMullen, A. R. (2020). Group A Streptococcus Testing in Pediatrics: the Move to Point-of-Care Molecular Testing. *J Clin Microbiol* 58(6), pp.
- Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., *et al.* (2019). β -Lactamases and β -Lactamases inhibitors in the 21st century. *J Mol Biol* 431(18), pp. 3472-3500.
- Tyers, M. and Wright, G. D. (2019). Drug combinations: a strategy to extend the life of antibiotics in the 21st century. *Nat Rev Microbiol* 17(3), pp. 141-155.
- Udugama, B., Kadhiresan, P., Kozlowski, H. N., *et al.* (2020). Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* 14(4), pp. 3822-3835.
- Unemo, M. and Jensen, J. S. (2017). Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and Mycoplasma genitalium. *Nat Rev Urol* 14(3), pp. 139-152.
- Unemo, M., Seifert, H. S., Hook, E. W., 3rd, *et al.* (2019). Gonorrhoea. *Nat Rev Dis Primers* 5(1), pp. 79.
- Unemo, M. and Shafer, W. M. (2014). Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev* 27(3), pp. 587-613.

- Walker, M. J., Barnett, T. C., McArthur, J. D., *et al.* (2014). Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus. *Clin Microbiol Rev* 27(2), pp. 264-301.
- Webb, R. H., Grant, C. and Harnden, A. (2015). Acute rheumatic fever. *BMJ* 351, pp. h3443.
- Wessels, M. R. (2011). Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med* 364(7), pp. 648-55.
- Wilke, M. S., Lovering, A. L. and Strynadka, N. C. (2005). Beta-lactam antibiotic resistance: a current structural perspective. *Curr Opin Microbiol* 8(5), pp. 525-33.
- Wilkening, R. V. and Federle, M. J. (2017). Evolutionary Constraints Shaping Streptococcus pyogenes-Host Interactions. *Trends Microbiol* 25(7), pp. 562-572.
- Willing, B. P., Russell, S. L. and Finlay, B. B. (2011). Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol* 9(4), pp. 233-43.
- Wolf, A. J. and Underhill, D. M. (2018). Peptidoglycan recognition by the innate immune system. *Nat Rev Immunol* 18(4), pp. 243-254.
- Yaghi, A. and Dolovich, M. B. (2016). Airway Epithelial Cell Cilia and Obstructive Lung Disease. *Cells* 5(4), pp.
- Yates, A. B. (2008). Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 121(7), pp. 572-6.
- Zagursky, R. J. and Pichichero, M. E. (2018). Cross-reactivity in beta-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6(1), pp. 72-81 e1.
- Zapun, A., Contreras-Martel, C. and Vernet, T. (2008). Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev* 32(2), pp. 361-85.
- Zumbla, A., Al-Tawfiq, J. A., Enne, V. I. *et al* (2014). Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis* 14(11), pp. 1123-1135.