Brazilian Journal of
OTORHINOLARYNGOLOGY
www.bjorl.org.br

ARTIGO ORIGINAL

Evaluation of cytokines produced by β-hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis☆,☆☆

Sydney Correia Leão[a,*], Ivanna Oliveira Leal[b], Hertaline Menezes do Nascimento Rocha[b], Tania Maria de Andrade Rodrigues[b]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Programa de Pós-graduação em Biologia (PROBP-UFS), Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil*

Recebido em 23 de abril de 2014; aceito em 24 de agosto de 2014

KEYWORDS
Pharyngitis;
Cytokines;
Streptococcus

Abstract
Introduction: The most common pathogen in bacterial pharyngotonsillitis is group A β-hemolytic streptococcus, although groups B, C, F, and G have also been associated with pharyngotonsillitis.
Objective: To assess the levels of the cytokines TNF-α, IL-6, IL-4, and IL-10 in bacterial pharyngotonsillitis caused by group A and non-A (groups B, C, F and G) β-hemolytic streptococcus.
Methods: The study was conducted at a pediatric emergency care unit. The sample comprised children (5-9 years old) with acute bacterial pharyngotonsillitis diagnosed between December of 2011 and May of 2012. The research involved collection of blood samples from the patients, enzyme-linked immunosorbent assay detection of TNF-α, IL-6, IL-4, and IL-10, and collection of two oropharyngeal swabs for bacterial isolation. Additionally, the medical history of the study participants was also collected.
Results: In the studied group (mean age: 5.93 years), higher pharyngotonsillitis incidence was observed in the female gender (64.76%). Higher incidence of tonsillar exudates was observed with groups A and C. No statistically significant differences in cytokine levels were observed among groups. However, the group A and the control group showed a difference in the IL-6 level ($p = 0.0016$).
Conclusions: The groups A and C groups showed higher cytokine levels than the groups B and control groups, suggesting similar immunological patterns.
© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.05.003
☆Como citar este artigo: Leão SC, Leal IO, Rocha HMN, Rodrigues TMA. Evaluation of cytokines produced by β-hemolytic streptococcus in acute pharyngotonsillitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:402-7.
☆☆Instituição: Grupo de Anatomia Molecular, Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil.
* Autor para correspondência.
E-mail: sydneyleao@hotmail.com (S.C. Leão).

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

PALAVRAS-CHAVE
Faringite;
Citosinas;
Streptococcus

Avaliação das citosinas produzidas por estreptococos β-hemolíticos em faringotonsilites agudas

Resumo
Introdução: O patógeno mais comumente associado à faringotonsilite bacteriana é o estreptococo β-hemolítico do grupo A, a despeito dos grupos B, C, F e G terem também sido associados com a faringotonsilite.
Objetivo: Determinar os níveis das citosinas TNF-α, IL-6, IL-4, e IL-10 na faringotonsilite bacteriana causada pelos estreptococos β-hemolíticos do grupo A e não-A (grupos B, C, F e G).
Método: O estudo foi conduzido em uma emergência pediátrica. A amostra estudada compreendeu crianças (entre 5 e 9 anos) com faringotonsilite aguda bacteriana diagnosticada entre dezembro de 2011 e maio de 2012. A pesquisa envolveu a coleta de amostras sanguíneas dos pacientes, a detecção, através do ELISA, de TNF-α, IL-6, IL-4, and IL-10, além da coleta de dois *swabs* orofaríngeos para isolamento bacteriano. Adicionalmente foi coletada a história médica dos participantes do estudo.
Resultados: No grupo estudado (idade média: 5,93 anos), a maior incidência de faringotonsilite foi observada no gênero feminino (64,76%). Foram detectadas maiores incidências de exsudatos tonsilares nos grupos A e C. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes dos níveis de citosinas entre os grupos. Porém os grupos A e o controle mostraram diferença nos níveis de IL-6 ($p = 0.0016$).
Conclusões: Os grupos A e C mostraram maiores níveis de citosinas que os grupos B e o controle, sugerindo mecanismos imunológicos similares.
© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Faringotonsilite aguda (FT) é uma das condições mais comuns encontradas por pediatras, otorrinolaringologistas e clínicos gerais em suas práticas diárias. Estima-se que mais de 50% dos casos de FT sejam de origem viral; e que dentre os casos bacterianos, o patógeno mais comum seja o estreptococo β-hemolítico do grupo A (EGA).[1-3] Contudo, estreptococos β-hemolíticos dos grupos B, C, F e G (especialmente C e G) também podem causar FT de uma maneira autolimitada e sem sequelas supurativas, como, por exemplo, a febre reumática.[4,5]

Nos últimos 50 anos, a incidência global de faringotonsilites bacterianas causadas pelos grupos B, C, F e G têm aumentado. Um estudo de 2011, abordando a prevalência dos grupos de estreptococos β-hemolíticos C e F em pacientes com faringite aguda, demonstrou que estes micro-organismos causam FT em 6,2% de todos os casos de infecções estreptocócicas agudas.[6-8]

Por sua vez, os estreptococos dos grupos C e G (EGC e EGG) têm sido descritos como *pyogenes-like*, porque estes organismos compartilham importantes fatores de virulência, tais como hemolisinas, estreptolisina O, enzimas extracelulares e proteínas M, de modo semelhante aos EGA. Eles também podem causar FT exsudativa isolada além de celulite, tornando-se, assim, clinicamente indistinguíveis aos EGA. Estudos prévios demonstram que o EGC provoca uma forte resposta imunológica, como pode ser visto a partir do aumento da titulação de antiestreptolisina O (ASO) durante a infecção por estreptococos da orofaringe.[9-11] O EGB também apresenta fatores de virulência de modo similar ao EGA, incluindo hemolisinas, polissacarídeos encapsulados e peptidase do C5a; e em algumas cepas, a hialuronidase pode também aparecer.[12]

Diante dos dados acima referenciados acerca do compartilhamento de fatores de virulência e do desenvolvimento de FT clinicamente semelhantes, principalmente entre os grupos A, C e G, este estudo pretendeu avaliar os níveis de citosinas TNF-α, IL-6, IL-4 e IL-10 em pacientes com FT, a fim de distinguir as faringotonsilites causadas pelos EGA e não-EGA.

Método

O estudo foi realizado em uma Unidade de Pronto-atendimento da cidade de Aracaju. A população do estudo incluiu crianças (entre 5-9 anos de idade) com FT bacteriana aguda diagnosticada entre dezembro de 2011 e maio de 2012.

O cálculo amostral foi realizado sobre a incidência geral de FTs agudas, que segundo Simões et al. (2002), em um estudo realizado em Portugal, foi de 3.440,3/105 para o grupo etário de cinco a nove anos.[6] A população de crianças nesta faixa etária na cidade de Aracaju é de 40.442 habitantes, segundo o Censo 2010 (IBGE, 2012). Aplicando a incidência relatada pelo estudo citado anteriormente na fórmula para cálculo amostral para população finita (Qui-quadrado), chegou-se a uma amostra de 50 crianças.

O grupo controle foi composto por 25% do total da amostra (12 pacientes), que foram selecionados entre os acompanhantes das crianças (parentes) admitidas no pronto-socorro em decorrência de condições não relacionadas a doenças respiratórias. As crianças acompanhantes foram declaradas saudáveis por seus pais.

Os critérios de inclusão na pesquisa foram:

1. Ter hipótese diagnóstica de FT bacteriana evidenciada por pelo menos dois sintomas: odinofagia repentina, febre, dor de cabeça, náusea, vômito e dor abdominal, inflamação tonsilofaringeal, petéquias palatinas, adenite cervical anterior e *rash* escarlatiniforme.
2. Não apresentar histórico de doença cardiovascular
3. Residir no município de Aracaju.

Foram excluídos os pacientes com suspeita de FT viral e apresentando os seguintes sintomas: conjuntivite, coriza, tosse, diarreia, rouquidão, estomatites ulcerativas discretas e exantema viral.[13]

O estudo foi dividido em duas etapas: a primeira consistiu na coleta de amostra sanguínea dos pacientes com hipótese diagnóstica de faringotonsilite aguda bacteriana, para a realização do teste ELISA para TNF-α, IL-6, IL-4 e IL-10, além da coleta de dois *swabs* de orofaringe, para isolamento bacteriano em placa Petri com ágar sangue. Já a segunda etapa foi composta por inquérito individual, no qual constavam dados referentes às condições socioeconômicas e ao histórico de saúde da criança.

Etapa microbiológica

A metodologia para a etapa microbiológica desta pesquisa foi descrita baseada nos Módulos III e V do Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção em Serviços de Saúde da ANVISA, que diz respeito a procedimentos laboratoriais microbiológicos e identificação de bactérias de importância médica, respectivamente.[14]

Os *swabs* de orofaringe foram coletados mediante técnica descrita por Levy et al. (2004) a fim de serem cultivados para recuperação do *Streptococcus sp*. A técnica utilizada seguiu a sequência descrita: Foi solicitado ao paciente que abrisse bem a boca; utilizando um abaixador de língua e *swabs* estéreis foram realizados esfregaços sobre as amígdalas e faringe posterior, com o objetivo de coletar o material nas áreas mais próximas aos pontos de supuração, evitando outros sítios da cavidade oral.[14]

Para a identificação presuntiva das colônias de estreptococos beta-hemolíticos, os espécimes foram semeados em placa de Petri com ágar sangue de forma asséptico, e incubado por 24 horas na estufa bacteriológica, em jarra, através do método da vela a 35° ± 2 °C. Após a incubação, as colônias foram testadas com catalase com o intuito de eliminar os *Micrococcacea* (estafilococos), que geralmente dão resultado positivo para atividade da catalase, enquanto que os estreptococos, em geral, apresentam o teste da catalase negativo. Como teste comprobatório, a coloração de Gram foi feita nas colônias catalase negativas, com posterior visualização do aspecto morfológico e tintorial dos espécimes no microscópio óptico sob óleo de imersão.

Após a confirmação microscópica dos estreptococos, um teste de co-aglutinação usando o Phadebact® Strep AD, F e G Test – Bactus AB TEST® foi realizado. As colônias de estreptococos β-hemolíticos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) foram identificadas através da utilização de bacitracina em uma concentração em 0,04 UI, com a formação da zona de inibição como resultado de sensibilidade.

Etapa sorológica

A amostra sanguínea coletada de cada paciente, 4 mL, foi acondicionada em frasco contendo gel separador e centrifugada a 5.000 rpm por 15 minutos, sendo o soro aliquotado em três amostras de 500 µl e armazenado a −80 °C. A técnica do teste ELISA para todas as citosinas foi realizada de acordo com as orientações do fabricante do *kit* ELISA Ready-SET-Go!®, da EBIOSCIENCE. As concentrações das citosinas séricas foram determinadas em pg/mL, utilizando curvas-padrão previamente descritas pelo fabricante: IL-4 (2 pg/mL-200 pg/mL); IL-6 (2 pg/mL-200 pg/mL); IL-10 (2 pg/mL-300 pg/mL); e TNF-α (2 pg/mL-200 pg/mL).

A técnica da dosagem da proteína C-reativa (PCR) foi desenvolvida de acordo com o fabricante (BIOTÉCNICA – *kit* Turbilátex). Basicamente, o método consiste na aglutinação de partículas de látex recobertas com anticorpos anti-PCR humanos pela proteína C-reativa (PCR) presente na amostra. A aglutinação provoca acréscimo na absorbância proporcional à concentração de PCR na amostra e, por comparação, com um calibrador de PCR de concentração conhecida, pode-se determinar o conteúdo de PCR na amostra ensaiada em 540 nm.

Análise estatística

Os dados foram armazenados em banco de dados em planilha do Microsoft Excel 2010. Para comparação das citosinas estudadas, bem como os sinais e sintomas entre os grupos, foi utilizado o teste ANOVA e Kruskal-Wallis, com pós-teste de Bonferroni's e Dunn's, respectivamente, e intervalo de confiança de 95%. Os dados foram analisados utilizando software GraphPad-Prisma5 (GraphPad software, San Diego, CA-USA).

Ética

O presente protocolo de pesquisa foi avaliado e aprovado no comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Sergipe (CEP), sob o nº CAAE 0098.0.107.000-11.

Resultados

A população estudada era composta por 74 crianças (62 sintomáticas e 12 controles) com idades variando entre 5-9 anos (idade média de 5,93 ± 1,69 anos). Em termos de gênero, 69,76% da amostra foi formada pelo gênero feminino (p = 0,03).

Em relação aos achados microbiológicos, foi observado que os estreptococos α-hemolíticos ocorreram em 46,55% da população estudada. Colônias β-hemolíticas foram isoladas de 36,21% das amostras. Destes isolados, 47,61% foram catalase positivo, presumivelmente *Staphylococcus aureus*, enquanto que 52,39% foram catalase negativo, presumivelmente *Streptococcus sp*. Os isolados de catalase negativo

foram testados adicionalmente utilizando-se o teste de co-aglutinação de látex, e os resultados deste teste foram usados para subdividir os estreptococos beta-hemolíticos nos grupos A, B e C de Lancefield; outros grupos não foram detectados entre as amostras. Em relação aos diferentes grupos, EGA mostrou uma incidência de 36% entre as amostras estreptocócicas isoladas, enquanto que a incidência de EGC e EGB foi de 18% e 46% entre os isolados, respectivamente.

Em relação às citosinas séricas entre os diferentes grupos de estreptococos beta-hemolíticos, observou-se que os níveis da IL-6 (pg/mL) foram significativamente maiores no grupo A do que no controle (p = 0,0016). Apesar de não apresentar níveis significativamente maiores quando comparados aos outros grupos, à média de EGC foi a maior (30,41 ± 25,98 pg/mL), superando, inclusive, aquela apresentada pela EGA (24,13 ± 12,22 pg/mL). Os níveis médios de EGB foram maiores que os controles, indicando infecção ativa; porém, estes níveis foram 2 a 2,5 vezes menores que aqueles apresentados pelo EGA e EGC, respectivamente (tabela 1).

Um resultado similar foi observado durante a quantificação de TNF-α, o qual não mostrou diferenças significantes entre os grupos, a despeito de EGA e EGC terem maiores níveis do que o EGB, os quais foram similares ao grupo controle. Os níveis de citosinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10 foram também determinados, porém não mostraram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos, incluindo o grupo controle (tabela 1).

Devido a um aumento significativo dos níveis de IL-6 por conta de infecções por EGA, os níveis de PCR foram também medidos, os quais demonstraram um significativo aumento dos níveis entre os estreptococos β-hemolíticos em relação ao grupo controle (p = 0,0007); porém, diferenças estatisticamente significantes não foram observadas entre os grupos, a despeito dos níveis médios no grupo EGA serem maiores do que nos outros grupos, sugerindo que o EGA leve a uma resposta inflamatória mais intensa (tabela 2).

Discussão

O desenvolvimento e a regulação de uma resposta autoimune dependem da produção e liberação de citosinas, as quais podem determinar a diferenciação de células T antígeno-específico em uma apropriada linhagem de células T efetoras. A resposta imune à infecção é regulada pelo balanço entre os mecanismos indutores da produção de citosinas do padrão Th1 e do Th2. As citosinas derivadas do padrão Th1 (IL-2 e IFN-γ) induzem a uma resposta imune por via celular, enquanto que a citosina derivada do padrão Th2 (IL-4) suprime a resposta mediada por via celular e induz à resposta humoral, a qual envolve a liberação de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10.[15,16]

Neste estudo, a determinação dos níveis das citosinas IL-4, IL-6 e IL-10 e TNF-α em crianças com faringotonsilite aguda por estreptococos beta-hemolíticos revelou níveis elevados das citosinas pro-inflamatórias IL-6 e TNF-α. Por outro lado, os níveis das citosinas anti-inflamatórias, especialmente IL-4, foram similares àqueles encontrados no grupo controle, sugerindo uma mudança para uma resposta imune mediada pelo padrão Th1.

Os níveis das citosinas pro-inflamatórias nos grupos EGA e EGC apresentaram valores médios maiores do que aqueles nos grupos EGB e controle; de modo semelhante, as médias das citosinas anti-inflamatórias estiveram mais elevadas nos grupos EGA e EGC, sugerindo mecanismos imunológicos similares. No intuito de avaliar o grau de homeostase entre a produção das citosinas pro-inflamatórias e os fatores anti-inflamatórios, calculou-se a razão do TNF-α em relação às citosinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10. A proporção foi a maior para a infecção por EGC, sugerindo tendência a uma resposta imune e inflamatória mais aguda, com desvio ao padrão Th1.[16]

Os níveis de citosinas refletem a manifestação de sinais e sintomas. Foram observadas manifestações mais agressivas em pacientes com FTs causadas pelos grupos EGA e EGC quando comparados com aquelas causadas pelo EGB, especial-

Tabela 2 Comparação dos níveis de PCR (mg/L) por grupos de estreptococos hemolíticos em relação ao grupo controle através do teste ANOVA

Grupos de Lancefield	PCR
EGA	59,67 ± 22,99
EGB	40,50 ± 29,17
EGC	48,50 ± 44,55
Controles	1,10 ± 1,19
p	0,0007

Níveis de referência: PCR (< 3,0 mg/L).

Tabela 1 Comparação dos níveis de citosinas (pg/mL) nos diferentes grupos de estreptococos β-hemolíticos através do teste ANOVA

Grupos de Lancefield	IL-4	IL-10	TNF	IL-6
EGA	10,40 ± 5,48	19,40 ± 10,16	76,00 ± 138,40	24,13 ± 12,22
EGB	7,66 ± 0,52	28,32 ± 14,43	10,85 ± 17,41	12,01 ± 11,22
EGC	11,97 ± 5,56	30,98 ± 22,49	120,81 ± 128,42	30,41 ± 25,98
Controles	10,45 ± 3,01	12,8 ± 11,6	8,88 ± 7,52	0,91 ± 0,68
p	0,377	0,10	0,076	0,061

Níveis de referência: IL-4(0–38,7 pg/mL); IL-6 (0–5,9 pg/mL); IL-10 (1,5–9,1 pg/mL); e TNFα (0–20 pg/mL).

mente em relação aos exsudatos tonsilares (fig. 1). As faringotonsilites causadas pelos EGB geralmente mostram níveis menores de citosinas pro-inflamatórias quando comparados com os níveis encontrados em outros grupos; estes dados sugerem uma resposta imune mais leve aos fatores de virulência deste grupo, refletindo assim manifestações clínicas mais brandas[15] (fig. 1).

Os níveis de IL-6 no soro de crianças com FT causada por estreptococos beta-hemolíticos aumentaram entre os diferentes grupos em relação ao grupo controle. O IL-6 estimula hepatócitos a produzir, em níveis elevados, proteínas da fase aguda, tais como a proteína C-reativa (PCR), durante a infecção ativa ou o processo inflamatório agudo, dando-lhe o status de marcador inflamatório.[17-19] No presente estudo, os níveis médios de PCR em EGA foram maiores do que nos outros grupos, sugerindo uma resposta inflamatória mais intensa (tabela 2).

Apesar do EGA e do EGC compartilharem fatores de virulência, como a proteína M, a qual é considerada o principal fator responsável pela virulência e patogênese da febre reumática aguda, o EGC não está relacionado a esta complicação não supurativa, podendo ser apenas associado à glomerulonefrite aguda.[4,9] Contudo, contrapondo esta informação, Haidan et al. (2000) mostraram que nas FTs causadas pelos grupos EGB e EGG em uma população aborígene houve uma maior incidência de febre reumática, além de uma baixa incidência de infecção pelo EGA, sugerindo que, *in vitro*, EGB e EGG, sob condições específicas, teriam potencial de iniciar uma resposta autoimune, a qual poderia emular um quadro de febre reumática aguda.[20-22] Este achado indica a importância clínica desta bactéria e que é apropriado para investigar e tratar as FTs causadas pelo EGC, como também pelo EGA.

Conclusão

Conclui-se que as FTs causadas pelo EGA, EGB e EGC mostraram incidências representativas e com sinais e sintomas similares. Contudo, as FTs causadas pelo EGA e EGC são mais agudas, conforme refletido pela resposta imune e pelos níveis elevados de citosinas pro-inflamatórias, sugerindo que os mecanismos imunológicos dos dois grupos sejam similares.[23,24] Esta semelhança na resposta imune sob estas condições poderia ser atribuída ao compartilhamento de fatores de virulência, tais como a proteína M e a estreptolisina O. O EGB identificado neste estudo também causa FT em crianças, apesar de ele ter induzido respostas imunitárias e clínicas menos agressivas do que o EGA e o EGC.

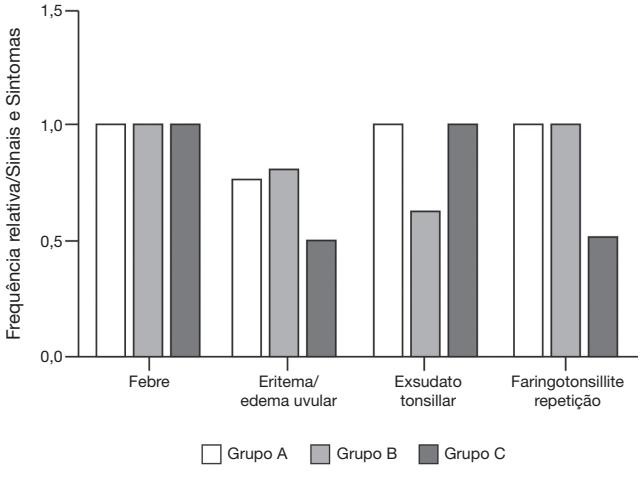

Figura 1 Distribuição das frequências relativas de sinais e sintomas entre os diferentes grupos β-hemolíticos. Observam-se maiores frequências relativas de exsudatos tonsilares nos grupos A (EGA) e C (EGC).

Financiamento

Este estudo foi financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico, Brasília, DF, Brasil) e FAPITEC (Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ejzenberg B. A conduta frente ao paciente com faringite aguda. J Pediatr. 2005;81:1-2.
2. Chowdhury PK, Mazumder PK, Khan NM, Das RK. Anti-biogram in acute pharyngitis: a study of 137 children cases. Dinajpur Med Col J. 2008;1:40-4.
3. Barbosa PJB, Muller RE, Latado AL, Achutti AC, Ramos AIO, Weksler C, et al. Diretrizes brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática da Sociedade Brasileira de Cardiologia, da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Sociedade Brasileira de Reumatologia. Arq Bras Cardiol. 2009;93:1-18.
4. Sih TM, Chinski A, Eavy R, Godinho R. VI Manual de otorrinolaringologia pediátrica da IAPO. São Paulo: Gráfica e Editora RR Donneley Ltda; 2007.
5. Teixeira, LM. Características das bactérias que causam IRA nas crianças: considerações atuais para seu diagnóstico. Seção II: aspectos etiológicos. Em: Benguigui Y, Antuñano FJL, Schmunis G, Yunes J. Infecções respiratórias nas crianças. Washington: Organização Pan-Americana de Saúde; 1999.
6. Simões JA, Falcão IM, Dias CM. Incidência de amigdalite aguda na população sob observação pela Rede Médicos-Sentinela no ano de 1998. Rev Port Clin Geral. 2002;18:99-108.
7. Sitkiewicz I, Hryniewicz W. Pyogenic streptococci - danger of re-emerging pathogens. Pol J Microbiol. 2010;59:219-26.
8. Al-Charrakh A, Al-Khafaji JKT, Al-Rubaye RHS. Prevalence of β-hemolytic groups C and F streptococci in patients with acute pharyngitis. N Am J Med Sci. 2011;3:129-36.
9. Zaoutis T, Attia M, Gross R, Klein J. The role of group C and group G streptococci in acute pharyngitis in children. Clin Microbiol Infect. 2004;10:37-40.
10. Shah M, Centor RM, Jennings M. Severe acute pharyngitis caused by group C *Streptococcus*. J Gen Intern Med. 2007;22:272-4.
11. Johnson DR, Kurlan R, Leckman J, Kaplan EL. The human immune response to streptococcal extracellular antigens: clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications. Clin Infect Dis. 2010;50:481-90.
12. Kilian M. Streptococcus and enterococcus: pharyngitis; scarlet fever; skin and soft tissue infections; streptococcal toxic shock syndrome; pneumonia; meningitis; urinary tract infections; rheumatic fever; post-streptococcal glomerulonephritis. Em: Greenwood D, Slack RCB, Barer MR, Irving WL. Medical microbiology: a guide to microbial infections; pathogenesis, immu-

nity, laboratory diagnosis, and control. 18ª ed. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2012. p. 183-98.
13. 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. IDSA Guideline for GAS Pharyngitis. Clin Infect Dis. 2012;55:e86-102.
14. Levy CE. Manual de microbiologia clínica para o controle de infecção em serviços de saúde. Brasília: Editora Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
15. Wang B, Dileepan T, Briscoe S, Hyland KA, Kang J, Khoruts A, et al. Induction of TGF-β1 and TGF-β1-dependent predominant Th17 differentiation by group A streptococcal infection. Proc Natl Acad Sci USA. 2010;107:5937-42.
16. Greghi, SLA. Avaliação quantitativa das citocinas IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 e do TGF-β, presentes na saliva de pacientes com periodontite, antes e após a submissão à psicoterapia: análise comparativa com pacientes controles. Bauru: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Bauru; 2012.
17. Packard RS, Libby P. Review: Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. Clin Chem. 2008;54:124-38.
18. Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Tringueta PC, Bressan J. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008;52:537-49.
19. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco EF. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. Circ J. 2010;74:213-20.
20. Haidan A, Talay SR, Rohde M, Sriprakash KS, Currie BJ, Chhatwal GS. Pharyngeal carriage of group C and group G streptococci and acute rheumatic fever in an Aboriginal population. Lancet. 2000;356:1167-9.
21. Paul WE. Fundamental immunology. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
22. Coelho-Castello AAM, Trombone APF, Rocha CD, Lorenzi JCC. Resposta imune às doenças infecciosas. Medicina (Ribeirão Preto). 2009;42:127-42.
23. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Diagnóstico microbiológico. 5ª ed. Rio de Janeiro: MEDSI Editora Médica e Científica Ltda; 2001.
24. Machado PRL, Carvalho L, Araújo MIAS, Carvalho EM. Mecanismo de resposta imune às infecções. An Bras Dermatol. 2004;79:643-62.