



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagem Farmacológica da Amigdalite Bacteriana**

**Mariana Gonçalves Catarino**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2025





Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# **Abordagem Farmacológica da Amigdalite Bacteriana**

**Mariana Gonçalves Catarino**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:  
**Professor Doutor Jaime Manuel Guedes Morais da Conceição**

2025



# Abordagem Farmacológica da Amigdalite Bacteriana

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

Mariana Gonçalves Catarino

**Copyright**© 2023 Mariana Gonçalves Catarino

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



*“Tudo vale a pena se a alma não é pequena”*

**Fernando Pessoa**



## Agradecimentos

No decorrer destes cinco anos enquanto estudante universitária vários foram os momentos de felicidade e celebração, como de esforço e dedicação que me permitiram crescer. Nada seria possível sem as pessoas que me apoiaram e caminharam a meu lado durante este percurso.

Primeiramente, gostaria de agradecer a todo o corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, em especial ao professor **Jaime Conceição**, por me ter aceitado como sua orientanda e apoiado em todas as minhas dúvidas e inseguranças nesta fase, e às professoras **Isabel Júlio, Isabel Ramalinho, Ana Serralheiro e Mónica Condinho**, pelos sábios conselhos e excelente exemplo de profissionais que são para os seus alunos, sem dúvida uma inspiração a seguir.

Seguidamente, aos meus **pais, irmão e avó Maria** porque sem eles nada disto seria possível. São os pilares da minha vida, que me tornaram quem eu sou; ensinaram-me a lutar pelos meus sonhos, a contemplar a vida numa perspetiva positiva e que com trabalho e esforço tudo é possível. Obrigada por estarem a meu lado desde sempre, por ouvirem as minhas reclamações e histórias diárias, me animarem nos dias tristes, estarem sempre perto apesar da distância e me lembrarem que há sempre uma solução mesmo quando não é evidente. Sou profundamente grata por vos ter como a minha família e espero um dia conseguir retribuir tudo o que fizeram e fazem por mim.

Aos meus amigos, à **Cristina** e ao **Zé** que me acompanharam desde o secundário sendo os melhores amigos que podia pedir, obrigada por todos os conselhos, carinho e bons momentos. À **Mariana** e ao **Rodrigo** que tornaram Faro “casa” e abrilhantaram os meus dias com alegria, histórias hilariantes, companheirismo e me mostraram que amizades verdadeiras não são questão de tempo. À **Mafalda**, ao **Diogo** e a todos os amigos que o curso me proporcionou, nunca esquecerei os bons momentos que passamos juntos e a forma como nos apoiámos mutuamente nas adversidades.

À minha querida madrinha de curso **Maria**, por ter sido um apoio fulcral e um exemplo gigante de pessoa e profissional, grata por ter feito parte do teu percurso. Às minhas afilhadas **Tânia, Maria, Mariana, Fátima e Catarina** por me permitirem acompanhar a vossa jornada e partilhar um pouco da minha, espero que saibam que podem contar comigo para o que precisarem.

Por fim, mas não menos importante, ao meu namorado **Daniel** que desde o primeiro dia me apoiou incansavelmente, transmitindo-me motivação, confiança e tranquilidade. Obrigada por estares sempre a meu lado, por todo o amor, carinho, companheirismo e empatia nesta etapa exigente.



## Resumo

A amigdalite bacteriana caracteriza-se por uma inflamação das amígdalas causada principalmente pelo *Streptococcus pyogenes*, que se destaca como responsável por 20 a 30% das faringites em crianças, e 5 a 15% no caso dos adultos.

A presente Dissertação teve como principais objetivos abordar esta patologia do ponto de vista da sua fisiopatologia, etiologia, principais sintomas e manifestações clínicas, diagnóstico bem como a apresentação do algoritmo de tratamento farmacológico incidindo no flagelo que é a resistência aos antibacterianos e na intervenção farmacêutica. Para tal, a metodologia utilizada baseou-se numa revisão da literatura privilegiando-se artigos internacionais, *guidelines* de entidades de referência e normas orientadoras neste âmbito.

A diferenciação entre etiologia viral e bacteriana é uma das etapas fundamentais na abordagem desta doença para que a terapêutica seja adequada e instituída de imediato, com vista a evitar as complicações. Atualmente existem vários métodos de diagnóstico a auxiliar este processo, destacando-se sistemas de *score* clínicos (como, por exemplo, o Centor, o McIsaac e o FeverPAIN), testes de diagnóstico antigénico rápido e cultura da orofaringe como os mais utilizados.

O tratamento desta patologia baseia-se na utilização de antibióticos e como primeira linha terapêutica realçam-se as penicilinas, podendo recorrer-se às cefalosporinas de 1.<sup>a</sup> e 2.<sup>a</sup> geração, nos casos de hipersensibilidade não tipo I às penicilinas, e aos macrólidos e lincosamidas, nas situações de hipersensibilidade tipo I. Para o alívio sintomático, recorre-se frequentemente ao paracetamol (analgésico e antipirético) e ibuprofeno (anti-inflamatório não esteroide).

O farmacêutico destaca-se como o profissional mais próximo da população e a sua intervenção na amigdalite, em vários países, revelou-se fundamental na redução da sobrecarga dos cuidados de saúde primários e urgências.

**Palavras-chave:** Amigdalite bacteriana; Prevalência; Etiologia; Diagnóstico; Farmacoterapia; Farmacêutico.



## Abstract

Bacterial tonsillitis is characterized by inflammation of the tonsils caused mainly by *Streptococcus pyogenes*, which is responsible for 20 to 30% of pharyngitis cases in children and 5 to 15% in adults.

The main objectives of this Dissertation were to address this pathology from the point of view of its pathophysiology, aetiology, main symptoms and clinical manifestations, diagnosis, as well as to present the pharmacological treatment algorithm focusing on the scourge of antibacterial resistance and pharmaceutical intervention. To this end, the methodology used was based on a review of the literature, with a focus on international articles, guidelines from reference entities, and guiding standards in this field.

The differentiation between viral and bacterial aetiology is one of the fundamental steps in approaching this disease so that appropriate therapy can be instituted immediately, with a view to avoiding complications. There are currently several diagnostic methods to aid this process, the most used being clinical scoring systems (e.g., Centor, McIsaac, and FeverPAIN), rapid antigen diagnostic tests, and oropharyngeal culture.

The treatment of this pathology is based on the use of antibiotics, with penicillins being the first line of therapy. First- and second-generation cephalosporins may be used in cases of non-type I hypersensitivity to penicillins, and macrolides and lincosamides in cases of type I hypersensitivity. For symptomatic relief, paracetamol (analgesic and antipyretic) and ibuprofen (non-steroidal anti-inflammatory) are often used.

Pharmacists stand out as the professionals closest to the population, and their intervention in tonsillitis in several countries has proven to be fundamental in reducing the burden on primary health care and emergency services.

**Keywords:** Bacterial tonsillitis; Prevalence; Aetiology; Diagnosis; Pharmacotherapy; Pharmacist.



# Índice

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract .....	xi
Índice.....	xiii
Índice de Figuras .....	xv
Índice de Tabelas.....	xvii
Índice de Quadros.....	xix
Lista de Abreviaturas e Acrónimos .....	xxi
1. Introdução.....	1
2. Amigdalite bacteriana .....	3
2.1. Definição .....	3
2.2. Etiologia .....	4
2.3. Prevalência e Mortalidade.....	9
2.4. Fisiopatologia .....	14
2.5. Sinais e Sintomas .....	16
2.6. Diagnóstico.....	17
3. Terapêutica Farmacológica .....	25
3.1. Algoritmo Farmacoterapêutico .....	26
3.2. Antibioterapia.....	28
3.2.1. $\beta$ -Lactâmicos .....	28
3.2.2. Macrólidos.....	41
3.2.3. Lincosamidas.....	47
3.3. Tratamento Sintomático .....	49
4. Profilaxia .....	55
4.1. Vacinas em Ensaio Pré-clínicos e Clínicos .....	56
5. Medidas Não Farmacológicas .....	58
5.1. Cirurgia.....	59
6. Intervenção do Farmacêutico .....	61
7. Conclusão .....	65
8. Referências Bibliográficas .....	67



## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1.</b> Ilustração da anatomia do anel de Waldeyer. ....	3
<b>Figura 2.2.</b> Ilustração do <i>S. pyogenes</i> .....	5
<b>Figura 2.3.</b> Representação dos fatores de virulência do <i>S. pyogenes</i> .....	7
<b>Figura 2.4.</b> Representação esquemática dos domínios da proteína M do <i>S. pyogenes</i> . ....	7
<b>Figura 2.5.</b> Taxa de infeções invasivas por GABHS nas áreas ABC.....	11
<b>Figura 2.6.</b> Distribuição por meses do número e resultado dos TDAR realizados. ....	12
<b>Figura 2.7.</b> Distribuição etária dos resultados dos TDAR de infeção por GABHS. ....	12
<b>Figura 2.8.</b> Taxa de mortalidade por infeções invasivas do GABHS nas áreas ABC.....	13
<b>Figura 2.9.</b> Distribuição por mês dos casos de doença invasiva por GABHS em população pediátrica, no período pré-pandémico, e entre 2021 e 2023. ....	14
<b>Figura 2.10.</b> Ilustração da patogénese do <i>S.pyogenes</i> . ....	16
<b>Figura 2.11.</b> Características clínicas da amigdalite bacteriana (A) e viral (B). ....	17
<b>Figura 2.12.</b> Colónias de <i>S. pyogenes</i> em meio de cultura ágar sangue.....	21
<b>Figura 2.13.</b> Fluxograma do diagnóstico da amigdalite em idade pediátrica.....	23
<b>Figura 2.14.</b> Fluxograma do diagnóstico da amigdalite nos adultos.....	24
<b>Figura 3.1.</b> Opções farmacoterapêuticas disponíveis para o tratamento da amigdalite bacteriana. ....	25
<b>Figura 3.2.</b> Percentagem de isolados de <i>S.pyogenes</i> resistentes aos antibióticos nas áreas ABC desde 2006 até 2023. ....	26
<b>Figura 3.3.</b> Algoritmo farmacoterapêutico da amigdalite bacteriana.....	28
<b>Figura 3.4.</b> Representação do anel $\beta$ -lactâmico. ....	29
<b>Figura 3.5.</b> Mecanismo de ação dos antibióticos $\beta$ -lactâmicos. ....	29
<b>Figura 3.6.</b> Estrutura química da amoxicilina. ....	30
<b>Figura 3.7.</b> Estrutura química da benzilpenicilina. ....	32
<b>Figura 3.8.</b> Estrutura química da fenoximetilpenicilina.....	34
<b>Figura 3.9.</b> Estrutura química do cefadroxil.....	37
<b>Figura 3.10.</b> Estrutura química da cefalexina.....	38
<b>Figura 3.11.</b> Estrutura química do cefeprozil.....	39
<b>Figura 3.12.</b> Estrutura química da cefuroxima.....	40
<b>Figura 3.13.</b> Estrutura química da azitromicina. ....	42
<b>Figura 3.14.</b> Estrutura química da claritromicina.....	43
<b>Figura 3.15.</b> Estrutura química da eritromicina. ....	45
<b>Figura 3.16.</b> Mecanismo de ação das lincosamidas. ....	47
<b>Figura 3.17.</b> Estrutura química da clindamicina. ....	48
<b>Figura 3.18.</b> Estrutura química do paracetamol. ....	50
<b>Figura 3.19.</b> Metabolismo hepático do paracetamol. ....	52
<b>Figura 3.20.</b> Estrutura química do ibuprofeno. ....	53
<b>Figura 4.1.</b> Representação esquemática das vacinas e respetivos alvos. ....	56



## Índice de Tabelas

<b>Tabela 2.1.</b> Prevalência geral da faringite por GABHS diagnosticada por teste de cultura, por faixa etária. ....	10
<b>Tabela 2.2.</b> Prevalência da faringite por GABHS diagnosticada por teste de cultura por faixa etária, método de recrutamento e contexto económico. ....	10
<b>Tabela 2.3.</b> Sistemas de <i>score</i> Centor e McIsaac. ....	18
<b>Tabela 2.4.</b> Risco de faringite por GABHS com base na pontuação obtida no Centor <i>score</i> e McIsaac <i>score</i> . ....	19
<b>Tabela 3.1.</b> Posologia de amoxicilina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	31
<b>Tabela 3.2.</b> Posologia de benzilpenicilina benzatínica para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	33
<b>Tabela 3.3.</b> Posologia de fenoximetilpenicilina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	35
<b>Tabela 3.4.</b> Posologia de cefadroxil para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	37
<b>Tabela 3.5.</b> Posologia de cefalexina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	38
<b>Tabela 3.6.</b> Posologia de cefeprozil para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	39
<b>Tabela 3.7.</b> Posologia de cefuroxima para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	40
<b>Tabela 3.8.</b> Posologia de azitromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	42
<b>Tabela 3.9.</b> Posologia de claritromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	44
<b>Tabela 3.10.</b> Posologia de eritromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	46
<b>Tabela 3.11.</b> Posologia de clindamicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto. ....	48
<b>Tabela 3.12.</b> Posologia de paracetamol para o alívio dos sintomas da amigdalite, na criança e no adulto. ....	50
<b>Tabela 3.13.</b> Posologia de ibuprofeno para o alívio dos sintomas da amigdalite, na criança e no adulto. ....	53



## Índice de Quadros

<b>Quadro 2.1.</b> Fatores de virulência do GABHS e respetiva função na patogénese.....	8
<b>Quadro 3.1.</b> Cefalosporinas pertencentes a cada geração e respetivo espetro de ação.....	36
<b>Quadro 4.1.</b> Vacinas baseadas na Proteína M mais recentes em ensaios clínicos para a profilaxia da infeção pelo GABHS. ....	57
<b>Quadro 4.2.</b> Vacinas não baseadas na Proteína M mais recentes em ensaios clínicos para a profilaxia da infeção pelo GABHS. ....	58
<b>Quadro 6.1.</b> Estudos sobre serviços de gestão da amigdalite realizados por farmacêuticos e respetivas características. ....	63



## Lista de Abreviaturas e Acrónimos

**ABC** - *Active Core surveillance*

**ACP** - Colégio Americano de Médicos

**AINE** - Anti-inflamatório não esteroide

**CDC** - Centro de Prevenção e Controlo de Doenças

**CYP** - Citocromo

**DGS** - Direção-Geral da Saúde

**DNase** - Desoxirribonuclease

**ESCMID** - Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas

**FDA** - Administração de Medicamentos e Alimentos

**FRA** - Febre Reumática Aguda

**GABHS** - *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo A

**IDSA** - Sociedade de Doenças Infeciosas da América

**IL** - Interleucina

**INR** - Rácio normalizado internacional

**LL-37** – Péptido antimicrobiano derivado da catelicidina

**NAPQI** - N-acetil-*p*-benzoquinoneimina

**NET** - Armadilha extracelular de neutrófilos

**OCDE** - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

**OMS** - Organização Mundial da Saúde

**PBP** - Proteínas de ligação à penicilina

**rRNA** - Ácido ribonucleico ribossómico

**SAVAC** - Consórcio global de vacinas para o *Streptococcus* do grupo A

**SpyCEP** - Protease do envelope celular

**SVM** - *Support Vector Machine*

**TDAR** - Teste diagnóstico antigénico rápido



## 1. Introdução

A amigdalite bacteriana é uma patologia inflamatória que afeta as tonsilas palatinas (amígdalas), caracterizando-se pela presença de odinofagia, febre, exsudado tonsilar, disfagia e linfadenopatia cervical (1, 2). Uma vez que a inflamação frequentemente se estende a outras estruturas do anel de Waldeyer, podem considerar-se equivalentes os termos “faringite” ou “tonsilite” (3).

O principal agente etiológico é o *Streptococcus pyogenes*, também conhecido por *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico do grupo A (GABHS). De acordo com a lista de patógenos bacterianos prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS), o GABHS resistente aos macrólidos, encontra-se no grupo de prioridade média, estando assim associado a uma dificuldade de tratamento, tendência crescente de resistência, mortalidade e morbidade moderadas e a uma elevada carga de doença em populações vulneráveis e países em vias de desenvolvimento (4).

A odinofagia constitui uma das queixas mais frequentes nos cuidados de saúde primários e estima-se que o GABHS seja responsável por 20 a 30% das faringites, em crianças, e 5 a 15% no caso dos adultos (5). Em Portugal, a prevalência em idade pediátrica atingiu os 33%, realçando um acentuado impacto negativo nesta faixa etária (6).

O diagnóstico deve iniciar-se pela examinação física e avaliação da história clínica do paciente, seguindo-se outros métodos que se podem basear em sistemas de *score* clínicos, testes de diagnóstico antigénico rápido (TDAR), cultura da orofaringe, testes de amplificação de ácidos nucleicos e uso da inteligência artificial (7).

O tratamento desta patologia centra-se na utilização de antibióticos, destacando-se os  $\beta$ -lactâmicos, macrólidos e lincosamidas (8). No que concerne ao tratamento sintomático, recorre-se frequentemente ao ibuprofeno e paracetamol (9, 10).

Em 2022, verificou-se um aumento incomum da incidência de infeções por *S. pyogenes*, conduzindo ao acréscimo da mortalidade associada. Este facto evidencia a necessidade de estratégias eficazes de prevenção da doença, diagnóstico preciso que diferencie infeção viral da bacteriana e tratamento adequado, de modo a reduzir a mortalidade e morbidade por este agente (11-13).

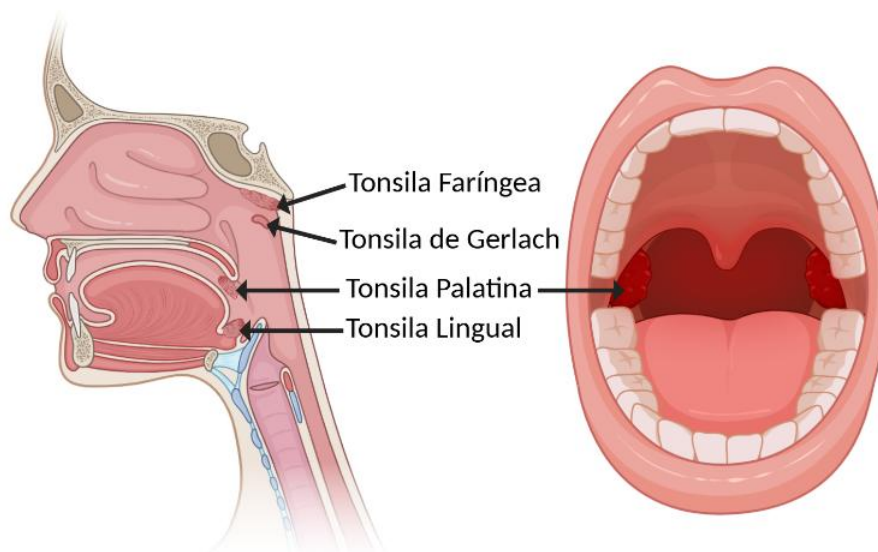
Com base nas considerações anteriores, a presente Dissertação tem como objetivos abordar a amigdalite bacteriana do ponto de vista da sua fisiopatologia, etiologia, principais sintomas e manifestações clínicas, diagnóstico, bem como a apresentação do algoritmo de tratamento farmacológico incidindo no flagelo que é a resistência aos antibacterianos e na intervenção farmacêutica.

Relativamente à metodologia, efetuou-se uma revisão da literatura privilegiando artigos internacionais, recorrendo-se sobretudo à base de dados *PubMed* onde foram introduzidas as palavras-chave “*tonsillitis*”, “*Streptococcus pyogenes*”, “*diagnostic*”, “*pathophysiology*” e “*treatment*”. Também se consultaram *guidelines* de entidades de referência [p. ex., OMS, Centro de Prevenção e Controlo de Doenças (CDC) e Direção-Geral da Saúde (DGS)]. Quanto ao período de pesquisa, este decorreu entre 1 de fevereiro de 2025 e 31 de julho de 2025.

## 2. Amigdalite bacteriana

### 2.1. Definição

As tonsilas palatinas localizam-se na parede orofaríngea lateral e integram, juntamente com a tonsila faríngea (ou adenoide), a tonsila tubária (ou de Gerlach) e a lingual, o anel de Waldeyer apresentado na **Figura 2.1**. Esta estrutura consiste em tecido linfoide associado à mucosa não contínuo, disposto de modo circunferencial na nasofaringe e orofaringe, desempenhando funções fundamentais na deteção de antígenos exógenos bem como no desencadeamento e manutenção da resposta imune (2, 14).



**Figura 2.1.** Ilustração da anatomia do anel de Waldeyer. Adaptado de (15). Criado com *BioRender: Scientific Image and Illustration Software*.

A amigdalite pode definir-se como uma inflamação das tonsilas palatinas que ocorre quando antígenos escapam e proliferam antes que o sistema imunitário desencadeie uma resposta (16, 17). Uma vez que a inflamação frequentemente se estende a outras estruturas do anel de Waldeyer, é frequente considerarem-se equivalentes os termos “faringite” ou “tonsilite”, apesar desta ocorrer em regiões anatómicas distintas (faringe e amígdalas, respetivamente) (3).

Nas situações recorrentes, ou seja, quando um indivíduo sofre vários episódios de infecções bacterianas nas amígdalas com intervalos assintomáticos ou com baixa frequência de sintomas, consideram-se como principais causas a senescência celular, que pode prejudicar a fagocitose e conduzir ao aumento dos folículos linfáticos pela acumulação de células, (18) e a formação de biofilmes, que cria uma barreira composta por comunidades microbianas, dificultando a penetração dos antibióticos (17).

Para clarificar a gravidade das amigdalites recorrentes, deve avaliar-se o número de episódios de dor de garganta nos últimos 3 anos que foram incapacitantes ou comprometeram o quotidiano, sendo que o tratamento desses episódios deve ter sido realizado com antibióticos. Após esta avaliação, considera-se grave quando a frequência for de pelo menos 7 episódios no último ano,  $\geq 5$  episódios por ano durante 2 anos, ou  $\geq 3$  episódios por ano durante 3 anos (19, 20).

## 2.2. Etiologia

A amigdalite bacteriana pode possuir vários agentes etiológicos. O *S. pyogenes* destaca-se como o principal responsável, todavia, é importante mencionar outros agentes menos frequentes, como o *Streptococcus*  $\beta$ -hemolítico dos grupos C e G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Fusobacterium necrophorum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Treponema pallidum* (21-25).

### → *S. pyogenes*

Trata-se de um coco Gram-positivo, catalase-negativo,  $\beta$ -hemolítico, pirrolidina arilamidase positivo, suscetível à bacitracina e pertencente ao grupo A de Lancefield (**Figura 2.2**) (26-28). Esta bactéria coloniza maioritariamente a mucosa nasofaríngea, encontrando-se também nas áreas cutânea, genital e anal, sendo as fontes mais comuns de transmissão a um novo hospedeiro a inalação de gotículas respiratórias de portadores infetados ou, com menor frequência, de indivíduos assintomáticos e o contacto com secreções nasais, pele infetada, objetos ou superfícies contaminadas (5, 22, 27-29). A persistência do *S. pyogenes* em fômites varia entre três dias e alguns meses, dependendo das condições ambientais e do tipo de superfície (30), e pode ser explicada principalmente através de dois mecanismos: i) a capacidade de sobrevivência em condições com baixa disponibilidade de água (31); e ii) a formação de biofilmes (32).

Tendo em consideração as características de transmissão do GABHS, a amigdalite bacteriana é uma doença de evicção escolar obrigatória, portanto, o afastamento escolar deve manter-se até 24 horas após o início da antibioterapia ou até apresentação de análise do exsudado nasofaríngeo negativa (33).



**Figura 2.2.** Ilustração do *S. pyogenes*. Adaptado de (34).

Habitualmente, as infeções pelo GABHS iniciam-se na garganta ou na pele, originando amigdalite, impetigo, erisipela, celulite quando atinge camadas mais profundas da pele e fascite necrosante quando atinge a fáscia (35). Algumas estirpes podem estar associadas à libertação de toxinas conduzindo à escarlatina ou à síndrome do choque tóxico estreptocócico. A escarlatina caracteriza-se pela presença de *rash* cutâneo (exantema escarlatiniforme), dor de garganta e febre, ocorrendo mais frequentemente em crianças entre os 5 e os 15 anos (36). Por sua vez, a síndrome do choque tóxico estreptocócico surge sobretudo em adultos a partir dos 65 anos e apresenta como principais sintomas a febre, arrepios, mialgias, náuseas e vómitos, podendo rapidamente progredir para sépsis com hipotensão, taquicardia, taquipneia e falência de órgãos (37).

Destacam-se ainda algumas complicações supurativas associadas a este agente patogénico, nomeadamente o abscesso peritonsilar, a sinusite aguda, a otite média aguda e a mastoidite. Relativamente às não supurativas, salientam-se a febre reumática aguda (FRA), a glomerulonefrite pós-estreptocócica, a artrite reativa pós-estreptocócica e o distúrbio neuropsiquiátrico autoimune pediátrico, que se encontram associadas à resposta do sistema imunitário (24, 27, 38, 39). Estas últimas possuem uma menor incidência e o risco de ocorrência é superior quando o tratamento não é instituído atempadamente (35).

A febre reumática aguda baseia-se numa reação inflamatória autoimune que pode surgir 10 a 21 dias após um episódio de faringite ou infeção cutânea causadas pelo *S. pyogenes* (40), sendo mais frequente em crianças entre os 5 e os 15 anos (41). As principais manifestações clínicas desta patologia caracterizam-se por artrite, artralgia, febre, fadiga, eritema, Coreia de Sydenham (caracterizada por movimentos descoordenados não rítmicos e espasmos) e, em casos mais severos, regurgitação valvular cardíaca podendo evoluir para doença reumática cardíaca (40, 42).

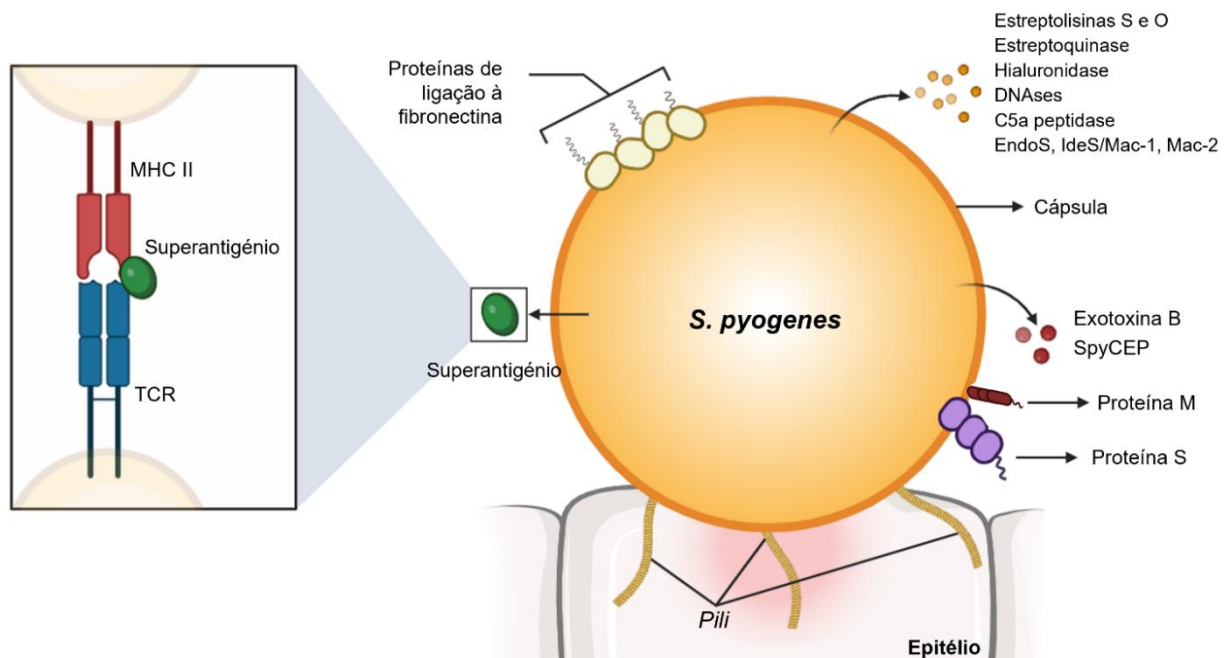
A incidência da febre reumática aguda e a prevalência da doença reumática cardíaca diminuíram substancialmente nas regiões desenvolvidas, nomeadamente na Europa e América do Norte devido a melhorias no saneamento, habitação e acesso a cuidados de saúde. No entanto, várias regiões em vias de desenvolvimento, como a África Subsariana, Médio-Este, Pacífico-Sul e Sul/Centro da Ásia representam áreas de risco moderado a elevado de febre reumática aguda, o que pode originar consequências humanitárias significativas (35).

Com o objetivo de orientar a terapêutica e evitar as complicações da infeção, foram desenvolvidas *guidelines* que classificam como baixo risco de febre reumática e doença reumática cardíaca, os doentes que vivem em regiões onde os dados epidemiológicos indicam uma incidência de febre reumática inferior a 2 crianças por 100000 entre os 5 e 14 anos, por ano ou uma prevalência de doença reumática cardíaca igual ou inferior a 100 habitantes por 100000, em todas as idades (35).

A glomerulonefrite pós-estreptocócica aguda resulta da deposição de complexos imunes a nível renal (38) e afeta sobretudo crianças entre os 4 e 12 anos, caracterizando-se pela presença de sintomas como edema, hipertensão, proteinúria e hematúria. O período de latência após infeção pode variar entre 1 a 2 semanas após uma faringite ou 3 a 6 semanas após infeção cutânea e a prevalência desta condição é mais elevada nos países em vias de desenvolvimento (43).

Ainda, é importante mencionar a artrite reativa pós-estreptocócica que pode afetar qualquer articulação e o distúrbio neuropsiquiátrico autoimune que afeta os gânglios basais, manifestando-se como um distúrbio obsessivo compulsivo (27, 38).

Sendo um agente patogénico bem-adaptado ao humano, existem vários fatores de virulência que permitem a sua sobrevivência e escape ao sistema imunitário do hospedeiro. Os principais encontram-se evidenciados na **Figura 2.3** e serão abordados em seguida.



**Figura 2.3.** Representação dos fatores de virulência do *S. pyogenes*. Adaptado de (39, 44-46). Criado com *BioRender: Scientific Image and Illustration Software*. DNases: Desoxirribonucleases; Endo S, IdeS/Mac-1, Mac-2: Enzimas de degradação da Imunoglobulina G; MHC: Complexo major de histocompatibilidade; SpyCEP: Protease do envelope celular; TCR: Recetor da célula T.

Iniciando pela Proteína M, um dos principais fatores de virulência, trata-se de uma proteína fibrilar ligada covalentemente à parede celular do GABHS através do motivo “LPXTG” e é constituída por uma região hipervariável N-terminal seguida pelos domínios de repetição variáveis A e B, as repetições conservadas C e o domínio D, tal como é possível observar na **Figura 2.4** (47).



**Figura 2.4.** Representação esquemática dos domínios da proteína M do *S. pyogenes*. Adaptado de (47). HVR: Região hipervariável.

Já foram documentados mais de 275 tipos de proteína M através da sequenciação da região hipervariável (48), sendo M1, M3, M5, M6, M12, M14, M18, M19 e M24 os tipos que se encontram mais associados à faringite (49, 50).

Esta proteína possui diversas funções na patogénese da bactéria, destacando-se a adesão e internalização pelas células epiteliais do hospedeiro, o aumento da virulência pelo escape ao sistema imunitário, através da ligação a recetores de células epiteliais e a vários fatores do hospedeiro, nomeadamente ao fibrinogénio e plasminogénio e inibição da fagocitose através da restrição do sistema complemento (29, 51).

Os restantes fatores de virulência encontram-se enumerados no **Quadro 2.1**.

**Quadro 2.1.** Fatores de virulência do GABHS e respetiva função na patogénese.

<b>Fator de Virulência</b>	<b>Função na Patogénese</b>	<b>Referência</b>
<b>C5a peptidase</b>	Inibição do recrutamento de células fagocitárias para o local da infeção através da clivagem do fator C5a do complemento.	(52)
<b>Cápsula de ácido hialurónico</b>	Resistência à fagocitose mediada pelo complemento, promoção da adesão às células hospedeiras e aumento da colonização bacteriana.	(53)
<b>Desoxirribonucleases (DNases)</b>	Aumento da evasão bacteriana e da resposta imunitária inata através da destruição de armadilhas extracelulares de neutrófilos (NET) e degradação da estrutura do ácido desoxirribonucleico.	(54)
<b>Enzimas de degradação da Imunoglobulina G (EndoS, IdeS/Mac-1, Mac-2)</b>	Clivagem da imunoglobulina G, o que inibe a opsonização e o reconhecimento pelas células fagocitárias.	(55, 56)
<b>Estreptolisinas S e O</b>	Indução da formação de poros nas membranas celulares conduzindo ao dano e invasão tecidual, ativação de respostas pró-inflamatórias e evasão do sistema imune inato.	(57)
<b>Estreptoquinase</b>	Rutura das barreiras teciduais e disseminação invasiva da bactéria ao promover a conversão do plasminogénio em plasmina (atividade proteolítica).	(58)

**Quadro 2.1.** Fatores de virulência do GABHS e respetiva função na patogénese. (cont.)

<b>Fator de Virulência</b>	<b>Função na Patogénese</b>	<b>Referência</b>
<b>Exotoxina B</b>	Impede a resposta imune do hospedeiro, promove a disseminação para os tecidos e induz a inflamação pela ativação direta de citocinas (como, por exemplo, a interleucina (IL) 1 $\beta$ e a IL-18).	(59)
<b>Hialuronidase</b>	Proliferação bacteriana através da degradação do ácido hialurónico nos tecidos.	(60)
<b><i>Pili</i></b>	Adesão ao epitélio tonsilar e auxílio na formação de biofilmes que favorecem a sobrevivência da bactéria no hospedeiro.	(29, 61)
<b>Protease do envelope celular (SpyCEP)</b>	Inibição do recrutamento de neutrófilos para o local da infeção através clivagem da IL-8.	(62)
<b>Proteína S</b>	Promoção do escape ao sistema imunitário pela ligação às membranas dos eritrócitos.	(63)
<b>Proteínas de ligação à fibronectina</b>	Ligação às proteínas reguladoras do complemento prevenindo a deposição do C3b na superfície celular do GABHS, o que promove a sua sobrevivência.	(29)
<b>Superantígenos</b>	Ativação de células T e libertação exacerbada de citocinas pró-inflamatórias devido ao facto de se ligarem diretamente aos recetores das células T e ao Complexo major de histocompatibilidade das células apresentadoras de antígenos.	(59)

### **2.3. Prevalência e Mortalidade**

A amigdalite pelo GABHS é uma das infeções bacterianas mais comuns na população pediátrica. Segundo uma meta-análise que incluiu estudos com recrutamento ativo (em que a população foi sensibilizada a relatar os sintomas de faringite) e passivo (a população autoapresentou-se aos profissionais de saúde), a prevalência da faringite causada por GABHS diagnosticada através de testes de cultura foi 25,2% nas crianças e 13,7% nos adultos. A **Tabela 2.1** sintetiza estes dados por grupo etário (64).

**Tabela 2.1.** Prevalência geral da faringite por GABHS diagnosticada por teste de cultura, por faixa etária. Adaptado de (64). IC95: Intervalo de confiança a 95%.

Faixa etária	Prevalência da faringite por GABHS (%, IC95)
Crianças	25,2 (23,1–27,5)
Adultos	13,7 (11,1–16,8)
Todas as idades	22,7 (21,2–24,2)

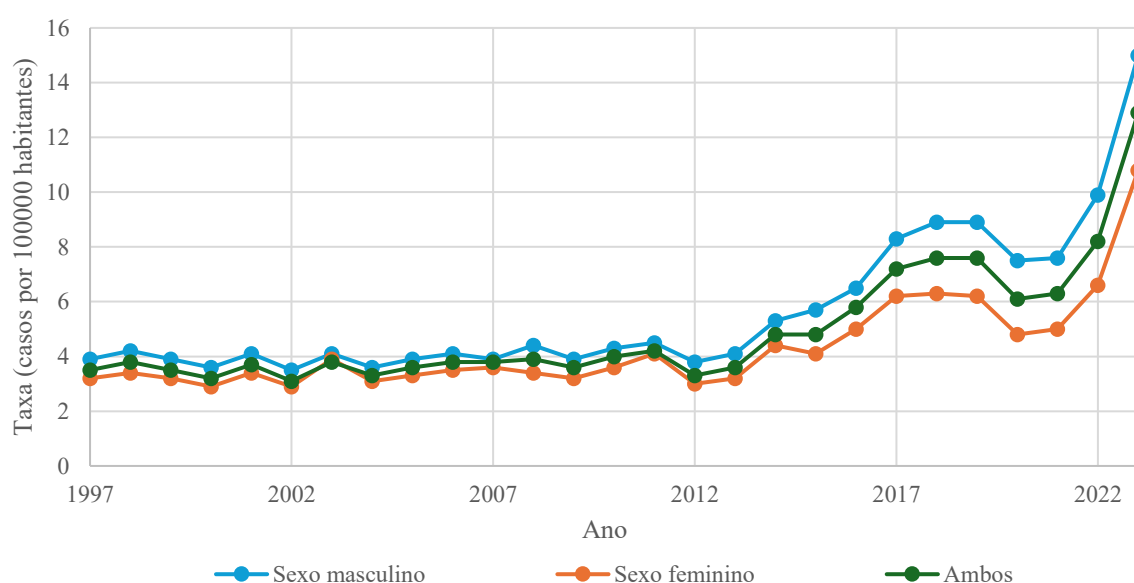
Verificou-se também que a prevalência foi mais elevada em países membros da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) e nas situações em que o recrutamento foi passivo, como é possível observar na **Tabela 2.2** (64).

**Tabela 2.2.** Prevalência da faringite por GABHS diagnosticada por teste de cultura por faixa etária, método de recrutamento e contexto económico. Adaptado de (64). IC95: Intervalo de confiança a 95%; OCDE: Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico.

Faixa etária	País membro da OCDE		País não membro da OCDE	
	Recrutamento Passivo (%, IC95)	Recrutamento Ativo (%, IC95)	Recrutamento Passivo (%, IC95)	Recrutamento Ativo (%, IC95)
Crianças	28,5 (26,3–30,8)	16,6 (11,9–22,7)	23,1 (19,7–26,8)	9,2 (4,9–16,6)
Adultos	14,2 (11,3–17,7)	8,4 (0,8–51,8)	11,6 (6,2–20,8)	-
Todas as idades	25,2 (23,5–26,9)	11,1 (8,4–14,6)	19,9 (16,8–23,3)	9,2 (4,9–16,6)

Relativamente aos portadores assintomáticos, a prevalência foi 7%, sendo mais elevada em crianças, reforçando assim o seu papel como reservatórios da bactéria para a comunidade (64).

De acordo com dados do CDC, estima-se que o GABHS seja responsável por 20 a 30% das faringites em crianças e 5 a 15% no caso dos adultos (5). Nas áreas *Active Core surveillance* (ABC) que incluem diversos estados norte-americanos (i.e., Califórnia, Colorado, Connecticut, Geórgia, Maryland, Minnesota, Novo México, Nova Iorque, Oregon e Tennessee) (65), verifica-se um aumento da taxa de infecções invasivas por GABHS, atingindo um pico de 12,9 casos por 100000 habitantes em 2023, como é possível constatar pela observação da **Figura 2.5**. É ainda importante referir que o sexo masculino se destacou com maior número de casos ao longo dos anos comparativamente ao sexo feminino.

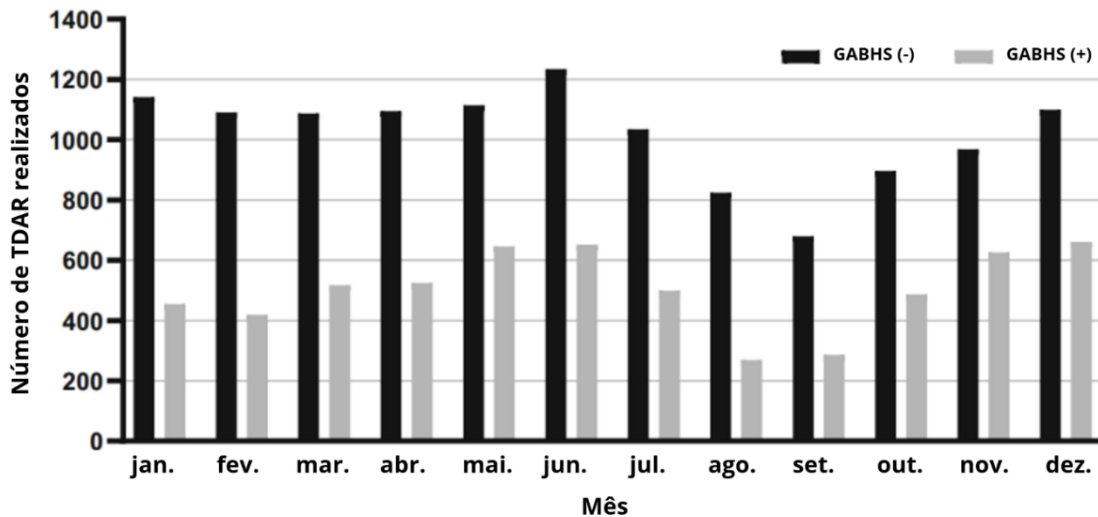


**Figura 2.5.** Taxa de infecções invasivas por GABHS nas áreas ABC. Adaptado de (66).

Em Portugal, um estudo retrospectivo realizado entre 2013 e 2018 no Hospital Pediátrico do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra revelou que a prevalência média de faringite causada por GABHS em crianças foi 33%, sendo este valor similar ao reportado em Espanha. O comportamento microbiológico semelhante entre os dois países pode estar associado à proximidade geográfica, ao clima idêntico e à coexistência entre ambas as populações (6).

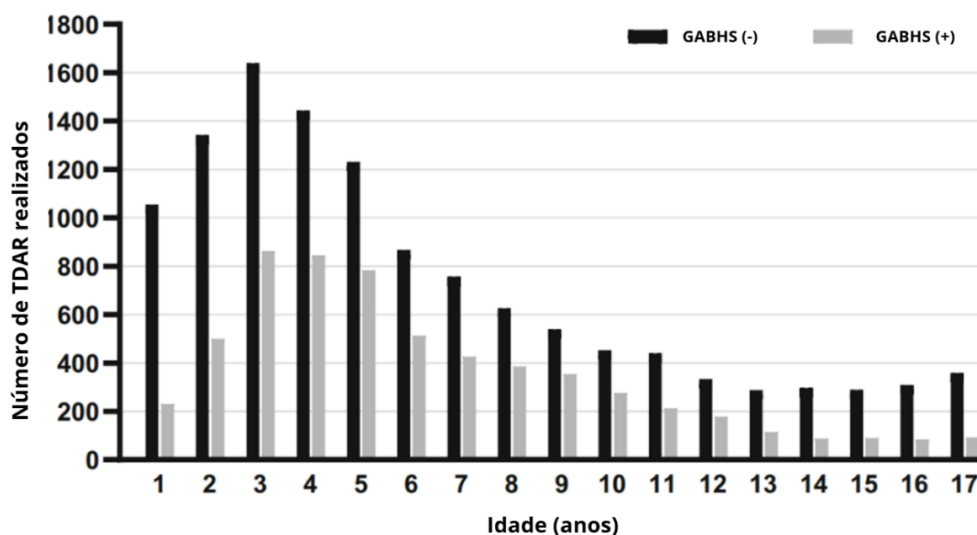
O diagnóstico da infecção ocorreu pela realização de TDAR, e através da distribuição do número de testes realizados por mês e respetivos resultados (**Figura 2.6**) verificou-se a existência de uma variação sazonal, com maior incidência na primavera, especialmente nos meses de maio e junho, e outono, mais precisamente nos meses de outubro, novembro e dezembro. Tradicionalmente, as infecções da orofaringe possuem maior incidência no inverno e

no início da primavera (67), portanto, este estudo demonstrou uma alteração que se pode atribuir a variações climáticas entre os diversos países e regiões (6).



**Figura 2.6.** Distribuição por meses do número e resultado dos TDAR realizados. Adaptado de (6). GABHS (+): Infecção por GABHS positiva; GABHS (-): Infecção por GABHS negativa.

No que concerne a distribuição por grupos etários, observou-se um pico de incidência aos 3 anos, seguindo-se uma diminuição progressiva até aos 16 anos, tal como é possível constatar pela análise da **Figura 2.7**.

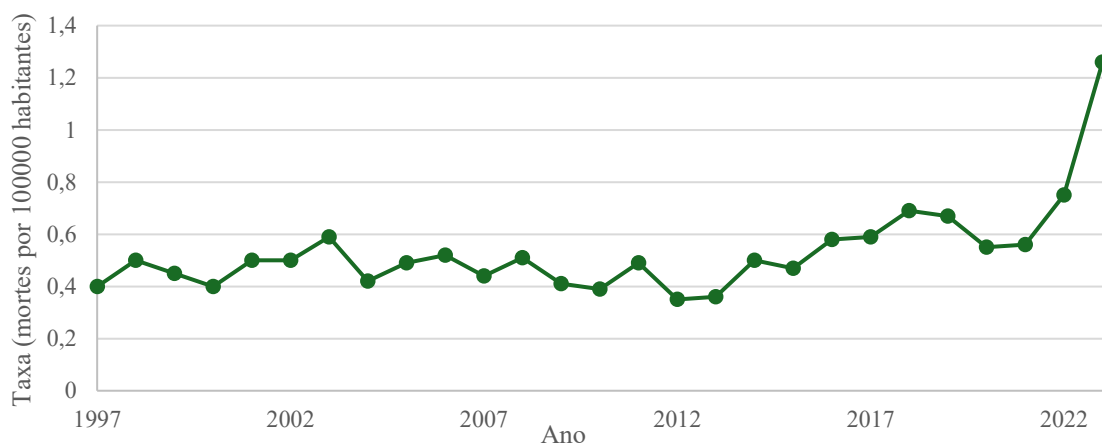


**Figura 2.7.** Distribuição etária dos resultados dos TDAR de infecção por GABHS. Adaptado de (6). GABHS (+): Infecção por GABHS positiva; GABHS (-): Infecção por GABHS negativa.

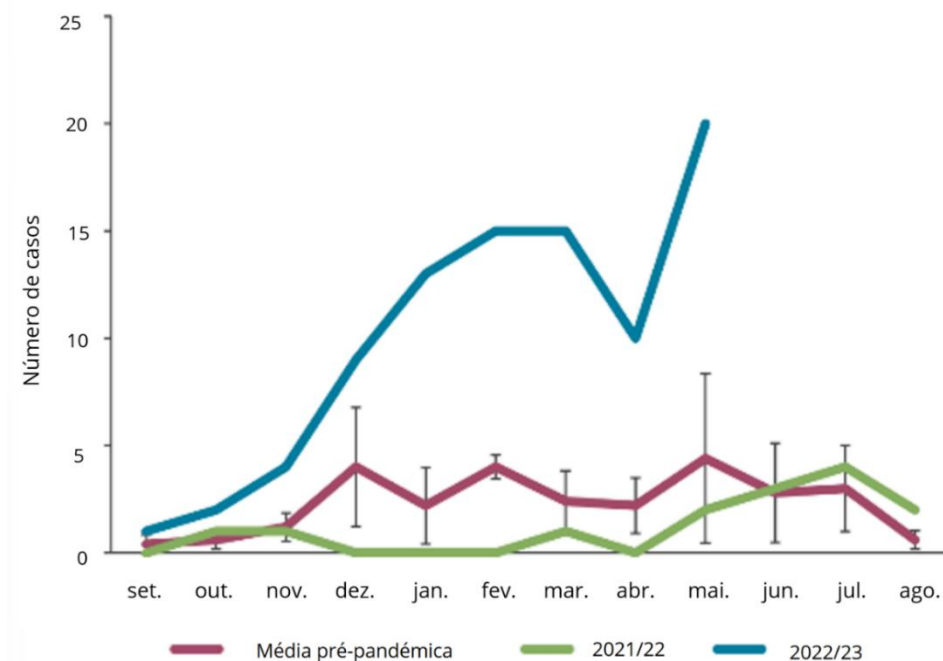
Embora a amigdalite bacteriana seja geralmente autolimitada, podem ocorrer complicações graves se a terapêutica farmacológica não for instituída atempadamente. A taxa de mortalidade nas áreas ABC tem aumentado gradualmente ao longo dos anos, verificando-se um pico em 2023, onde se alcançaram 1,26 mortes por 100000 habitantes. Estes dados encontram-se disponíveis na **Figura 2.8**.

Em 2022, foi emitido um alerta no Reino Unido e em vários países da Europa reportando um aumento inesperado da incidência de infeções por *S. pyogenes* e, conseqüentemente, da mortalidade associada, sobretudo em crianças com idade inferior a 10 anos (11-13).

Em Portugal, entre setembro de 2022 e maio de 2023 registou-se um aumento das infeções invasivas por GABHS em crianças quatro vezes superior à média do mesmo período em época pré-pandémica (2014 a 2019), tal como é possível observar na **Figura 2.9**. Verificou-se também que 34% dos casos exigiram internamento em cuidados intensivos e a taxa de letalidade foi 5,1%, reforçando assim a importância de manter a vigilância epidemiológica e uma resposta adequada por parte das entidades de saúde (68).



**Figura 2.8.** Taxa de mortalidade por infeções invasivas do GABHS nas áreas ABC. Adaptado de (66).



**Figura 2.9.** Distribuição por mês dos casos de doença invasiva por GABHS em população pediátrica, no período pré-pandêmico, e entre 2021 e 2023. Adaptado de (68).

## 2.4. Fisiopatologia

O processo infeccioso causado pelo *S. pyogenes* inicia-se através da transmissão de gotículas respiratórias contaminadas de indivíduo para indivíduo, sendo que esta bactéria pode sobreviver na pele e no interior do hospedeiro durante várias horas a dias (46).

Após a entrada no organismo, a primeira etapa é a adesão às células do epitélio através da interação do *pili*, das proteínas de ligação à fibronectina, da proteína de superfície M e da cápsula de ácido hialurônico com os recetores das células epiteliais CD46 e CD44, respetivamente (45, 46, 69, 70). Este processo é dinâmico devido à capacidade que o GABHS possui de se mover para outras superfícies de adesão onde o ambiente para a sobrevivência e multiplicação seja mais favorável (46).

Em seguida, ocorre a libertação de toxinas que comprometem a integridade das células epiteliais, particularmente a exotoxina B que conduz à clivagem de proteínas das junções epiteliais e da matriz extracelular, de fatores do complemento, do péptido antimicrobiano derivado da catelicidina (LL-37), de componentes de autofagia e quimiocinas; as estreptolisinas S e O que induzem a morte celular através da formação de poros e permitem a penetração da bactéria em tecidos adjacentes (45).

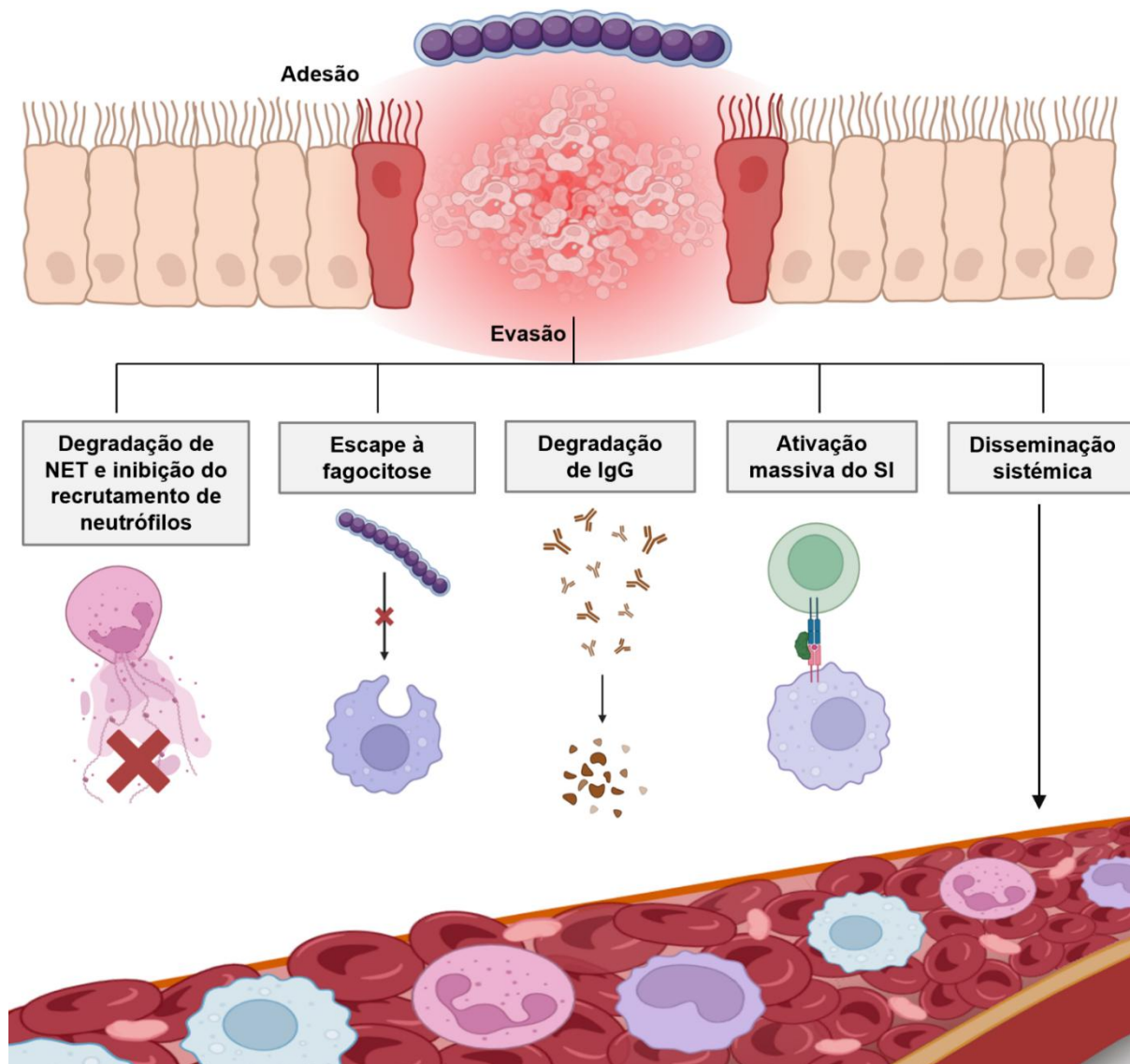
A inibição da infiltração e ativação de neutrófilos destaca-se como uma importante estratégia para evasão do sistema imunitário. Os principais mecanismos envolvidos consistem na degradação do LL-37 através da exotoxina B; clivagem da IL-8 por ação da protease do envelope; quebra do componente do complemento C5a pela C5a peptidase; estimulação da libertação do péptido C relacionado ao gene da calcitonina nos tecidos infetados através da estreptolisina S e rotura do complexo de Golgi por ação da DNase e estreptolisina O (45).

O escape à fagocitose é mais um dos mecanismos de evasão desta bactéria que é possível devido à ação das DNases que degradam armadilhas extracelulares de neutrófilos. Ocorre também a secreção de enzimas, como é o caso das endopeptidases, que degradam a Imunoglobulina G, evitando assim a opsonização e o reconhecimento pelos fagócitos (45).

É ainda importante referir os superantigénios que causam uma amplificação da resposta do sistema imunitário ao se ligarem diretamente aos recetores das células T e ao complexo major de histocompatibilidade de classe II das células apresentadoras de antígenos (45).

Por fim, a disseminação sistémica é promovida através de dois mecanismos de camuflagem por fatores do hospedeiro: i) o revestimento da superfície com fragmentos de eritrócitos degradados pelas estreptolisinas e proteína S (45, 46); e ii) com fibrinogénio, por ação da estreptoquinase, que permite o recrutamento do plasminogénio e posterior conversão em plasmina, conferindo a capacidade de degradação da matriz de fibrina e a dissolução de coágulos (45, 71).

Na **Figura 2.10** é possível verificar os mecanismos através dos quais o *S. pyogenes* desencadeia a doença.



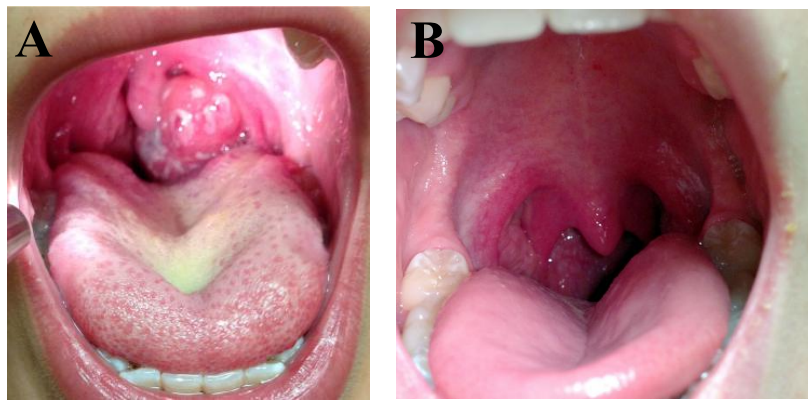
**Figura 2.10.** Ilustração da patogénese do *S. pyogenes*. Adaptado de (39, 45, 70, 72). Criado com *BioRender: Scientific Image and Illustration Software*. NET: Armadilhas extracelulares de neutrófilos; IgG: Imunoglobulina G; SI: Sistema imunitário.

## 2.5. Sinais e Sintomas

A identificação dos sinais e sintomas da amigdalite bacteriana é de extrema importância para que o diagnóstico seja corretamente instituído e se diferenciem outras etiologias. O quadro clínico desta patologia caracteriza-se por início súbito de febre e odinofagia frequentemente associadas ao eritema e aumento das amígdalas, disfagia, linfadenopatia cervical e presença de exsudado tonsilar com coloração amarelada ou esbranquiçada. Outros sintomas que podem estar presentes são petéquias palatinas, úvula inflamada, erupção escarlatiniforme, dor de cabeça, mialgias, vômitos e dor abdominal (1, 73-75).

A tosse, rinorreia, úlceras orais e/ou injeção conjuntival são sintomas mais específicos da amigdalite viral, uma vez que a prevalência da faringite com etiologia bacteriana foi superior (42%) em indivíduos com ausência destes sintomas (76). A presença de petéquias no palato também se revelou um parâmetro clínico relevante na diferenciação da etiologia uma vez que apresentou um valor preditivo da amigdalite bacteriana mais elevado comparativamente à presença de exsudado tonsilar (77).

Na **Figura 2.11** é possível observar a comparação entre as características clínicas da amigdalite bacteriana (esquerda) e viral (direita).



**Figura 2.11.** Características clínicas da amigdalite bacteriana (A) e viral (B).  
Adaptado de (78).

## 2.6. Diagnóstico

O diagnóstico da amigdalite por GABHS varia consideravelmente no mundo devido a vários fatores, nomeadamente a organização dos sistemas de saúde, questões económicas e aspetos epidemiológicos do país em questão, incluindo a incidência da febre reumática (10).

A abordagem do doente com sintomas de amigdalite deve iniciar-se pela estratificação através do uso de sistemas de *score* clínicos, que foram desenvolvidos com o objetivo de distinguir a faringite causada pelo *S. pyogenes* de outras etiologias. Existem alguns sistemas propostos, nomeadamente o Centor (79), o McIsaac (80) e o FeverPAIN (81).

O Centor *score* foi desenvolvido em 1981 e baseou-se num estudo que envolveu 286 adultos num departamento de emergência no estado de Virgínia. É calculado através de quatro parâmetros, sendo que cada um contribui com um ponto, num intervalo de 0 a 4. Estes são a presença de febre acima dos 38°C, de exsudado tonsilar, de linfadenopatia cervical anterior dolorosa e ausência de tosse (79).

O McIsaac *score*, também conhecido como Centor *score* modificado, foi desenvolvido em 1998 e teve por base um estudo que incluiu 621 crianças e adultos provenientes de 49 comunidades em Ontário, no Canadá. Este difere do anterior na medida que adiciona como critério o ajuste à idade do doente, já que esta patologia é mais prevalente em crianças. Assim, nos doentes com idade entre o 13 e 14 anos, é adicionado um ponto e nas situações em que o indivíduo tem 45 ou mais anos subtrai-se um ponto. Este sistema possui um intervalo de -1 a 5 (80). Na **Tabela 2.3** é possível observar a comparação entre estes dois *scores*.

**Tabela 2.3.** Sistemas de *score* Centor e McIsaac (79, 80).

	<b>Centor</b>	<b>McIsaac</b>
<b>Sintomas</b>	<b>Pontos</b>	<b>Pontos</b>
Temperatura >38°C	1	1
Ausência de tosse	1	1
Linfadenopatia cervical anterior dolorosa	1	1
Exsudado tonsilar	1	1
Idade: 3-14 anos	-	1
Idade: 15-44 anos	-	0
Idade: ≥ 45 anos	-	-1

Com base no valor de pontuação obtido é então possível avaliar o risco da faringite provocada pelo *S. pyogenes* (**Tabela 2.4**).

**Tabela 2.4.** Risco de faringite por GABHS com base na pontuação obtida no Centor *score* e McIsaac *score* (79, 82).

Centor <i>score</i> (79)		McIsaac <i>score</i> (82)	
Pontuação	Risco de faringite por GABHS (%)	Pontuação	Risco de faringite por GABHS (%)
0	2,5 %	$\leq 0$	1 – 2,5 %
1	6,5 %	1	5 – 10 %
2	15 %	2	11 – 17 %
3	32 %	3	28 – 35 %
4	56 %	$\geq 4$	51 – 53 %

Ao comparar os dois sistemas, de acordo com uma meta-análise que avaliou o desempenho no diagnóstico da faringite por GABHS nos cuidados primários, ambos apresentaram uma performance semelhante e demonstraram-se suficientes para excluir a infecção por GABHS, quando a pontuação é  $\leq 0$ . No entanto, isoladamente, nenhum foi suficiente para descartar a infecção, visto que, mesmo com uma pontuação de 5, o valor preditivo positivo foi de cerca de 55%, o que reforça a necessidade da realização de um teste de diagnóstico adicional (83).

O último e mais recente sistema de *score* clínico é o FeverPAIN, que foi desenvolvido em 2013 e baseou-se na análise de dados clínicos e microbiológicos recolhidos em dois estudos coorte, totalizando mais de 1100 doentes com dor de garganta, no Reino Unido. Este sistema é composto por cinco critérios, cada um com o valor de 1 ponto e a pontuação varia de 0 a 5. Estes critérios são a presença de febre nas últimas 24 horas, de exsudado tonsilar, o atendimento médico até 3 dias após o início dos sintomas, a inflamação das amígdalas e a ausência de tosse (81).

De acordo com um estudo, onde se realizou a comparação com o FeverPAIN e o Centor *score*, concluiu-se que o FeverPAIN forneceu uma classificação mais precisa e identificou um maior número de pacientes com baixo risco de infecção por GABHS. Assim apresenta-se como um instrumento clínico eficaz (81).

Além dos sistemas de *score*, existem vários testes laboratoriais que permitem o diagnóstico da amigdalite por GABHS, nomeadamente TDAR, cultura da orofaringe e amplificação de ácidos nucleicos. Nos dois primeiros, a amostra utilizada é um esfregaço da orofaringe posterior e das amígdalas cujo procedimento se baseia na fricção vigorosa com zaragatoa na superfície de ambas as amígdalas e parede posterior da faringe, evitando o contacto com outras áreas da orofaringe e a contaminação com saliva, através do uso de um depressor da língua e iluminação eficaz (84).

Os TDAR são amplamente utilizados no diagnóstico desta patologia devido à rapidez na obtenção de resultados (5-10 minutos), ao custo reduzido, à elevada especificidade (~90%–95%) e à facilidade de execução. No entanto, a sensibilidade reduzida (~80-90 %), a variabilidade entre testes no que concerne a especificidade e a incapacidade de diferenciar entre infeção ativa e o estado de portador assintomático podem constituir uma desvantagem (3, 7, 85). Existem 3 tipos de TDAR: aglutinação em látex, imunoensaio enzimático e imunoensaio ótico. Em todos os tipos, o procedimento baseia-se na extração ácida que solubiliza o hidrato de carbono do grupo A de Lancefield's (antigénio) presente na parede celular da bactéria. De seguida ocorre uma reação imunológica que permite detetar a presença ou ausência deste antigénio (3).

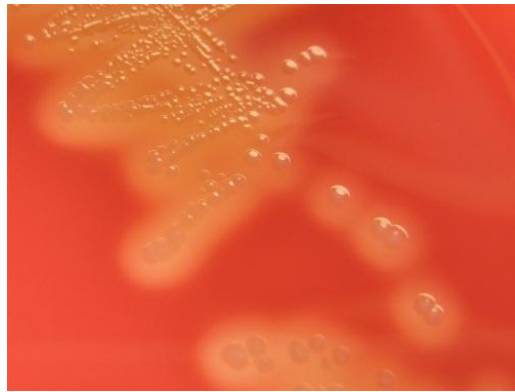
Na aglutinação em látex, a amostra é colocada em contato com esferas de látex acopladas a anticorpos específicos e o resultado é positivo quando se verifica aglutinação. Atualmente, este teste não se utiliza na prática clínica devido à baixa sensibilidade (3).

Nos ensaios imunoenzimáticos, a amostra é depositada na extremidade de uma tira de nitrocelulose e migra para uma área onde forma o complexo antigénio-anticorpo. Pelas suas características são os mais utilizados na clínica (3).

Por fim, nos imunoensaios óticos a amostra é colocada numa membrana de silicone na presença de um reagente e o resultado obtém-se pela alteração das propriedades óticas da membrana quando se forma o complexo antigénio-anticorpo. Apesar destes testes possuírem elevada sensibilidade, são pouco utilizados devido ao elevado custo (3).

Na cultura da orofaringe, o esfregaço orofaríngeo é semeado numa placa de ágar com sangue de carneiro ou cavalo, contendo o meio enriquecido com 4 a 6% de dióxido de carbono a 5%, devendo ser incubada a  $35 \pm 1^\circ \text{C}$  durante 16-20 horas (7, 22). O aspeto típico das colónias do GABHS caracteriza-se pela coloração branca ou cinzenta, superfície lisa e húmida, diâmetro  $\geq 0,5 \text{ mm}$ , sendo os rebordos circundados por uma zona de  $\beta$ -hemólise frequentemente duas a quatro vezes maior que o diâmetro da colónia (**Figura 2.12**) (86).

Este teste possui uma sensibilidade de 90–95% e além da identificação dos agentes patogénicos permite a avaliação da suscetibilidade a antibióticos, o que pode constituir uma vantagem quando se suspeite de resistência. As principais desvantagens deste método são o tempo para obtenção dos resultados (~24 - 48 horas) e a incapacidade de diferenciar entre infecção ativa e um portador assintomático (7, 86).



**Figura 2.12.** Colónias de *S. pyogenes* em meio de cultura ágar sangue. Adaptado de (86).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos representam outra opção no diagnóstico desta patologia e detetam sequências genómicas específicas, tais como o gene da Exotoxina B, sendo o resultado positivo quando ocorre amplificação do gene isolado. Existem vários tipos aprovados pela Administração de Medicamentos e Alimentos (FDA) com distintos tempos na obtenção de resultados e especificidades de utilização (87). Uma das principais vantagens destes testes são a elevada sensibilidade (97,5%) e especificidade (95,8%) e a rapidez na obtenção de resultados, no entanto o custo elevado, a complexidade e a necessidade de profissionais treinados podem constituir desvantagens significativas, o que limita bastante a sua utilização na clínica (88).

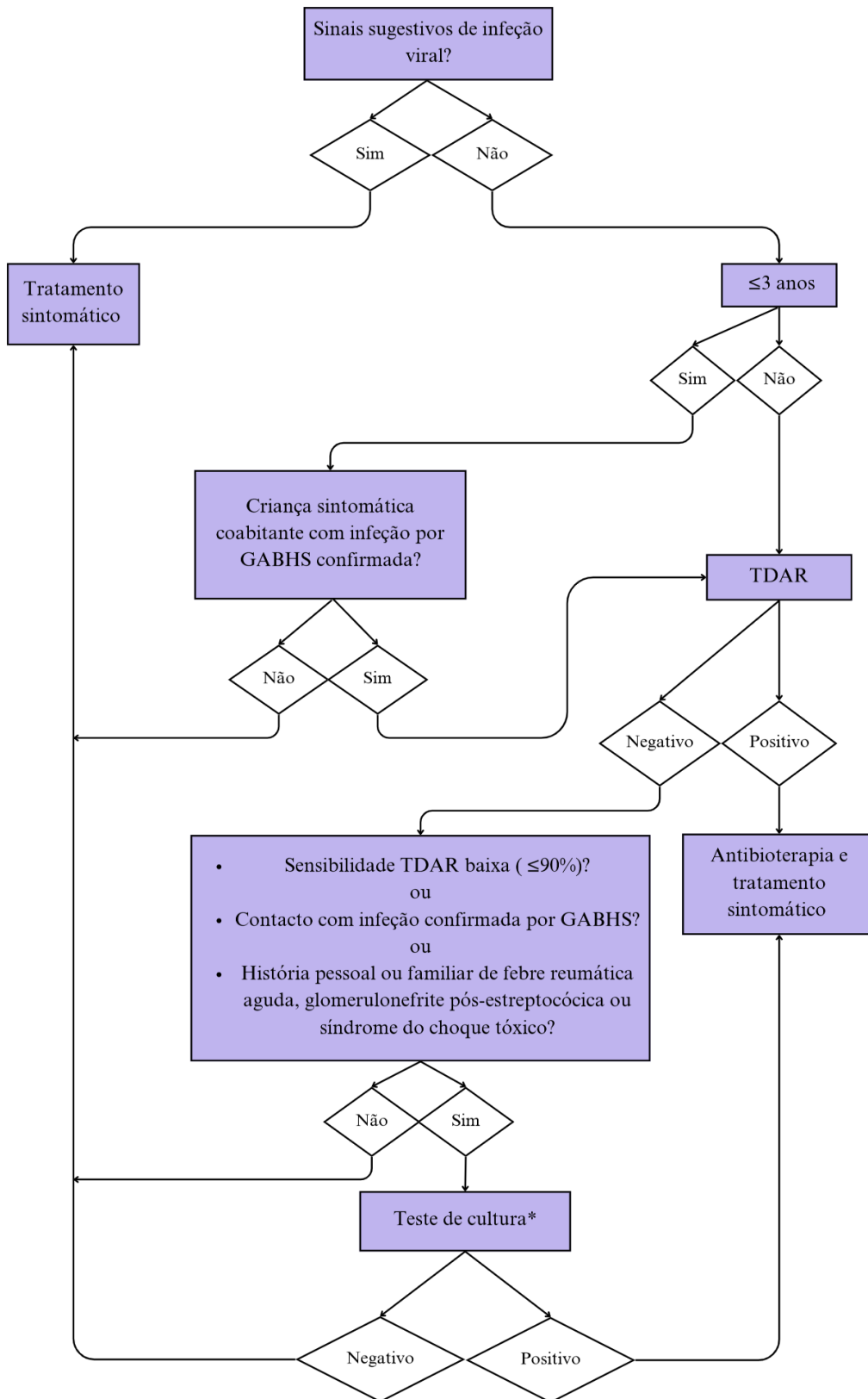
O uso da inteligência artificial como auxiliar no diagnóstico da amigdalite por GABHS é um conceito emergente que tem apresentado potencial relevante.

Uma das aplicações consiste na sua utilização como ferramenta de apoio à decisão clínica através de um algoritmo de aprendizagem automática, como é o caso do SVM (Support Vector Machine) que permite prever o número de casos positivos de GABHS através de alguns dados disponibilizados. De acordo com um estudo, o valor preditivo positivo obtido foi de 80,6%, ou seja, em 36 casos de faringite estreptocócica diagnosticada através do uso do *score* McIsaac e TDAR seguido de cultura da orofaringe nas situações em que o teste foi negativo, o SVM identificou 27 casos, evidenciando assim a sua relevância (89).

Além disso, a inteligência artificial tem sido utilizada na automatização do processo de análise de culturas da orofaringe permitindo resultados mais precisos comparativamente a métodos de testagem não moleculares (90).

Uma vez que as *guidelines* não são concordantes quanto ao procedimento no diagnóstico da amigdalite por GABHS, na presente Dissertação optou-se pela apresentação das indicações da norma n.º 020/2012 da DGS (91), da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infeciosas (ESCMID) (24) e da OMS (9).

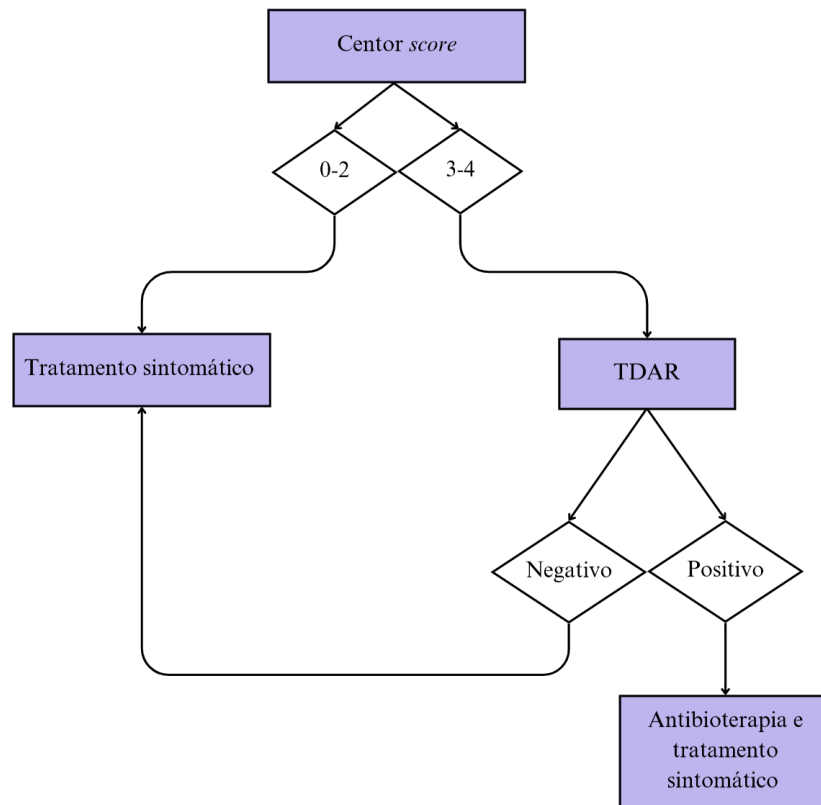
O diagnóstico da amigdalite em idade pediátrica, segundo a norma da DGS, deve efetuar-se de acordo com o fluxograma apresentado na **Figura 2.13** (91).



**Figura 2.13.** Fluxograma do diagnóstico da amigdalite em idade pediátrica. Adaptado de (91). TDAR: teste diagnóstico antigénico rápido.

\*Deve recorrer-se à realização do teste de cultura como primeira linha nas situações em que o TDAR não esteja disponível ou caso o doente possua hipersensibilidade tipo I às penicilinas, de modo que seja possível a realização do antibiograma.

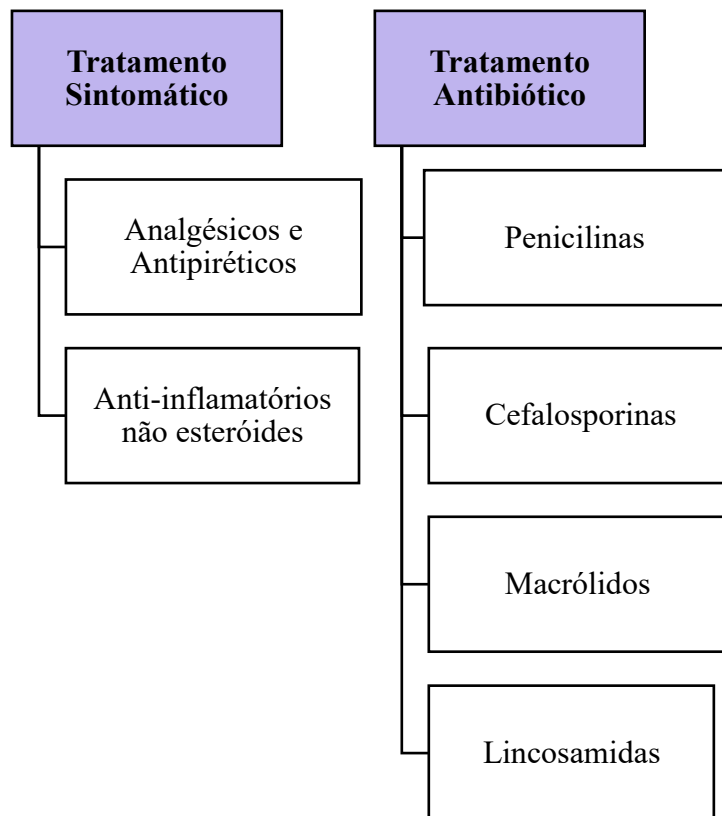
Nos adultos, a abordagem deve iniciar-se pela aplicação do *Centor score*, já que este revelou maior utilidade nesta faixa etária devido às apresentações clínicas distintas da amigdalite nas crianças (24). É recomendada a realização da confirmação microbiológica através do TDAR, não sendo necessária a execução de testes de cultura adicionais (9, 24, 25). Na **Figura 2.14** é possível observar o fluxograma do diagnóstico nos adultos.



**Figura 2.14.** Fluxograma do diagnóstico da amigdalite nos adultos (9, 24). TDAR: teste diagnóstico antigénico rápido.

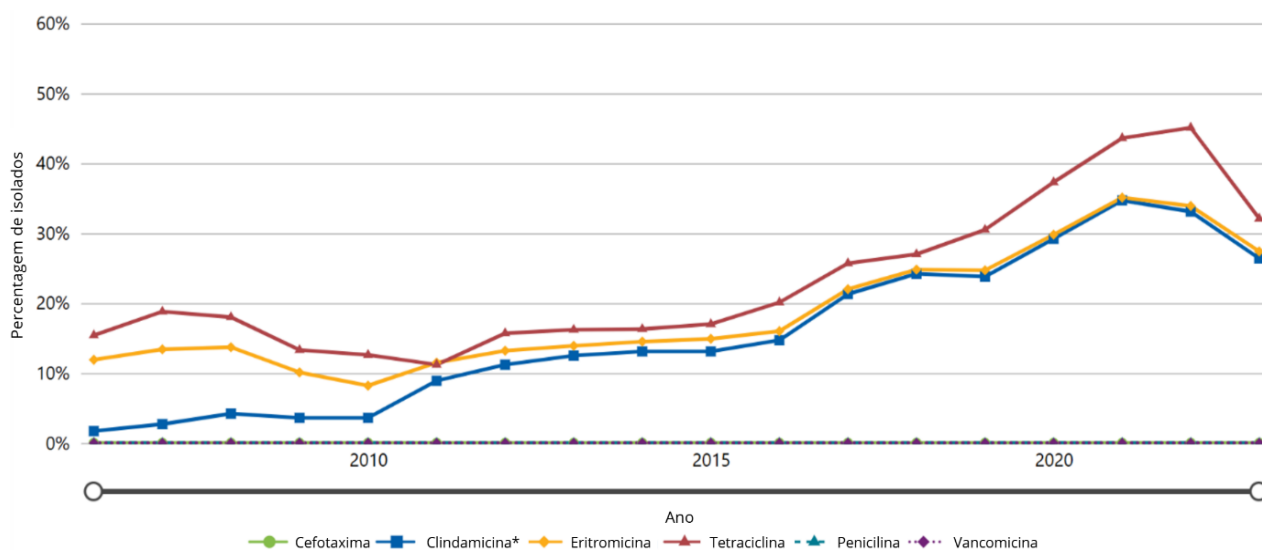
### 3. Terapêutica Farmacológica

O tratamento da amigdalite subdivide-se em sintomático, quando a etiologia não é bacteriana, e antibiótico quando se confirma a infeção pelo *S. pyogenes* através dos métodos de diagnóstico. No tratamento sintomático pretende-se reduzir os sintomas inflamatórios, recorrendo-se, para tal, aos analgésicos e antipiréticos, como é o caso do paracetamol, e aos anti-inflamatórios não esteróides (AINE), nomeadamente ao ibuprofeno. Já o tratamento antibiótico tem por objetivo o controlo da infeção bacteriana através de antibacterianos, nomeadamente penicilinas, cefalosporinas, macrólidos e lincosamidas (8-10, 24, 91-93). Na **Figura 3.1.** encontram-se sintetizadas as opções terapêuticas disponíveis.



**Figura 3.1.** Opções farmacoterapêuticas disponíveis para o tratamento da amigdalite bacteriana (8, 9, 24, 91).

O antibiótico de escolha no tratamento deve ter em consideração a suscetibilidade do GABHS aos antibacterianos. De acordo com dados recentes do CDC, a resistência aos principais antibióticos foi crescente ao longo dos anos, tendo reduzido ligeiramente em 2022 e em 2023, tal como é possível constatar pela análise da **Figura 3.2**. Em 2023, verificou-se uma resistência de 0% à cefotaxima, 26,4% à clindamicina, 27,4 % à eritromicina, 32,1% à tetraciclina, 0% à penicilina e 0% à vancomicina (66); portanto, a penicilina e a cefotaxima continuam a ser terapêuticas eficazes contra o GABHS.



**Figura 3.2.** Percentagem de isolados de *S. pyogenes* resistentes aos antibióticos nas áreas ABC desde 2006 até 2023. Adaptado de (66). \*A partir de 2011, começou a testar-se resistência constitutiva e induzível à clindamicina. No período anterior, apenas se determinava a constitutiva.

### 3.1. Algoritmo Farmacoterapêutico

Após o estabelecimento do diagnóstico de amigdalite por GABHS, deve instituir-se a terapêutica farmacológica com antibióticos de modo a evitar as complicações supurativas e não supurativas, erradicar a bactéria, evitar o contágio, encurtar a duração da doença (94) e promover o alívio dos sintomas, apesar do efeito ser modesto a este nível (95, 96).

De acordo com uma revisão da literatura (10) que comparou as diferentes *guidelines* existentes, a primeira linha terapêutica consiste na toma oral da fenoximetilpenicilina, quando disponível, ou de amoxicilina (em monoterapia), podendo ainda optar-se pela administração intramuscular de benzilpenicilina quando o acompanhamento do doente não é possível, existe intolerância à via oral, baixa adesão terapêutica ou nos casos em que não seja expectável a conclusão do tratamento por via oral (10).

Nas situações em que existe alergia às penicilinas, de acordo com as *guidelines* americanas [Colégio Americano de Médicos (ACP) e CDC] (92) e a norma da DGS (91), as reações de hipersensibilidade subdividem-se em tipo 1 (reação anafilática) e não tipo 1, de acordo com a gravidade. Nas reações menos graves (não tipo 1), recorre-se às cefalosporinas de 1.<sup>a</sup> (cefadroxil e cefalexina) e 2.<sup>a</sup> geração (cefuroxima e cefeprozil); e nas mais graves (anafiláticas) recorre-se aos macrólidos (azitromicina, claritromicina e eritromicina) ou a uma lincosamida (clindamicina) (8-10, 91, 92). No que diz respeito aos macrólidos, a azitromicina e a claritromicina são mais frequentemente utilizadas (8, 9, 92); no entanto, em alguns países, como, por exemplo, a Inglaterra (93) e a Nova Zelândia (97), a eritromicina é também uma opção terapêutica correntemente usada.

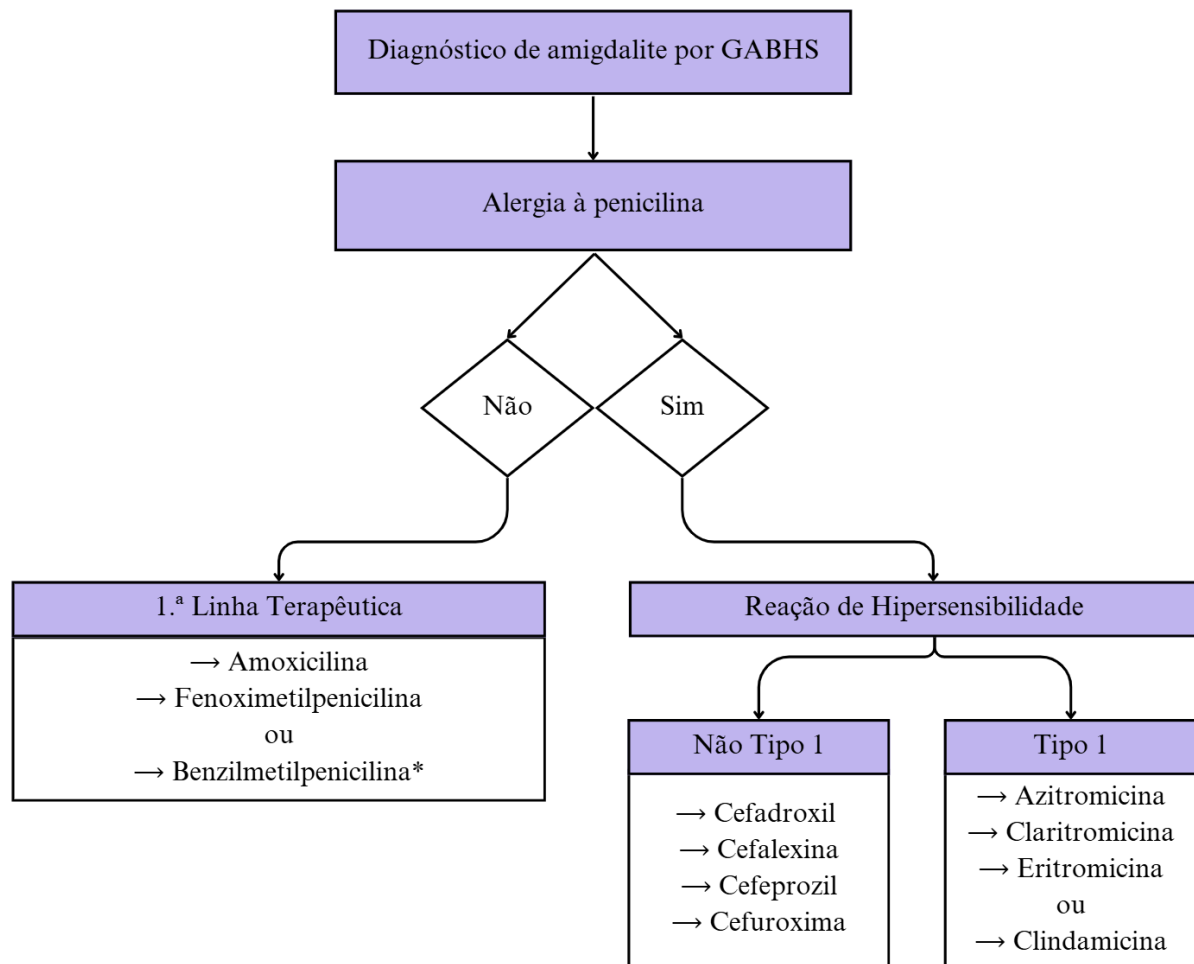
Na gravidez, o algoritmo terapêutico é semelhante ao referido excluindo a claritromicina (98), devendo privilegiar-se a eritromicina, quando for necessário recorrer aos macrólidos, devido ao facto de possuir maior experiência de utilização durante esta fase e reduzido risco de malformações congénitas ou cardiovasculares (99).

Para o tratamento das amigdalites recorrentes, a tonsilectomia destaca-se como primeira linha, de modo a reduzir a prescrição de antibióticos e o surgimento de resistências (100). Todavia, pode recorrer-se à amoxicilina em associação com o ácido clavulânico, à clindamicina e à cefpodoxima, quando a amigdalite recorrente se encontra na fase sintomática e em situações de contra-indicação ou relutância quanto à cirurgia (94, 100).

Segundo uma revisão sistemática que comparou a eficácia dos diferentes antibacterianos na resolução dos sintomas e a ocorrência de efeitos indesejáveis numa população constituída por adultos e crianças, não existe evidência suficiente para afirmar que existem diferenças clinicamente relevantes entre as penicilinas, cefalosporinas e macrólidos, portanto, a penicilina continua a ser considerada o tratamento de primeira linha na amigdalite (101).

De acordo com a OMS, a duração do tratamento antibiótico deve ter por base a prevalência local de FRA e fatores de risco individuais. Em países com baixa prevalência de FRA e quando não existe história pessoal de complicações, o tratamento deve possuir a duração de 5 dias. Já em regiões com risco moderado a elevado, história pessoal de complicações e idade entre os 3 e 21 anos, a duração do tratamento deve ser 10 dias (9). A maioria das *guidelines* recomenda uma duração de 10 dias com o objetivo de reduzir a incidência de FRA (10), contudo regimes de curta duração também apresentam vantagens e demonstraram não estar associados a um aumento da transmissão domiciliária (102). Assim, pode considerar-se adequada uma duração de tratamento entre os 5 e 10 dias no caso dos adultos e 10 dias nas crianças.

Na **Figura 3.3** é possível observar o algoritmo de tratamento farmacológico da amigdalite bacteriana nos adultos e nas crianças.

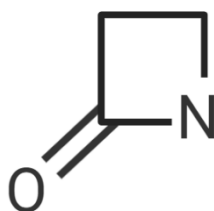


**Figura 3.3.** Algoritmo farmacoterapêutico da amigdalite bacteriana (8-10, 91-93). \*Quando o acompanhamento não é possível, existe intolerância à via oral, baixa adesão terapêutica ou em situações que não seja expectável a conclusão do tratamento por via oral.

## 3.2. Antibioterapia

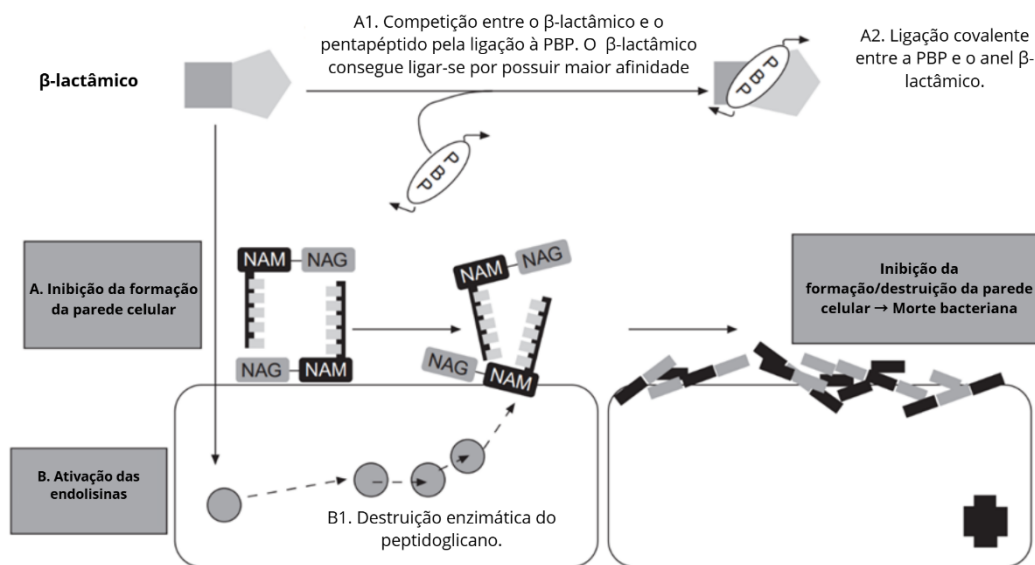
### 3.2.1. $\beta$ -Lactâmicos

Os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos constituem uma classe de fármacos que inclui as penicilinas, as cefalosporinas, os carbapenemos e os monobactamos. Este grupo caracteriza-se pela presença do anel  $\beta$ -lactâmico (**Figura 3.4**) e tem uma ação bactericida ao atuar na síntese da parede celular bacteriana (103).



**Figura 3.4.** Representação do anel  $\beta$ -lactâmico (104).

O mecanismo de ação baseia-se na inibição da síntese da parede celular bacteriana através da inativação das transpeptidases, também chamadas de proteínas de ligação à penicilina (PBP), que são responsáveis pela formação de tetrapeptídeos a partir de pentapeptídeos, passo fundamental na síntese da parede celular. Uma vez que o anel  $\beta$ -lactâmico é semelhante à porção do pentapeptídeo onde as transpeptidases se ligam, é possível a inativação destas enzimas através do estabelecimento de uma ligação covalente, que interrompe o processo de transpeptidação  $\beta$ -lactâmica terminal e promove a lise bacteriana (104). Algumas bactérias, especialmente as Gram-positivas produzem autolisinas (enzimas de degradação) que estão envolvidas na renovação normal da parede celular. Esta ação degradativa ocorre mesmo na ausência da parede celular (devido à penicilina), portanto além da inibição da formação, verifica-se destruição da parede celular existente (105). Na **Figura 3.5** é possível observar o mecanismo de ação desta classe de antibióticos.



**Figura 3.5.** Mecanismo de ação dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Adaptado de (104). NAM: Ácido N-acetilmurâmico; NAG: N-acetil-D-glucosamina; PBP: Proteína de ligação à penicilina.

Atualmente, o *S. pyogenes* ainda permanece sensível aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (45, 66). As razões não estão totalmente esclarecidas, mas considera-se que possam estar relacionadas com diferenças na taxa e mecanismo de transferência horizontal de genes entre o GABHS e outros *Streptococcus* (106). Apesar disto, já foram divulgados alguns casos de suscetibilidade reduzida devido alterações genéticas nas PBP, o que reduz a afinidade de ligação do antibacteriano (107-109).

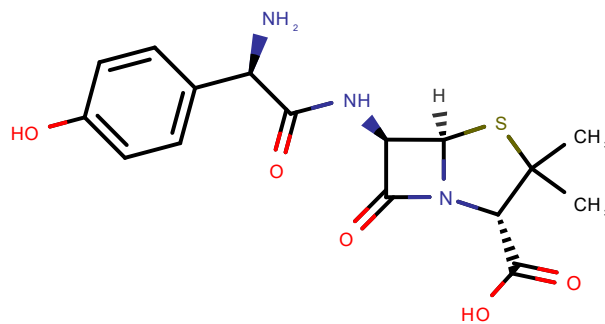
### → Penicilinas

As penicilinas caracterizam-se pela presença do ácido 6-aminopenicilânico ligado ao anel  $\beta$ -lactâmico (104). As cadeias laterais de cada tipo particular de penicilina podem variar, afetando o espectro antimicrobiano, a estabilidade no suco gástrico, a hipersensibilidade cruzada e a suscetibilidade às  $\beta$ -lactamases (105).

A alergia às penicilinas é uma das principais causas para a utilização de antibióticos com um espectro mais amplo e com maior historial de resistências. De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise, a prevalência global dos pacientes com alergia às penicilinas foi 9,4%, sendo maior em países desenvolvidos (110). Estudos anteriores comprovaram que 95% dos doentes classificados como alérgicos à penicilina estão incorretamente rotulados e deverão tolerar as penicilinas com segurança. Assim, a remoção desta atribuição, quando incorreta, deve ser uma prioridade de modo a otimizar o uso de antibióticos considerados primeira linha e reduzir as resistências antimicrobianas (110, 111).

### Amoxicilina

A amoxicilina (**Figura 3.6**) é uma aminopenicilina por possuir um grupo amina livre na posição  $\alpha$  do anel  $\beta$ -lactâmico, o que permite aumentar a capacidade de penetração nas membranas externas das bactérias Gram-negativas (112).



**Figura 3.6.** Estrutura química da amoxicilina. Adaptado de (113).

Como principais indicações terapêuticas deste antibiótico destacam-se a sinusite bacteriana aguda, a otite média aguda, a amigdalite e faringite agudas estreptocócicas, exacerbações agudas da bronquite crônica, pneumonia adquirida na comunidade, cistite aguda, bacteriúria assintomática na gravidez, pielonefrite aguda, febre tifoide e paratifoide, abscesso dentário com celulite disseminada, infecções de próteses articulares, erradicação de *Helicobacter pylori*, doença de Lyme e profilaxia da endocardite (114).

Na **Tabela 3.1** é possível observar a posologia recomendada no tratamento da amigdalite bacteriana, no adulto e na criança.

**Tabela 3.1.** Posologia de amoxicilina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 9, 91, 114, 115).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração, duração do tratamento
Amoxicilina	Adulto	500 mg	8/8 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
		750 mg – 1g	12/12 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.  No caso de infecções graves: 8/8 horas, via oral, durante 10 dias.
	Crianças	40 - 90 mg/kg/dia (Máximo: 500 mg/dose)	12/12 horas, via oral, durante 10 dias.

Abordando agora os efeitos indesejáveis, como frequentes destacam-se a diarreia, náuseas e erupções cutâneas. Relativamente a contraindicações é importante referir a hipersensibilidade a qualquer uma das penicilinas e história de reação de hipersensibilidade imediata grave a outro fármaco beta-lactâmico (114).

Como principais interações medicamentosas destacam-se a probenecida uma vez que esta diminui a secreção tubular renal da amoxicilina; o alopurinol devido ao aumento da probabilidade de reações cutâneas alérgicas; as tetraciclina e outros fármacos bacteriostáticos uma vez que estes podem antagonizar o efeito bactericida; os anticoagulantes orais já que se

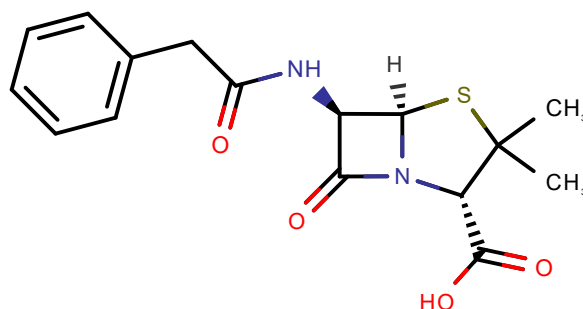
verificaram casos onde ocorreu um aumento do rácio normalizado internacional (INR) (nas situações em que a administração concomitante for necessária, o tempo de protrombina ou o INR devem ser monitorizados com a adição ou retirada da amoxicilina) e o metotrexato porque a amoxicilina pode reduzir a excreção deste fármaco, levando à sua acumulação (114).

Na gravidez e amamentação, a amoxicilina pode ser utilizada quando os benefícios se sobreponham aos riscos associados, já que é considerada de classe B (ausência de risco fetal demonstrada em experimentação animal ou em estudos humanos) pela FDA e apesar de ser excretada no leite materno em pequenas quantidades, é considerada segura durante a amamentação na dose habitual (114, 116).

A amoxicilina é suscetível às  $\beta$ -lactamases (enzimas bacterianas que degradam o anel  $\beta$ -lactâmico), portanto o seu uso em combinação com o ácido clavulânico (inibidor das  $\beta$ -lactamases) é amplamente utilizado. Esta associação apesar de eficaz, possui algumas desvantagens, nomeadamente o aumento da incidência de efeitos indesejáveis maioritariamente gastrointestinais (117, 118). Tendo isto em consideração, no tratamento da amigdalite por *S. pyogenes* recomenda-se o uso de amoxicilina em monoterapia porque a bactéria é suscetível e ainda não se confirmou que seja produtora de  $\beta$ -lactamases (119). A única exceção onde se pode considerar a associação ao ácido clavulânico é nas situações de amigdalites recorrentes (94, 100), visto que a sua etiologia está relacionada com outras bactérias (120).

### Benzilpenicilina (penicilina G)

A benzilpenicilina (**Figura 3.7**) é um fármaco antibacteriano com baixa biodisponibilidade oral, portanto é geralmente administrado por via intravenosa na forma de sal. Os sais sódico e potássico apresentam uma rápida absorção, já os sais benzatínico e procaínico constituem formas de libertação prolongada, devendo por isso ser reservados para o tratamento de infeções por bactérias bastante sensíveis e em regimes profiláticos (121).



**Figura 3.7.** Estrutura química da benzilpenicilina. Adaptado de (122).

A benzilpenicilina benzatínica está indicada no tratamento de infeções do trato respiratório superior, mais concretamente infeções por GABHS, da sífilis primária, secundária, latente, terciária (no caso de adultos) e congénita (no caso das crianças), da framboesia, bejel e pinta. Pode também ser utilizada na profilaxia da febre reumática e difteria (incluindo a eliminação do estado de portador assintomático) (123).

Já a benzilpenicilina procaínica apenas existe em associação à benzatínica e potássica e é utilizada no tratamento de infeções moderadamente graves a graves do trato respiratório superior, infeções da pele e tecidos moles, escarlatina e erisipela devidas a GABHS, pneumonia moderadamente grave e otite média devidas a pneumococos suscetíveis (124). Assim, este medicamento é relativamente pouco utilizado nas situações de amigdalite, devendo reservar-se para situações graves.

Na **Tabela 3.2** é possível verificar a posologia sugerida no tratamento da amigdalite por GABHS, no adulto e na criança.

**Tabela 3.2.** Posologia de benzilpenicilina benzatínica para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 91, 92, 123). UI: Unidades internacionais.

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Benzilpenicilina benzatínica	Adulto	1200000 UI	Administração única, via intramuscular.
	Criança	< 27 kg: 600000 UI ≥ 27 kg: 1200000 UI	

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados à benzilpenicilina são as reações de hipersensibilidade, especialmente exantemas cutâneos. A incidência global de reações alérgicas à penicilina varia entre 1 e 10% e as reações anafiláticas, ocorrem com baixa frequência (cerca de 0,05% dos doentes, geralmente após administração parentérica) (123).

Acerca das contraindicações, destacam-se a hipersensibilidade a qualquer penicilina (123).

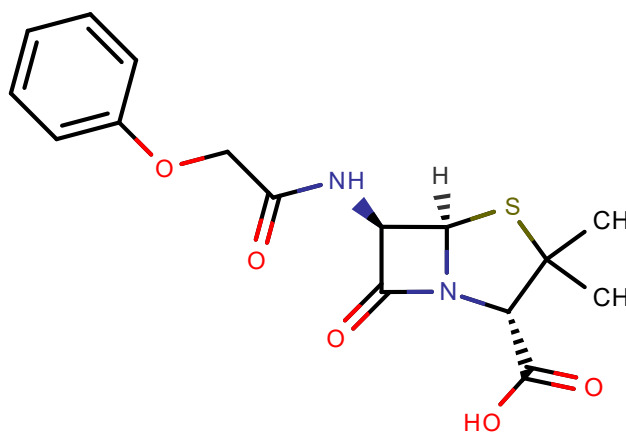
Quanto a interações farmacológicas, é importante referir os antibióticos bacteriostáticos; os contraceptivos orais, cuja eficácia pode ficar reduzida, portanto as mulheres devem ser alertadas para a necessidade de utilização de um método contraceptivo adicional; o metotrexato

cuja excreção renal pode ser diminuída e a probenecida devido ao facto de esta diminuir a secreção tubular da penicilina, prolongando assim o efeito antibiótico. Esta última situação por possuir relevância clínica pode ser utilizada terapêuticamente com esse propósito (123).

A benzilpenicilina é de classe B da FDA e é excretada no leite materno, portanto pode ser uma opção terapêutica na gravidez desde que o benefício se sobreponha ao risco. Também pode ser utilizada na amamentação devendo vigiar-se o lactente (116, 123).

### Fenoximetilpenicilina (penicilina V)

A fenoximetilpenicilina (**Figura 3.8**) é um fármaco antibacteriano resistente à acidez gástrica, o que permite a administração oral (121).



**Figura 3.8.** Estrutura química da fenoximetilpenicilina. Adaptado de (125).

Este fármaco está indicado no tratamento de inúmeras situações, nomeadamente da faringoamigdalite, da sinusite aguda, da otite média aguda, da pneumonia adquirida na comunidade, infeções não complicadas da pele e tecidos moles, infeção cutânea por *Borrelia* e abscessos dentários (126).

Na **Tabela 3.3** está apresentada a posologia aconselhada no tratamento da amigdalite bacteriana, no adulto e na criança.

**Tabela 3.3.** Posologia de fenoximetilpenicilina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 9, 126).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Fenoximetilpenicilina	Adulto	500 mg	6/6 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	10 - 15 mg/kg/dose	6/6 ou 8/8 horas, via oral, durante 10 dias.

Como efeitos indesejáveis frequentes destacam-se as doenças gastrointestinais, nomeadamente fezes soltas e náuseas. É ainda importante referir que este medicamento encontra-se contraindicado em doentes com história de hipersensibilidade às penicilinas (126).

As principais interações medicamentosas relatadas foram com o metotrexato, já que a sua excreção pode ser reduzida, portanto é fundamental o ajuste de dose quando a administração concomitante é requerida, e a probenecida, que pode levar à acumulação de fenoximetilpenicilina devido ao atraso da sua excreção renal (126).

Na gravidez e amamentação pode recorrer-se a este fármaco, visto que pertence à classe B da FDA e é excretado no leite materno em quantidade reduzida (116, 126).

### → Cefalosporinas

As cefalosporinas caracterizam-se pela presença do ácido 7  $\alpha$ -cefalosporínico ligado ao anel  $\beta$ -lactâmico (104). A presença de modificações no carbono 3 e 7 do ácido permitem reduzir a suscetibilidade a  $\beta$ -lactamases, alterações no metabolismo, farmacocinética e na atividade antimicrobiana (112). Assim, as cefalosporinas podem agrupar-se em 5 gerações de acordo com o espectro de ação. No **Quadro 3.1** encontram-se apresentados os fármacos pertencentes a cada geração e o respetivo espectro de ação.

**Quadro 3.1.** Cefalosporinas pertencentes a cada geração e respetivo espetro de ação (127).

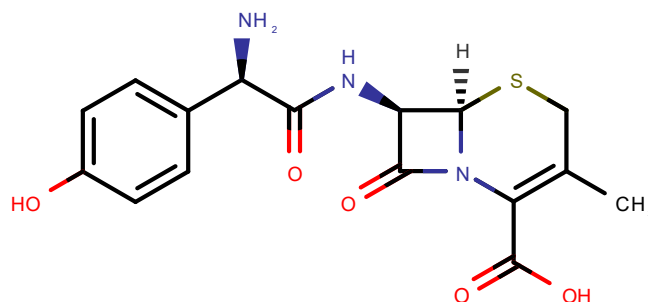
Geração	Fármacos	Espetro de ação
Primeira	Cefadroxil Cefalexina Cefalotina Cefapirina Cefazolina Cefradina	Atuam sobretudo em bactérias Gram-positivas, nomeadamente dos géneros <i>Staphylococcus</i> e <i>Streptococcus</i> . Tem ainda atividade em algumas Gram-negativas, por exemplo <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i> .
Segunda	Cefeprozil Cefotetano Cefoxitina Cefuroxima	Têm maior atividade em bactérias Gram-negativas, abrangendo espécies como <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> , <i>Neisseria spp.</i> e <i>Serratia marcescens</i> .
Terceira	Cefednir Cefoperazona Cefotaxima Cefixima Cefpodoxima Ceftazidima Ceftriaxona	Maior atividade em bactérias Gram-negativas e são utilizadas sobretudo em infeções resistentes aos agentes das gerações anteriores.
Quarta	Cefepima	Largo espetro antimicrobiano e capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica. É reservada para infeções sistémicas mais severas.
Quinta	Ceftarolina Ceftobiprol Ceftolozano	Têm atividade em <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina.

De acordo com as *guidelines*, no tratamento da amigdalite bacteriana normalmente recorre-se às cefalosporinas de primeira e segunda geração (8-10, 91), devendo as de terceira geração, nomeadamente a cefpodoxima, serem reservadas para situações mais graves e amigdalites recorrentes (100).

As cefalosporinas são considerado de classe B<sup>M</sup> com base em informação do fabricante e são excretadas em baixas concentrações no leite materno, por isso podem ser consideradas opções terapêuticas na gravidez e na amamentação (116).

### Cefadroxil

O cefadroxil (**Figura 3.9**) é uma cefalosporina de primeira geração que se encontra indicada no tratamento de infeções do trato respiratório superior, incluindo otite média, sinusite, amigdalite e faringite; do trato genitourinário, como pielonefrites, cistites e uretrite e infeções cutâneas e dos tecidos moles, nomeadamente furunculoses, piodermia e impetigo (128).



**Figura 3.9.** Estrutura química do cefadroxil. Adaptado de (129).

No que concerne à posologia, na **Tabela 3.4** é possível encontrar as sugestões no adulto e na criança.

**Tabela 3.4.** Posologia de cefadroxil para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 91, 92, 128, 130).

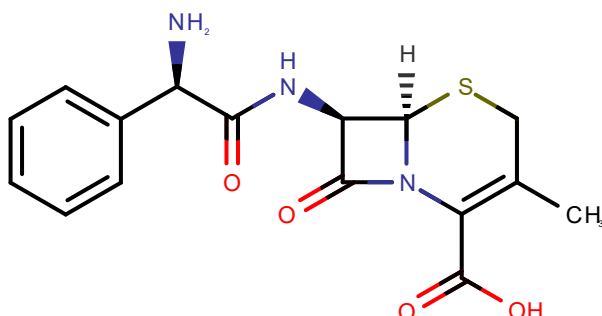
Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Cefadroxil	Adulto	1000 mg	24/24 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	30 mg/kg/dia (Máximo: 1000 mg/dose)	24/24 horas, via oral, durante 10 dias.

Os efeitos indesejáveis mais frequentes associados a este fármaco são as náuseas, vômitos, diarreia, dispepsia, dor abdominal, glossite, prurido, erupção cutânea, exantema alérgico e urticária. Relativamente a contraindicações, destacam-se a hipersensibilidade às penicilinas e cefalosporinas (128).

Este fármaco não deve ser administrado concomitantemente com antibióticos bacteriostáticos; com a probenecida; e com aminoglicosídeos, polimixina B, vancomicina, colistina e doses elevadas de diuréticos da ansa devido à possibilidade de efeitos nefrotóxicos. Caso seja necessária a administração concomitante com anticoagulantes ou inibidores da agregação plaquetária, deve monitorizar-se frequentemente os parâmetros da coagulação (128).

## Cefalexina

A cefalexina (**Figura 3.10**) é uma cefalosporina de primeira geração que se encontra indicada no tratamento de infecções do trato respiratório, otite média, infecções da pele, dos ossos e articulações, do trato urinário e dentais (131).



**Figura 3.10.** Estrutura química da cefalexina. Adaptado de (132).

Na **Tabela 3.5** é possível observar a posologia mais frequente para o tratamento da amigdalite, no adulto e na criança.

**Tabela 3.5.** Posologia de cefalexina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 9, 92, 131).

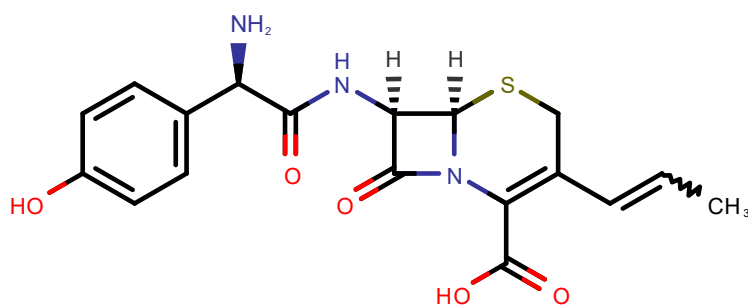
Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Cefalexina	Adulto	500 mg	12/12 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	40 mg/kg (Máximo: 500 mg/dose)	12/12 horas, via oral, durante 10 dias.

Os efeitos indesejáveis mais comuns associados a este fármaco são a diarreia, dor abdominal, dispepsia, *rash* cutâneo, urticária, angioedema, eosinofilia, neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, prurido anal e genital, candidíase genital, vaginite, tonturas, fadiga, dor de cabeça, agitação, confusão, alucinações e distúrbios articulares. A utilização deste medicamento encontra-se contraindicada nas situações de hipersensibilidade a esta classe farmacológica (131).

Como interações medicamentosas relevantes destacam-se a metformina cujas concentrações podem aumentar, conduzindo a situações de hipoglicemia e a probenecida (131).

## Cefeprozil

O cefeprozil (**Figura 3.11**) é uma cefalosporina de segunda geração que pode ser utilizada no tratamento da amigdalite, sinusite, otite média, agudização de bronquite crónica, pneumonia, infeções da pele e estruturas cutâneas e da cistite aguda (133).



**Figura 3.11.** Estrutura química do cefeprozil. Adaptado de (134).

A posologia recomendada para o tratamento da amigdalite por GABHS no adulto e na criança encontra-se disponível na **Tabela 3.6**.

**Tabela 3.6.** Posologia de cefeprozil para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (91, 133, 135).

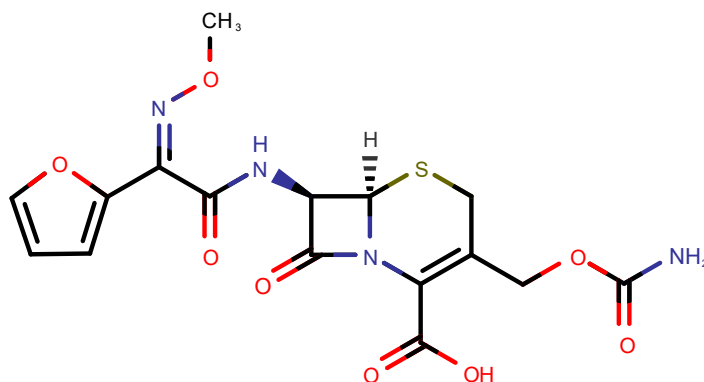
Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Cefeprozil	Adulto	500 mg	24/24 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	20 mg/kg/dia (Máximo: 1000 mg/dose)	24/24 horas, via oral, durante 10 dias.

No que concerne efeitos indesejáveis, destacam-se como frequentes a superinfecção e infeção vaginal, eosinofilia, tonturas, dores abdominais, diarreia, náuseas, vômitos, aspartato e alanina aminotransferases aumentadas e dermatite causada pela fralda. Nos doentes em que existe histórico de alergia às cefalosporinas, a administração é contraindicada (133).

As principais interações medicamentosas a referir são com a probenecida, à semelhança das outras cefalosporinas e com os aminoglicosídeos, cuja administração concomitante pode originar nefrotoxicidade (133).

## Cefuroxima

A cefuroxima (**Figura 3.12.**) é uma cefalosporina de segunda geração que se encontra indicada no tratamento da amigdalite e faringite estreptocócicas agudas, da sinusite bacteriana aguda, da otite média aguda, de exacerbações agudas de bronquite crónica, da cistite e pielonefrite, de infeções cutâneas e dos tecidos moles não complicadas e da doença de Lyme no estadio inicial (136).



**Figura 3.12.** Estrutura química da cefuroxima. Adaptado de (137).

Para o tratamento da amigdalite bacteriana, recorre-se à posologia que se encontra exposta na **Tabela 3.7.**

**Tabela 3.7.** Posologia de cefuroxima para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 136, 138).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Cefuroxima	Adulto	250 mg	12/12 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	10 mg/kg (Máximo: 250 mg/dose)	12/12 horas, via oral, durante 10 dias.

Foram relatados alguns efeitos indesejáveis após a administração deste fármaco. Como frequentes é importante destacar o crescimento excessivo de *Candida*, eosinofilia, cefaleias, tonturas, diarreia, náuseas, dor abdominal e aumento transitório das enzimas hepáticas (136).

A administração de cefuroxima está contraindicada nas situações em que exista hipersensibilidade às cefalosporinas ou histórico de reação anafilática a qualquer outro tipo de agente antibacteriano beta-lactâmico (136).

Relativamente a interações medicamentosas, não se recomenda a administração concomitante com fármacos redutores da acidez gástrica, visto que estes podem diminuir a biodisponibilidade deste antibacteriano e com a probenecida. Se for necessária a utilização concomitante com anticoagulantes orais deve exigir-se uma monitorização rigorosa dos parâmetros da coagulação, de modo a evitar hemorragias (136).

Por fim, é importante referir que a eficácia dos contraceptivos orais pode ficar diminuída devido ao facto da cefuroxima afetar a flora intestinal. Por isso a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método contraceptivo adicional (136).

### **3.2.2. Macrólidos**

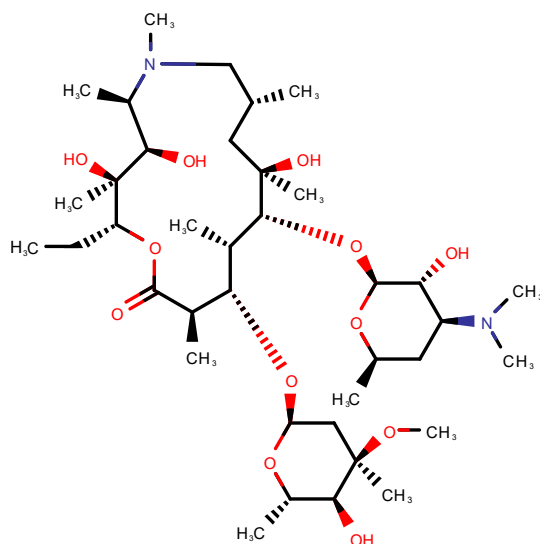
Os macrólidos correspondem a um grupo de antibacterianos composto por lactonas macrocíclicas classificadas de acordo com o número de átomos no anel lactónico. Este grupo é constituído pela claritromicina, eritromicina e roxitromicina (14 átomos), azitromicina (15 átomos) e pela espiramicina e miocamicina (16 átomos) (139).

O mecanismo de ação destes fármacos baseia-se na inibição da síntese proteica bacteriana através da ligação à subunidade 50S do ribossoma, mais precisamente, o anel lactona do macrólido liga-se ao canal de saída do péptido nascente no ribossoma, através de interações hidrofóbicas, o que impede a libertação dos péptidos e, conseqüentemente, a tradução. Assim, uma vez que apenas inibem a síntese proteica, são considerados agentes bacteriostáticos, no entanto, em doses mais elevadas podem ser bactericidas (140, 141).

Os macrólidos têm sido amplamente utilizados como alternativa terapêutica nos indivíduos com infeções resistentes às penicilinas ou com alergia às mesmas. A resistência a este grupo de fármacos tem vindo a aumentar e como principais mecanismos destacam-se a modificação do sítio alvo ribossomal no *S. pyogenes*, através da metilação de uma adenina no ácido ribonucleico ribossómico (rRNA) 23S mediada por proteínas metiltransferases de resistência à eritromicina, a presença de uma bomba de efluxo que limita a quantidade intracelular de fármaco e a inativação por enzimas bacterianas (45, 105, 139).

## Azitromicina

A azitromicina (**Figura 3.13**) é um fármaco que se utiliza frequentemente no tratamento de infeções do trato respiratório superior e inferior, da pele e tecidos moles, da otite média aguda e de doenças sexualmente transmissíveis não complicadas, devidas a *Chlamydia trachomatis* e a *Neisseria gonorrhoeae* não multirresistentes (142).



**Figura 3.13.** Estrutura química da azitromicina. Adaptado de (143).

A posologia sugerida para o tratamento da amigdalite por GABHS no adulto e na criança encontra-se disponível na **Tabela 3.8**.

**Tabela 3.8.** Posologia da azitromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 91, 92, 142, 144).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Azitromicina	Adulto	12 mg/kg (Máximo: 500 mg/dose)	24/24 horas, via oral, durante 5 dias.
	Crianças	12 mg/kg (Máximo: 500 mg/dose)	24/24 horas, via oral, durante 5 dias.

Relativamente a efeitos indesejáveis, o mais frequente é a diarreia e destacam-se como frequentes as cefaleias, vómitos, dor abdominal, náuseas, diminuição do número de linfócitos e dos níveis de bicarbonato no sangue e aumento do número de eosinófilos, basófilos,

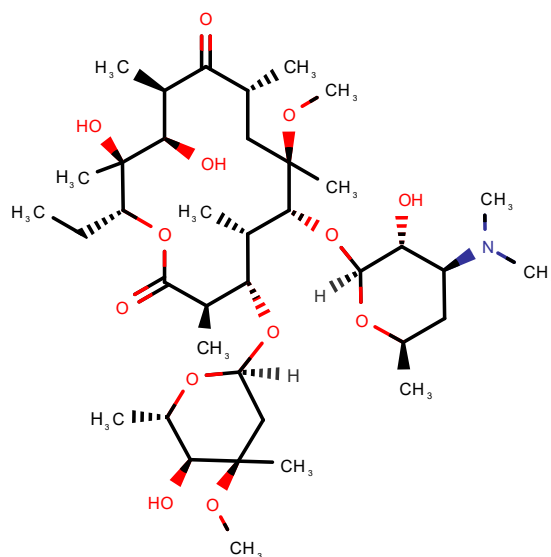
monócitos e neutrófilos. É ainda importante referir que em doentes hipersensíveis a esta classe de antibióticos, devem ponderar-se outras opções terapêuticas visto que este fármaco se encontra contraindicado (142).

Existem várias interações medicamentosas relevantes que devem ser tidas em consideração. Destacam-se os antiácidos cuja administração não deve ser simultânea à de azitromicina para que não ocorra uma diminuição dos picos séricos; a digoxina, colquicina e zidovudina cujas concentrações séricas podem aumentar; a ciclosporina devido ao aumento da concentração máxima e da área sob a curva; os derivados da ergotamina devido à possibilidade teórica de ergotismo e a varfarina, devendo o tempo de protrombina ser monitorizado durante a administração concomitante (142).

Relativamente à utilização da azitromicina na gravidez, é considerada de classe B<sup>M</sup> (com base na informação do fabricante), por isso pode constituir uma opção terapêutica nesta fase quando o benefício supere o risco. Este fármaco é excretado no leite materno com uma dose diária média mais alta estimada entre 0,1 a 0,7 mg/kg/dia, por isso apenas se deve recorrer quando não existir alternativa possível e é necessária vigilância do lactente (116, 142).

### Clarithromicina

A claritromicina (**Figura 3.14**) está indicada na erradicação do *Helicobacter pylori*, no tratamento de infeções respiratórias do trato respiratório superior e inferior, da pele e tecidos moles e por micobactérias localizadas ou disseminadas. É ainda utilizada como terapêutica profilática da infeção disseminada pelo Complexo *Mycobacterium avium*, em doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (com contagens de linfócitos CD4 inferiores ou iguais a 100/mm<sup>3</sup>) (145).



**Figura 3.14.** Estrutura química da claritromicina. Adaptado de (146).

A posologia sugerida no tratamento da infecção por GABHS, no adulto e na criança encontra-se na **Tabela 3.9**.

**Tabela 3.9.** Posologia de claritromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 9, 91, 145, 147).

<b>Fármaco</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Dose</b>	<b>Frequência, via de administração e duração do tratamento</b>
Claritromicina	Adulto	250 mg ou 500 mg em infecções mais graves	12/12 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	15 mg/kg/dia  (Máximo: 250 mg/dose)	12/12 horas, via oral, durante 10 dias.

Durante a utilização deste fármaco foram relatados alguns efeitos indesejáveis, sendo importante destacar como frequentes a insónia, disgeusia, cefaleias, alteração no paladar, vasodilatação, diarreia, vômitos, dispepsia, náuseas, dor abdominal, função hepática anormal, erupções cutâneas e hiperidrose. A administração de claritromicina está contraindicada em doentes que tenham desequilíbrio hidroeletrólítico devido ao risco de prolongamento do intervalo QT; que sofram de insuficiência hepática grave associada a insuficiência renal ou que possuam antecedentes de prolongamento do intervalo QT ou taquicardia ventricular, incluindo Torsades de pointes (145).

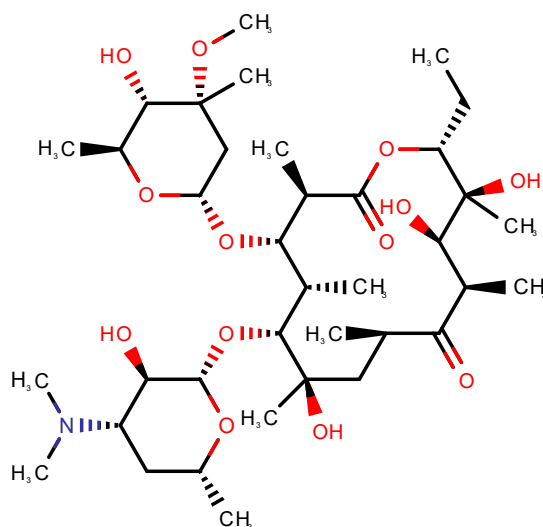
Destacam-se ainda várias interações medicamentosas relevantes cuja administração concomitante é contraindicada. Deste modo, a claritromicina interage com o astemizol, cisaprida, pimozida e terfenadina devido à possibilidade de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas; com os alcaloides da cravagem do centeio pelo aumento da toxicidade; com as estatinas, já que se verificou aumento das suas concentrações plasmáticas e consequentemente do risco de miopatia e com a lomitapida devido ao potencial de aumento das transaminases (145).

Uma vez que a claritromicina é inibidora do citocromo (CYP) 4503A e da glicoproteína p, vai interagir com inúmeros fármacos que são substratos ou indutores destas enzimas, portanto é necessária precaução nestas situações, especialmente com o midazolam, colquicina, ticagrelor, ranolazina e lomitapida onde a coadministração está contraindicada (145).

A claritromicina não é recomendada durante a gravidez sendo da classe D<sup>M</sup> (evidência de risco fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco, com base na informação do fabricante). Na amamentação também não deve ser utilizada porque é excretada no leite materno, estimando-se que o lactente receba 1,7% da dose de claritromicina ajustada ao peso materno (116, 145).

### Eritromicina

A eritromicina (**Figura 3.15**) foi o primeiro macrólido a ser introduzido para uso clínico e encontra-se indicada no tratamento de infecções das vias respiratórias superiores (amigdalite, faringite, sinusite, otite média aguda, tosse convulsa e infecções secundárias a infecções virais) e inferiores (pneumonia, bronquite, pneumonia atípica, e doença do legionário), do trato gastrointestinal, genitourinário (nomeadamente a prostatite), da pele e tecidos moles (furúnculo, carbúnculo, impetigo e erisipela) e ósseas (osteomielite). É ainda utilizada no tratamento da difteria, sífilis e gonorreia e na profilaxia da endocardite, febre reumática e tosse convulsa (148).



**Figura 3.15.** Estrutura química da eritromicina. Adaptado de (149).

A posologia habitual no tratamento da infecção por GABHS, no adulto e na criança encontra-se na **Tabela 3.10**.

**Tabela 3.10.** Posologia de eritromicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (91, 93, 148).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Eritromicina	Adulto	500-1000 mg	12/12 horas, via oral, durante 5 a 10 dias.
	Crianças	30-50 mg/kg/dia (Máximo: 500 mg/dose)	6/6 horas, via oral, durante 10 dias.

Foram reportados alguns efeitos indesejáveis associados à toma deste fármaco. Como frequentes destacam-se a dor abdominal, diarreia, náuseas, vômitos e estenose hipertrófica do piloro em crianças. A utilização da eritromicina encontra-se contraindicada nos doentes que se encontrem a receber tratamento com terfenadina, astemizol, domperidona, cisaprida e pimozida devido ao risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias cardíacas; ergotamina e dihidroergotamina devido a toxicidade caracterizada por vasospasmo e isquemia do sistema nervoso central, extremidades e outros tecidos; estatinas extensamente metabolizadas pelo CYP3A4 (por exemplo, a lovastatina e a sinvastatina) devido ao risco aumentado de miopatia e lomitapida devido ao potencial para aumento considerável das transaminases (148).

As principais interações medicamentosas a referir estão sobretudo relacionadas com o facto de a eritromicina ser um inibidor moderado do metabolismo mediado pelo CYP3A4 e glicoproteína-P. Assim, após a administração concomitante, pode ocorrer uma elevação nos níveis séricos de fármacos metabolizados pelo CYPP450, como é o caso do alfentanilo, astemizol, bromocriptina, digoxina, omeprazol, tacrolímus, fluconazol, entre outros. É relevante mencionar que os níveis de eritromicina podem ser reduzidos devido a fármacos indutores deste enzima (como por exemplo, a rifampicina, fenitoína, carbamazepina e fenobarbital) (148).

É ainda importante referir os contraceptivos orais, cujos níveis plasmáticos podem diminuir; os antibióticos beta-lactâmicos, clindamicina, lincomicina e cloranfenicol devido ao antagonismo que se verifica; os inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana devido à redução da decomposição da eritromicina; os anticoagulantes orais já que se constatou um aumento do efeito anticoagulante; as triazolobenzodiazepinas cuja depuração pode ser reduzida; os corticosteroides que sejam principalmente metabolizados pelo CYP3A, devido ao

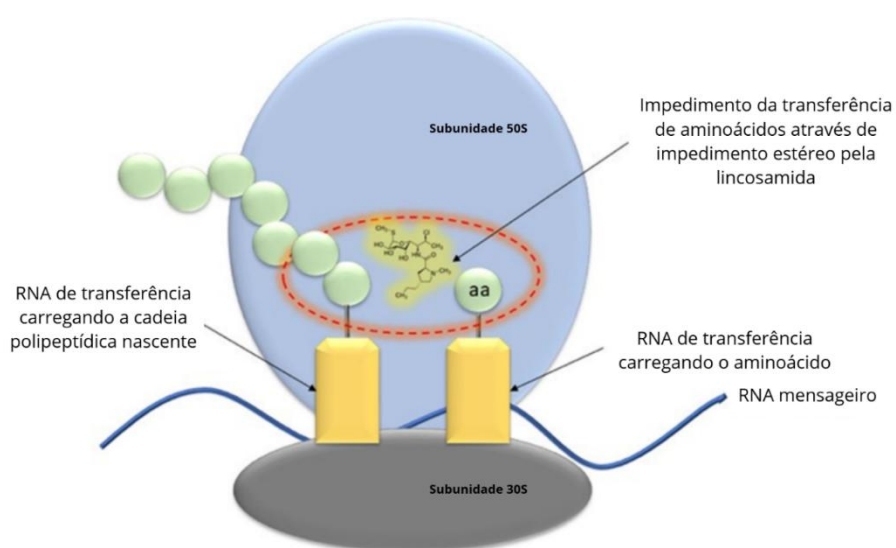
potencial aumento da exposição sistêmica; a hidroxicloroquina e cloroquina, uma vez que existe possibilidade de prolongamento do intervalo QT; a teofina e colquicina devido a potencial toxicidade; o verapamilo já que se observou hipotensão, bradiarritmia e acidose láctica em doentes; a cimetidina que pode aumentar as concentrações de eritromicina e a zopiclona cuja depuração pode ser reduzida (148).

A eritromicina é considerada de classe B pela FDA (116), e deve constituir o macrólido de eleição na gravidez por possuir maior experiência de utilização durante esta fase e reduzido risco de malformações congénitas ou cardiovasculares comparativamente aos outros fármacos da mesma classe (99). Relativamente à amamentação, é excretada em pequenas quantidades no leite materno e já foram reportados efeitos indesejáveis, nomeadamente estenose pilórica, em lactentes cujas mães receberam eritromicina, portanto deve ser utilizada com precaução durante esta fase (116, 148).

### 3.2.3. Lincosamidas

As lincosamidas são estruturalmente constituídas por um aminoácido, um açúcar e uma ligação amida que conecta estes dois componentes. Os principais fármacos incluídos neste grupo são a clindamicina e a lincomicina (139).

Relativamente ao mecanismo de ação, à semelhança dos macrólidos, também inibem a síntese proteica ao atuarem na subunidade 50S do ribossoma afetando o processo de iniciação da cadeia peptídica, tal como é possível observar na **Figura 3.16** (150).

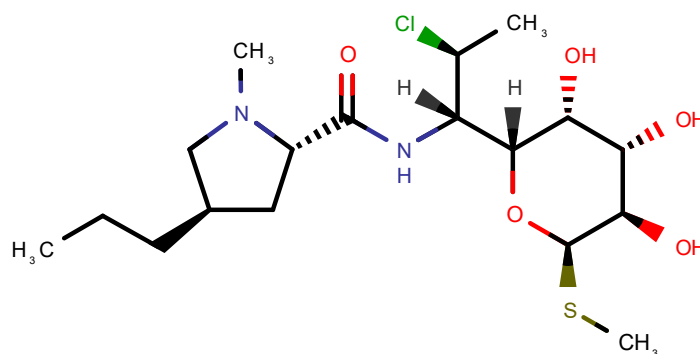


**Figura 3.16.** Mecanismo de ação das lincosamidas. Adaptado de (151).

Os principais mecanismos de resistência associados a este grupo de antibióticos foram a modificação do alvo bacteriano através de uma metilação no rRNA ou mutações nos genes que codificam as metiltransferases, bombas de efluxo que removem o fármaco para o exterior das células bacterianas e inativação do fármaco por enzimas bacterianas (45, 150).

### Clindamicina

A clindamicina (**Figura 3.17**) é um fármaco antibiótico indicado no tratamento de infecções das vias respiratórias superiores e inferiores, da pele e dos tecidos moles, ósseas ou articulares, ginecológicas, intra-abdominais, dentárias, septicemias, endocardites, encefalite toxoplásmica, da pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* em doentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e no tratamento da infecção por *Plasmodium falciparum* (152).



**Figura 3.17.** Estrutura química da clindamicina. Adaptado de (153).

Relativamente à posologia sugerida no tratamento da amigdalite causada pelo *S. pyogenes*, na **Tabela 3.11** é possível verificar esta informação para o adulto e a criança.

**Tabela 3.11.** Posologia de clindamicina para o tratamento da amigdalite por GABHS, na criança e no adulto (8, 91, 92, 152).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Clindamicina	Adulto	300 mg	8/8 ou 6/6 horas, via oral, durante 10 dias
	Crianças	20 mg/kg/dia (Máximo: 300 mg/dose)	8/8 horas, via oral, durante 10 dias

Quanto aos efeitos indesejáveis frequentes associados à administração deste fármaco é importante destacar a colite pseudomembranosa, a diarreia, a dor abdominal e alteração nas análises da função hepática (152).

No que concerne interações medicamentosas, realçam-se os bloqueadores neuromusculares devido ao facto da clindamicina também apresentar essa propriedade; os antagonistas da vitamina K, já que se pode verificar um aumento dos valores de referência dos testes de coagulação ou até hemorragias e a administração concomitante com fármacos inibidores (redução da depuração de fármaco) ou indutores (possível perda de efetividade terapêutica) do CYP3A4 e CYP3A5, uma vez que a clindamicina é metabolizada por estas enzimas (152).

A clindamicina pertence à classe B da FDA, mas atravessa a placenta e não existem estudos adequados durante o primeiro trimestre, portanto pode ser utilizada, mas apenas quando estritamente necessário. Na amamentação, este fármaco tem o potencial de provocar reações adversas na flora gastrointestinal dos lactentes, tais como diarreia, sangue nas fezes ou erupção cutânea, portanto deve preferir-se outra alternativa terapêutica (116, 152).

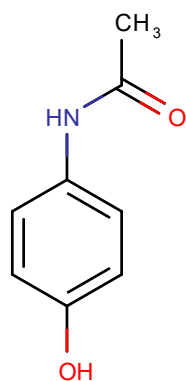
### **3.3. Tratamento Sintomático**

Quando a origem da amigdalite não é bacteriana, o alívio da dor é uma das principais preocupações a ser tida em consideração. Para tal, recorre-se frequentemente ao paracetamol e aos AINE, nomeadamente o ibuprofeno. Salienta-se que o naproxeno pode ser uma boa alternativa ao ibuprofeno; e que o ácido acetilsalicílico não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos (principalmente com sinais de patologias virais) devido à ocorrência da síndrome de Reye (encefalopatia e toxicidade hepática).

De acordo com alguns estudos, o ibuprofeno demonstrou-se ligeiramente mais efetivo no alívio da dor comparativamente ao paracetamol, portanto, pode ser considerado primeira linha no alívio sintomático, quando não existem contra-indicações (24).

#### Paracetamol

O paracetamol (**Figura 3.18**), também conhecido por acetaminofeno, é um dos fármacos mais utilizados no mundo como analgésico e antipirético, estando incluído na lista de medicamentos essenciais da OMS, à semelhança do ibuprofeno e outros antibacterianos (154, 155).



**Figura 3.18.** Estrutura química do paracetamol Adaptado de (156).

O seu mecanismo de ação ainda não foi completamente elucidado mas está comprovado que inibe a síntese de prostaglandinas no sistema nervoso central, exercendo menor efeito sobre a ciclooxigenase nos tecidos periféricos, explicando assim a sua fraca atividade anti-inflamatória (105).

Tendo isto em consideração, o paracetamol encontra-se indicado no tratamento da sintomatologia associada a estados gripais, da febre com duração inferior a 3 dias, de reações hiperérgicas da vacinação e de estados dolorosos ligeiros a moderados de origem muscular, articular, cefaleias, enxaquecas com diagnóstico médico prévio, odontalgias, otalgias e dismenorreia (157).

A posologia para o alívio da dor e da febre causadas pela amigdalite, tanto na criança como no adulto, encontra-se apresentada na **Tabela 3.12**.

**Tabela 3.12.** Posologia de paracetamol para o alívio dos sintomas da amigdalite, na criança e no adulto (9, 91, 157-159).

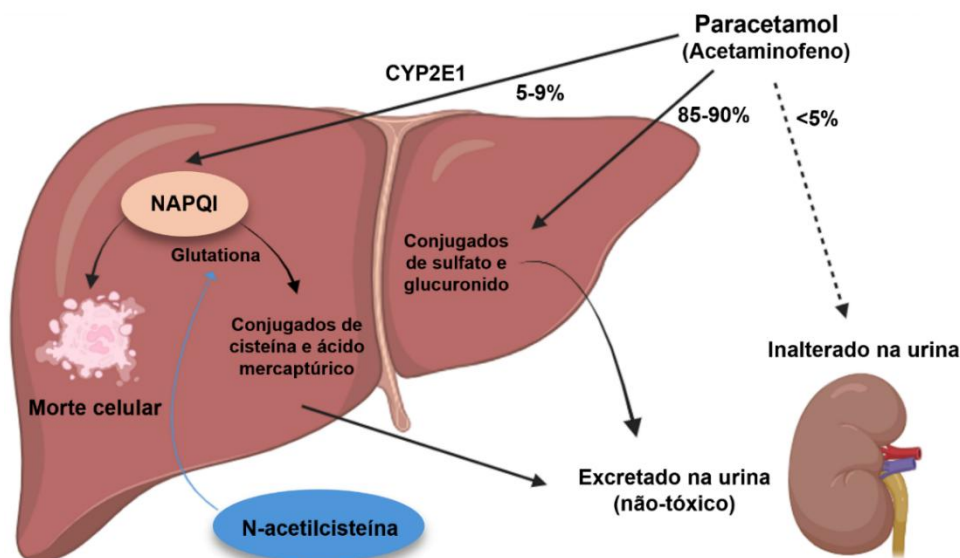
Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Paracetamol	Adulto	500 mg – 1g (Máximo: 4 g/dia ou 2 g no caso de doentes hepáticos ou adolescentes entre os 12 e 15 anos)	6/6 ou 8/8 horas, via oral ou retal, durante 3 a 5 dias.
	Crianças	10 – 15 mg/Kg (Máximo: 60 mg/kg/dia)	6/6 horas, via oral ou retal, durante 3 a 5 dias.

Os efeitos indesejáveis frequentes associados à utilização deste fármaco são a sonolência ligeira, náuseas e vômitos, sendo a sua administração contraindicada nos casos de doença hepática grave (157)

É ainda importante referir algumas precauções a serem tidas em consideração durante a administração concomitante com outros fármacos, devido à possibilidade de interações medicamentosas. Destacam-se alguns sedativos, anticonvulsivantes (fenitoína e carbamazepina, por exemplo) e a rifampicina que aumentam a indução enzimática a nível hepático, podendo provocar ou agravar uma lesão hepática; o cloranfenicol, cuja excreção pode ser diminuída, resultando num risco de aumento das concentrações e toxicidade; a varfarina cujos efeitos anticoagulantes podem ser potenciados pela administração simultânea; a zidovudina devido ao risco de aumento da incidência ou agravamento da neutropenia; a metoclopramida e domperidona, que aceleram o esvaziamento gástrico conduzindo ao aumento da absorção do paracetamol e antecipação do seu início de ação; a probenecida que reduz a depuração do paracetamol ao inibir a sua conjugação com o ácido glucurónico e a flucloxacilina devido ao risco de acidose metabólica. Por fim, caso seja necessária a administração concomitante com a colestiramina, o paracetamol deve ser administrado 1 hora antes ou 4 horas depois da resina para evitar a redução da absorção (157).

A gravidez e amamentação são momentos marcados pela dúvida acerca da utilização de medicamentos. O paracetamol apresenta a vantagem de poder ser administrado com segurança (classe B da FDA) em ambas as fases, desde que na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis (116, 157).

O acetaminofeno é metabolizado a nível hepático por diferentes vias (**Figura 3.19**). A principal é a conjugação com o ácido glucurónico, formando um metabolito não tóxico que é eliminado por via renal. Outra via secundária é a metabolização pelo CYP2E1, originando N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI) que é um intermediário reativo que se liga às proteínas e forma aductos, conduzindo a lesão hepática. Este intermediário é eliminado por conjugação com a glutatona formando conjugados de cisteína e ácido mercaptúrico que são excretados na urina (105, 160).



**Figura 3.19.** Metabolismo hepático do paracetamol. Adaptado de (160).

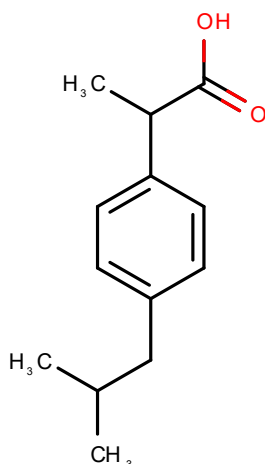
Nas situações de ingestão excessiva de doses elevadas de paracetamol, as reservas de glutatona podem esgotar-se, o que conduz à acumulação do metabolito hepatotóxico NAPQI e potenciais danos (160). Em adultos, a hepatotoxicidade pode ocorrer após a ingestão de uma dose única 10-15 g de paracetamol, sendo que doses iguais ou superiores a 20-25 g são potencialmente fatais (157)

O tratamento de urgência quando a intoxicação ocorreu há menos de 4 horas e numa dosagem igual ou superior a 10 g consiste no esvaziamento gástrico por aspiração ou lavagem gástrica e na administração de carvão ativado. Se tiverem ocorrido menos de 24 h desde a ingestão, deve ser administrado imediatamente o tratamento específico com o antídoto, a acetilcisteína (157).

A dose de carga de antídoto é 140 mg/kg administrados oralmente, seguido por uma dose de manutenção oral de 70 mg/kg de 4 em 4 horas durante 17 tomas. Outra alternativa é a administração de 2,5 g de metionina oralmente, de 4 em 4 horas até um total de 4 doses, se o doente não vomitar e estiver consciente. Caso a via oral não seja viável, pode optar-se pela administração intravenosa da acetilcisteína, sendo a dose inicial de 150 mg/kg de peso corporal durante 15 minutos, seguidos de 50 mg/kg durante 4 horas e depois 100 mg/kg durante as 16 horas seguintes (157).

## Ibuprofeno

O ibuprofeno (**Figura 3.20**) é um AINE derivado do ácido propiônico, que atua por inibição da ciclooxigenase 1 (constitutiva) e 2 (indutível por processos inflamatórios), enzimas responsáveis pela conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas, prostacilina e tromboxano A2. Ao reduzir a expressão destes mediadores inflamatórios vai permitir o alívio dos sintomas característicos das reações inflamatórias (105, 161).



**Figura 3.20.** Estrutura química do ibuprofeno. Adaptado de (162).

Este fármaco encontra-se indicado no tratamento da dor ligeira a moderada, nomeadamente da reumática e muscular, nevralgias, dismenorreia primária, odontalgias, enxaqueca, cefaleias ligeiras a moderadas, febre e sintomatologia associada a estados gripais e constipações (163).

A posologia mais frequente para o tratamento da amigdalite, tanto na criança como no adulto, encontra-se evidenciada na **Tabela 3.13**.

**Tabela 3.13.** Posologia de ibuprofeno para o alívio dos sintomas da amigdalite, na criança e no adulto (9, 91, 163-165).

Fármaco	Faixa etária	Dose	Frequência, via de administração e duração do tratamento
Ibuprofeno	Adulto	200 mg – 600 mg (Máximo: 2400 mg/dia)	6/6 ou 8/8 horas, via oral ou retal, durante 3 a 5 dias.
	Crianças	7 – 10 mg/Kg (Máximo: 30 mg/kg/dia)	8/8 horas, via oral ou retal, durante 3 a 5 dias.

Relativamente a efeitos indesejáveis, destacam-se como frequentes as cefaleias, tonturas, dispepsia, diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, flatulência, obstipação, melenas, hematémese, hemorragia gastrointestinal, erupções cutâneas e fadiga (163).

Este medicamento encontra-se contraindicado nos doentes com antecedentes de asma, urticária ou reações alérgicas após tomarem ácido acetilsalicílico ou outros AINE; com insuficiência cardíaca, hepática ou renal graves; situações que envolvam uma tendência aumentada de hemorragia ou hemorragia ativa; história de hemorragia ou perfuração gastrointestinal, relacionada com terapêutica anterior com AINE; doença ativa ou história de colite ulcerosa, doença de Crohn, úlcera péptica ou hemorragia gastrointestinal recorrente; distúrbio congénito do metabolismo da porfirina; alcoolismo crónico e doentes com problemas na produção de células sanguíneas de causa desconhecida. É ainda importante referir que a administração se encontra contraindicada durante o terceiro trimestre de gravidez (163).

No que concerne as interações medicamentosas, é importante destacar os glicósidos cardíacos, como a digoxina, devido à possibilidade de exacerbação da insuficiência cardíaca; os corticosteroides pelo aumento do risco de ulceração ou hemorragia gastrointestinal; os anticoagulantes devido ao aumento do seu efeito; os antiagregantes plaquetários e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina pelo aumento do risco de hemorragia; o ácido acetilsalicílico devido ao potencial aumento de efeitos adversos; o lítio cuja eliminação pode ser reduzida; os anti-hipertensores, os bloqueadores- $\beta$  e diuréticos já que os seus efeitos podem ser reduzidos pela administração concomitante e no casos dos diuréticos pode ocorrer um aumento do risco de nefrotoxicidade; o metotrexato cuja depuração pode ser reduzida; a ciclosporina e o tacrolímus, devido ao risco de nefrotoxicidade; a zidovudina já que pode ocorrer um aumento do risco de toxicidade hematológica; os antibióticos da classe das quinolonas devido ao risco aumentado de convulsões; os inibidores da CYP2C9, como o voriconazol e fluconazol, que podem aumentar a exposição ao ibuprofeno; as sulfonilureias cujos efeitos podem ser aumentados; a colestiramina que pode reduzir a absorção do ibuprofeno; os aminoglicosídeos cuja eliminação pode ser diminuída; o ginkgo biloba que pode potenciar o risco de hemorragia e a mifeprisona cuja eficácia pode ser reduzida devido às propriedades antiprostaglandinas dos AINE (163).

O ibuprofeno é considerado de classe D (evidência fetal em animais, mas a necessidade pode justificar o risco) pela FDA e dados de estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto espontâneo, de malformações cardíacas e de gastrosquise. Durante o primeiro e segundo trimestre, este fármaco não deverá ser administrado a não ser que seja estritamente necessário, sendo a menor dose possível durante um curto espaço de tempo e deve realizar-se

a monitorização pré-natal de oligoidrâmnios e constrição do canal arterial após a exposição durante vários dias a partir da 20.<sup>a</sup> semana gestacional. Na amamentação, uma vez que é excretado em pequenas quantidades no leite materno, não se recomenda a administração durante esta fase (116, 163).

#### **4. Profilaxia**

As doenças causadas pelo *S. pyogenes* apresentam um elevado impacto social e económico no mundo, sobretudo nos países em vias de desenvolvimento. Em 2018 foi aprovada na 71.<sup>a</sup> Assembleia Mundial de Saúde uma resolução sobre a febre reumática e a doença reumática cardíaca que conduziu ao desenvolvimento de um conjunto de diretrizes para o desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes contra o GABHS. Neste sentido, foi criado o Consórcio global de vacinas para o *Streptococcus* do grupo A (SAVAC) com o objetivo de desenvolver o guia de investigação e desenvolvimento e facilitar a produção de vacinas contra o GABHS (166).

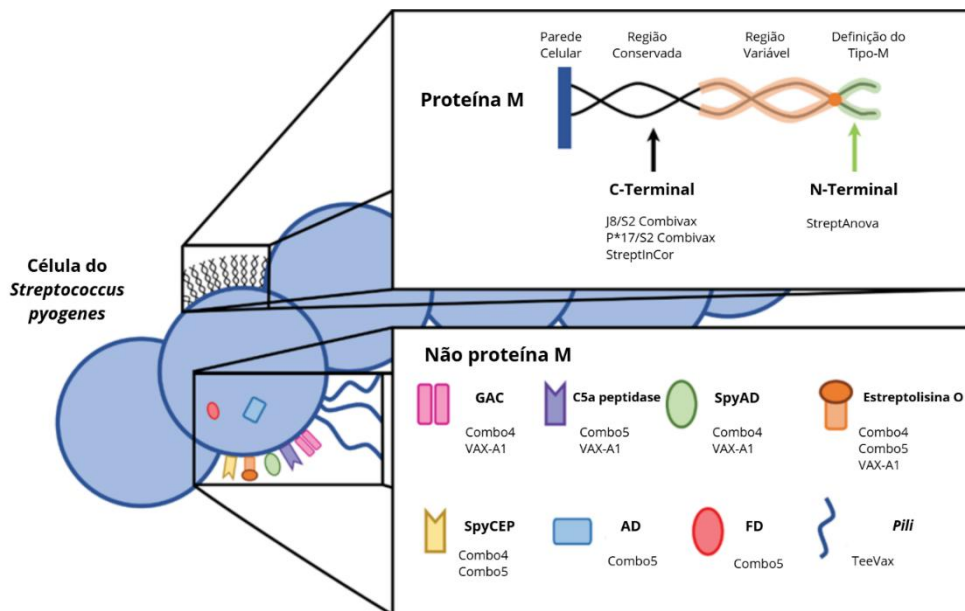
De modo a estimar o impacto projetado na saúde da vacinação contra o *S. pyogenes*, foi desenvolvido um modelo Coorte estático, recorrendo a um perfil hipotético de vacina seguindo as características preferenciais do produto, da OMS. Segundo este estudo, a vacinação durante o primeiro ano de vida de 30 coortes de nascimentos, entre 2022 e 2051 pode evitar 2,5 bilhões de episódios de faringite, 354 milhões de casos de impetigo, 1,4 milhão de situações de doença invasiva, 24 milhões de episódios de celulite e 6 milhões de casos de doença reumática cardíaca durante o tempo de vida dos coortes vacinados. Assim, as vacinas podem reduzir significativamente a mortalidade e morbidade associadas aos GABHS e aliviar o impacto económico associado a custos médicos, portanto o investimento no desenvolvimento e investigação é fundamental para que se alcancem estas vantagens (167).

Atualmente ainda não se encontra disponível uma vacina autorizada para a profilaxia da infeção pelo *S. pyogenes* devido à extensa diversidade genética, potenciais epítomos autoimunes e ao facto de ser um patógeno, exclusivamente adaptado aos humanos, tornando desafiadora a utilização de modelos animais. Perante este cenário, os antibióticos são a única opção para o tratamento e prevenção da transmissão da infeção, o que não é desejável devido à discrepância existente a este nível entre países em vias de desenvolvimento e os desenvolvidos e ao surgimento de estirpes com suscetibilidade reduzida aos antibióticos, portanto é de extrema importância o investimento para obtenção de vacinas eficazes e seguras (168).

#### 4.1. Vacinas em Ensaios Pré-clínicos e Clínicos

A abordagem no desenvolvimento de vacinas pode ser dividida em dois tipos, baseada na proteína M ou não baseada na proteína M (apenas se encontram em ensaios pré-clínicos) onde se destacam como alvos, por exemplo, a estreptolisina O, a C5a peptidase, a arginina desaminase, entre outros (169).

Na **Figura 4.1**, encontra-se uma ilustração das vacinas mais recentes que se encontram em ensaios pré-clínicos e clínicos com os respetivos alvos antigénicos, estando evidenciados no **Quadro 4.1** e **Quadro 4.2** as principais especificações de cada uma.



**Figura 4.1.** Representação esquemática das vacinas e respetivos alvos. Adaptado de (170). GAC: Hidrato de carbono do grupo A; SpyAD: Proteína de exclusão de superfície putativa; SpyCEP: Protease do envelope celular; AD: Arginina desaminase; FD: Fator desencadeante.

**Quadro 4.1.** Vacinas baseadas na Proteína M mais recentes em ensaios clínicos para a profilaxia da infeção pelo GABHS.

Vacinas baseadas na Proteína M				
Nome da Vacina	Antígenos	Fase do ensaio clínico	Resultados	Referência
<b>StreptInCor</b>	Péptido com uma sequência de 55 aminoácidos das regiões conservadas C2 e C3 da proteína M5 contendo os epítomos das células B e T.	Fase I/IIa.	Uma vez que o ensaio de fase I/IIa foi iniciado recentemente, não existem resultados disponíveis. De acordo com ensaios pré-clínicos, foi demonstrado através de estudos em animais (ratos) que ocorreu a produção de níveis elevados de anticorpos específicos sem reatividade cruzada com as proteínas cardíacas, portanto revelou-se bem tolerada.	(171-173)
<b>StreptAnova</b>	4 subunidades proteicas contendo a região N-terminal da proteína M de 30 serótipos do GABHS.	Fase Ia (terminada em 2020)	A vacina conduziu a aumentos significativos do número de anticorpos contra 25 dos 31 péptidos antigénicos e foi bem tolerada, sem evidência clínica de desenvolvimento de autoimunidade.	(174)
<b>J8/S2 combivax</b>	Péptido J8 conjugado com o K4S2, um péptido com o epítomo da célula B da protease do envelope celular modificado.	Fase Ia	Uma vez que o ensaio de fase Ia ainda não terminou, não existem resultados disponíveis. Já em ensaios pré-clínicos verificou-se que esta vacina conferiu proteção contra infeções da mucosa e da pele causadas por estirpes hipervirulentas do GABHS.	(175, 176)
<b>P*17/S2 combivax</b>	Péptido *17 conjugado com o com o K4S2.			

**Quadro 4.2.** Vacinas não baseadas na Proteína M mais recentes em ensaios clínicos para a profilaxia da infeção pelo GABHS. SpyAD: Proteína de exclusão de superfície putativa.

Vacinas não baseadas na Proteína M				
Nome da Vacina	Antígenos	Fase do ensaio clínico	Resultados	Referência
<b>Combo4</b>	Hidrato de carbono do grupo A conjugado à proteína carregadora CRM <sub>197</sub> , estreptolisina O, protease da IL-8 e proteína de exclusão de superfície putativa (SpyAD).	Pré-clínico	Através de estudos em animais comprovou-se a imunoproteção e eficácia em ensaios de morte opsonofagocítica.	(177)
<b>Vax-A1</b>	Hidrato de carbono do grupo A modificado conjugado com a SpyAD, estreptolisina O e C5a peptidase.	Pré-clínico	Verificou-se proteção contra o GABHS tanto num modelo de infeção sistémica quanto num de infeção cutânea localizada, sem sinais de reatividade cruzada com epítomos de tecido cardíaco ou cerebral humano.	(178)
<b>Combo5</b>	Fator desencadeante, arginina desaminase, estreptolisina O, protease da IL-8 e C5a peptidase.	Pré-clínico	Verificou-se proteção contra a doença invasiva devido à resposta imune mediada pelas células T-helper 1 e 2, mesmo na ausência de anticorpos de opsonização, quando se utiliza como adjuvante uma emulsão esqualeno/água.	(179)
<b>TeeVax</b>	Múltiplos domínios de antígenos T do <i>pili</i> da maioria das estirpes do GABHS.	Pré-clínico	Através da imunização de ratos transgênicos verificou-se a produção de anticorpos opsonofagocíticos e eficácia na proteção contra a doença invasiva.	(180)

## 5. Medidas Não Farmacológicas

As medidas não farmacológicas são essenciais como adjuvantes no tratamento da amigdalite bacteriana, auxiliando na recuperação do doente. Como principais destacam-se o repouso, a ingestão adequada de líquidos, não fumar e evitar mudanças bruscas de temperatura (94).

O gargarejo com água morna salina é uma prática conhecida há vários anos cuja evidência clínica carece de robustez (74). As soluções salinas apresentam como principais mecanismos de ação a limpeza por arrastamento de secreções e agentes patogénicos acumulados, redução de edemas, melhoria da eficácia do transporte mucociliar, diminuição da inflamação local e aumento da viabilidade celular, sendo estas duas últimas características atribuídas aos constituintes iónicos adicionais. Devido a estas características, estas soluções são utilizadas no tratamento de algumas infeções agudas do trato respiratório superior (181).

De acordo com uma revisão sistemática, a irrigação nasal com solução salina apresentou efeitos limitados na redução dos sintomas de infeções agudas do trato respiratório em crianças e adultos (182).

Assim, o uso de soluções salinas destaca-se como um tratamento seguro que alguns doentes com determinadas patologias (como, por exemplo, a rinite alérgica e a sinusite) podem beneficiar (181). Contudo, na amigdalite bacteriana, não existe evidência robusta para a sua utilização e as *guidelines* mais atuais não referem como parte integrante da abordagem terapêutica (8-10, 24, 91, 93).

## 5.1. Cirurgia

A tonsilectomia - cirurgia de remoção das amígdalas - pode ser realizada por diversas técnicas cirúrgicas e é recomendada em situações específicas (183). Este procedimento, no caso das crianças, encontra-se indicado nas situações de diagnóstico de apneia obstrutiva do sono confirmada através de polissonografia noturna, de hipertrofia tonsilar e amigdalite recorrente caracterizada por uma frequência de pelo menos 7 episódios no último ano,  $\geq 5$  episódios por ano durante 2 anos, ou  $\geq 3$  episódios por ano durante 3 anos, com documentação clínica para cada episódio de dor de garganta e incluindo pelo menos uma das seguintes condições: temperatura  $> 38,3^{\circ}\text{C}$ , adenopatia cervical, exsudato tonsilar ou teste positivo para o GABHS. É importante referir que mesmo que estes critérios não sejam cumpridos, existem fatores modificadores a considerar, nomeadamente múltiplas alergias a antibióticos, episódios periódicos de febre, adenite ou histórico de mais do que um abscesso peritonsilar (20).

Nos adultos, a cirurgia é recomendada nas situações de amigdalites recorrentes, neoplasia das amígdalas, obstrução grave das vias aéreas devido a hipertrofia tonsilar, apneia obstrutiva do sono e abscesso peritonsilar de repetição ou não responsivo à terapêutica (184, 185).

Para o tratamento da dor após a cirurgia recorre-se frequentemente ao paracetamol e aos AINE, nomeadamente o ibuprofeno que demonstrou não estar associado ao risco de hemorragia pós-operatória (186). Nas situações mais graves, no adulto, pode recorrer-se aos opioides (p. ex., tramadol, morfina e codeína) (19, 185, 187).

A tonsilectomia destacou-se por apresentar eficácia clínica e custo-efetividade em adultos com amigdalites recorrentes já que permite reduzir o período de tempo com dor de garganta comparativamente à abordagem medicamentosa, aumentando assim a qualidade de vida (188). Nas crianças, também foi demonstrada uma redução do número de episódios de odinofagia no primeiro ano após a cirurgia (189).

Apesar destas vantagens, esta cirurgia apresenta algumas complicações para os doentes, nomeadamente a dor de garganta, hemorragias no local de remoção, náuseas, vômitos, desidratação e distúrbios da fala (20, 184).

A hemorragia pós-cirúrgica é uma das complicações mais frequentes associadas a readmissão hospitalar e apesar de raramente, têm-se relatado alguns casos de mortes devido a esta complicação (7 mortes por 100000 tonsilectomias, em crianças) (190). Segundo um estudo coorte retrospectivo efetuado nos Estados Unidos em 96415 crianças que realizaram tonsilectomia, a taxa de retorno à urgência hospitalar por esta complicação foi 2,18% (191). Em Portugal, de acordo com um estudo observacional retrospectivo onde foram incluídos 539 adultos que realizaram tonsilectomia, a prevalência de hemorragia pós-operatória foi 16,6%, sendo o risco superior em indivíduos mais jovens. É ainda importante referir que o sexo feminino se destacou com maior número de recorrências à urgência devido a dor após a cirurgia (192). Tendo isto em consideração, a *American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation* recomenda que os médicos monitorizem as taxas de hemorragia pós-amigdalectomia, pelo menos anualmente, com o objetivo de aumentar a confiança dos pacientes e dos médicos e comparar os resultados individuais com os nacionais, de modo a contribuir para a melhoria contínua de procedimentos (20).

Por fim, existe atualmente um debate acerca dos efeitos a longo prazo da amidalectomia devido ao facto de se tratar de um órgão integrante do sistema imunitário com funções importantes na defesa contra agentes patogénicos. Segundo alguns estudos, o risco de desenvolvimento posterior de uma doença autoimune (193) e cancro da mama (194, 195) é ligeiramente superior nos doentes amigdalectomizados, o que enfatiza a necessidade de mais estudos neste âmbito e de uma análise rigorosa dos critérios de referência cirúrgica (19).

## 6. Intervenção do Farmacêutico

O Farmacêutico Comunitário destaca-se como o profissional de saúde mais próximo e disponível para os utentes, não só pela ampla cobertura geográfica das farmácias comunitárias como pelos seus horários de funcionamento alargados. Muitas vezes, o farmacêutico é o profissional de saúde com que os utentes mais contactam ao longo do seu percurso, seja no início da terapêutica ou renovação da mesma, e o primeiro a quem recorrem com queixas de saúde, permitindo-lhe uma posição privilegiada na garantia e promoção de melhores resultados em saúde (196).

Frequentemente os utentes procuram a ajuda do farmacêutico quando apresentam queixas decorrentes de situações clínicas ligeiras, normalmente autolimitadas, e neste caso, o papel do profissional passa pelo aconselhamento farmacológico e não farmacológico e a sugestão de consulta nos cuidados de saúde primários ou urgência, consoante a situação exija. Certas vezes, existe um desagrado por parte dos doentes, que procuram evitar a ida ao hospital devido ao tempo de espera, acabando por adiar esta possibilidade, o que pode conduzir ao agravamento da sua condição de saúde. Assim, estas situações provocam nos cuidados primários de saúde e de urgência uma pressão significativa com consumo de recursos humanos e económicos necessários para situações mais graves e urgentes (196).

Vários países já implementaram projetos onde o farmacêutico pode atuar na gestão dos transtornos menores e indicar a medicação adequada de acordo com as *guidelines* estabelecidas. Exemplos são o *Common Ailments Service* (197), o *Pharmacy First* (198) e o *National Health Service Pharmacy First Scotland* (199).

O *Common Ailments Service* é um serviço estabelecido em 2013 no País de Gales (144) onde os farmacêuticos comunitários podem prestar aconselhamento e tratamento a utentes que apresentem uma das 27 condições de saúde que se encontram abrangidas por este serviço. Neste caso, é permitido aos farmacêuticos a indicação de antibióticos em situações de dores de garganta, infeções do trato urinário, conjuntivite bacteriana, entre outras (200). No caso específico da amigdalite, o formulário de aconselhamento aplica-se a adultos e crianças a partir dos 5 anos e recomendada a abordagem através uso dos *scores* FeverPAIN ou Centor, podendo realizar-se o teste rápido de diagnóstico antigénico quando se justifique. Consoante as pontuações/resultado do TDAR, o farmacêutico pode indicar o tratamento sintomático e/ou antibiótico (201).

O *Pharmacy First* foi implementado em 2019 na Inglaterra e consiste num serviço onde os farmacêuticos podem aconselhar a terapêutica no caso de situações clínicas ligeiras ou o fornecimento urgente de medicamentos. Em 2024, este serviço foi alvo de alterações tornando permitido o aconselhamento e dispensa de acordo com um algoritmo clínico desenvolvido com base nas *guidelines* mais recentes, em 7 situações clínicas, nomeadamente a otite aguda, o impetigo, picadas de inseto infetadas, zona, sinusite, infeções do trato urinário e dor de garganta. Nesta última situação, o protocolo clínico aplica-se em adultos e crianças a partir dos 5 anos e recomenda o uso do FeverPAIN *score* como método de diagnóstico. Assim que a pontuação seja obtida, o farmacêutico deve indicar o tratamento sintomático e/ou antibiótico mais adequado (202).

Após o fim de cada consulta, a farmácia notifica o médico de família do utente sobre a condição tratada, medicamentos fornecidos e outras informações relevantes, no mesmo dia ou no dia útil seguinte (202).

O *National Health Service Pharmacy First Scotland* foi introduzido em 2020 na Escócia (199) e trata-se de um serviço que tem por objetivo incentivar a população a procurar a farmácia comunitária para o tratamento de situações clínicas ligeiras e comuns como é o caso da dor de garganta, impetigo, infeções do trato urinário, entre outras. O farmacêutico necessita de se qualificar como prescritor independente para poder realizar a consulta com o utente onde deve realizar a avaliação clínica e aconselhar os medicamentos/medidas não farmacológicas mais adequadas ou referenciar ao médico, se os critérios forem elegíveis (203), tendo autonomia para indicar medicamentos sujeitos a receita médica em situações específicas (p. ex., ácido fusídico tópico para o impetigo em adultos e crianças a partir dos 2 anos e trimetoprim e nitrofurantoína em infeções do trato urinário não complicadas, em utentes entre os 16 e 65 anos) (204). Após cada consulta, o médico de família do paciente será notificado sobre a realização da mesma e os principais resultados (199).

Noutros países, como é o caso da França, os farmacêuticos destacaram-se ao nível do diagnóstico da amigdalite bacteriana, já que não se encontram permitidos a prescrever antibióticos. Um grupo de investigadores introduziu em 98 farmácias comunitárias a possibilidade de realização de testes rápidos de diagnóstico antigénico para deteção do GABHS, nas situações de uma pontuação igual ou superior a 2, após a aplicação do McIsaac *score*. Neste estudo foram incluídos 559 utentes durante 6 meses, sendo que o teste foi realizado em 65,7 % dos casos e apresentou resultado positivo em 8,3% dos participantes, os quais foram aconselhados a dirigir-se ao médico. A grande maioria dos doentes (99%) submetidos ao teste declaram-se satisfeitos com o serviço e 99,4% julgaram positivamente os panfletos

informativos cedidos a todos os utentes, o que realça a importância das intervenções realizadas (205).

Atualmente, existem vários estudos que reforçam a importância e os benefícios da implementação de serviços farmacêuticos para a gestão da amigdalite. No **Quadro 6.1** estão sintetizadas as principais conclusões que algumas investigações neste âmbito permitiram obter.

**Quadro 6.1.** Estudos sobre serviços de gestão da amigdalite realizados por farmacêuticos e respetivas características. TDAR: Teste diagnóstico antigénico rápido.

Tipo de estudo	População	Outcomes	Conclusões	Referência
Estudo coorte retrospectivo e longitudinal	Utentes com dor de garganta recebidos entre novembro de 2018 e fevereiro de 2020 no País de Gales: - 6495 na farmácia comunitária; - 66241 no médico de família.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A prescrição de antibióticos no momento da consulta foi inferior nas farmácias (29% vs 39%);</li> <li>- A admissão hospitalar por abscesso peritonsilar foi baixa tanto nas consultas em farmácia comunitária (0,31%) como no médico (0,41%);</li> <li>- A consulta na farmácia comunitária foi economicamente mais eficiente.</li> </ul>	A testagem e tratamento na farmácia comunitária revelou-se um serviço seguro, custo-efetivo e contributivo para a redução da prescrição de antimicrobianos.	(206)
Estudo transversal	27441 consultas onde o farmacêutico testou e indicou o tratamento mais adequado, realizadas entre janeiro de 2022 a março de 2023, no País de Gales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 24% das consultas resultaram na dispensa de antibióticos;</li> <li>- 31% dos utentes que realizaram teste diagnóstico antigénico rápido receberam tratamento antibiótico.</li> </ul>	Os farmacêuticos garantiram o uso adequado de antibióticos e permitiram o alívio de outros serviços de saúde.	(207)
Avaliação da viabilidade de um serviço farmacêutico	367 utentes recebidos em 35 farmácias comunitárias em Londres (desde outubro de 2014 até abril de 2015) e Leicestershire (a partir de janeiro até abril de 2015) através do serviço <i>Sore Throat Test and Treat</i> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 40,6% dos pacientes foram elegíveis para a realização do TDAR e destes, 24,2% testaram positivo;</li> <li>- Foram cedidos antibióticos a todos os doentes que obtiveram um teste positivo;</li> <li>- 15,3% dos utentes foram reencaminhados ao médico;</li> <li>- 48,8% dos utentes que não apresentavam sinais de infeção bacteriana teriam consultado o médico se este serviço não estivesse disponível;</li> <li>- A poupança para o serviço nacional de saúde devido a consultas médicas evitadas foi cerca de 2727 libras (não foi incluído neste cálculo o custo da implementação do serviço nas farmácias comunitárias).</li> </ul>	Este serviço permitiu reduzir o consumo de antibióticos e aliviar a pressão nos hospitais pela redução do número de doentes que se dirigem ao médico e não necessitam.	(208)

**Quadro 6.1.** Estudos sobre serviços de gestão da amigdalite realizados por farmacêuticos e respetivas características. TDAR: Teste diagnóstico antigénico rápido. (cont.).

<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Outcomes</b>	<b>Conclusões</b>	<b>Referência</b>
Análise de custo-efetividade	Adultos com dor de garganta aguda nos Estados Unidos da América.	- O método mais custo-efetivo correspondeu à realização de TDAR e indicação do tratamento adequado pelo farmacêutico (53,56 dólares).	Os farmacêuticos realçaram-se por apresentarem uma alternativa económica para o tratamento da faringite por GABHS.	(209)

Deste modo, é evidente o papel crucial que o farmacêutico desempenha tanto ao nível do diagnóstico, com a realização de TDAR e diferenciação entre amigdalite viral e bacteriana, como do tratamento, reduzindo a sobrecarga dos serviços de urgência e dos cuidados de saúde primários, contribuindo para a redução da prescrição de antibióticos e melhorando a satisfação dos doentes que se sentem mais acompanhados.

## 7. Conclusão

A amigdalite bacteriana constitui uma patologia inflamatória com grande impacto na vida dos doentes não só devido aos seus sintomas debilitantes como também às complicações que podem surgir se o tratamento não for instituído atempadamente.

Uma das etapas mais críticas é a diferenciação entre etiologia viral e bacteriana, de modo a evitar o uso excessivo e inadequado de antibióticos. A utilização de sistemas de *score* clínicos, TDAR e testes de cultura são ferramentas fulcrais neste processo, tendo-se verificado que a tosse, rinorreia, úlceras orais e/ou injeção conjuntival constituem os sintomas mais associadas à etiologia viral.

Após a confirmação da etiologia bacteriana, deve instituir-se a terapêutica antibiótica de imediato com vista a evitar as complicações supurativas e não supurativas. Como primeira linha terapêutica destaca-se a fenoximetilpenicilina ou a amoxicilina, podendo recorrer-se à benzilpenicilina em situações específicas. No caso de reações de hipersensibilidade não tipo I, o cefadroxil, a cefalexina, a cefuroxima ou o cefeprozil apresentam-se como opções terapêuticas. Diferentemente, nas reações anafiláticas às penicilinas, surgem a azitromicina, a claritromicina, a eritromicina ou a clindamicina. A terapêutica sintomática pode realizar-se como adjuvante da antibiótica ou nas situações de etiologia viral e baseia-se na utilização do paracetamol e ibuprofeno, devendo privilegiar-se o segundo devido ao facto de se ter revelado ligeiramente superior no alívio dos sintomas.

Apesar dos antibacterianos continuarem a ser eficazes, casos de suscetibilidade reduzida e resistência têm surgido ao longo dos anos, conduzindo a OMS a introduzir o GABHS resistente aos macrólidos no grupo de prioridade média da lista de patógenos bacterianos prioritários. A investigação e desenvolvimento de vacinas seguras e eficazes para a profilaxia da infeção pelo GAHBS deve constituir uma prioridade, por ter demonstrado ser uma das estratégias mais vantajosas na redução da morbidade e mortalidade causadas por esta infeção. A criação do SAVAC após a 71.<sup>a</sup> Assembleia Mundial de Saúde, auxilia a este nível como um impulsionador para a produção de vacinas.

O papel do farmacêutico - especialista máximo do medicamento - na abordagem da amigdalite bacteriana revelou-se essencial, tanto ao nível da determinação da etiologia como da farmacoterapia, conduzindo à satisfação dos doentes e à redução da sobrecarga dos cuidados de saúde primários e urgências.

Relativamente às perspetivas futuras, o desenvolvimento de vacinas deve continuar a ser prioritário com vista à redução da utilização de antibióticos, do número de amigdalites e respetivas consequências (i.e., complicações supurativas e não supurativas, absentismo escolar, entre outras) e de tonsilectomias, destacando-se a necessidade de maior investigação sobre os efeitos a longo prazo desta intervenção. Para concluir, a intervenção farmacêutica deve ser mais valorizada e possuir maior destaque, sobretudo em Portugal, devido às inúmeras evidências positivas que foram geradas noutros países.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Singh H, Bhatt A, Kumar M, Deshmukh P. Tonsillitis and Sinusitis: A Narrative Review of Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Cureus*. 2023;15(10):e47192.
2. Tonsillar Disorders: Etiology, diagnosis and Treatment. Nova Iorque: Nova Science Publishers; 2011.
3. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A *Streptococcus* in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD010502.
4. WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization (WHO); 2024.
5. Clinical Guidance for Group A Streptococcal Pharyngitis. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024. [18-03-2025]. Disponível em: [https://www.cdc.gov/group-a-strep/hcp/clinical-guidance/strep-throat.html?CDC\\_AAref\\_Val=https://www.cdc.gov/%20groupastrep/diseases-hcp/strep-throat.html](https://www.cdc.gov/group-a-strep/hcp/clinical-guidance/strep-throat.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/%20groupastrep/diseases-hcp/strep-throat.html).
6. Mendes N, Miguéis C, Lindo J, Gonçalves T, Miguéis A. Retrospective study of group A *Streptococcus* oropharyngeal infection diagnosis using a rapid antigenic detection test in a paediatric population from the central region of Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(6):1235-43.
7. Mustafa Z, Ghaffari M. Diagnostic Methods, Clinical Guidelines, and Antibiotic Treatment for Group A Streptococcal Pharyngitis: A Narrative Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:563627.
8. Smith KL, Hughes R, Myrex P. Tonsillitis and Tonsilloliths: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2023;107(1):35-41.
9. The WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) antibiotic book. Geneva: World Health Organization (WHO); 2022.
10. Pellegrino R, Timitilli E, Verga MC, Guarino A, Iacono ID, Scotese I, *et al*. Acute pharyngitis in children and adults: Descriptive comparison of current recommendations from national and international guidelines and future perspectives. *Eur J Pediatr*. 2023;182(12):5259-73.

11. Increased incidence of scarlet fever and invasive Group A *Streptococcus* infection - multi-country. Geneva: World Health Organization (WHO); 2022. [11-05-2025]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON429>.
12. UKHSA update on scarlet fever and invasive group A strep. Inglaterra: UK Health Security Agency; 2022. [11-05-2025]. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/news/ukhsa-update-on-scarlet-fever-and-invasive-group-a-strep-1>.
13. Increase in Invasive Group A streptococcal infections among children in Europe, including fatalities. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2022. [18-05-2025]. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/increase-invasive-group-streptococcal-infections-among-children-europe-including>.
14. Fossum CC, Chintakuntlawar AV, Price DL, Garcia JJ. Characterization of the oropharynx: Anatomy, histology, immunology, squamous cell carcinoma and surgical resection. *Histopathology*. 2017;70(7):1021-9.
15. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. *Moore's Clinically Oriented Anatomy*. 9.<sup>a</sup> ed. 2021.
16. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155-60.
17. Bakar MA, McKimm J, Haque SZ, Majumder MA, Haque M. Chronic tonsillitis and biofilms: A brief overview of treatment modalities. *J Inflamm Res*. 2018;11:329-37.
18. Chen S, Wang WW, Wang Y, Li YQ, Zhu LX. Cellular senescence in recurrent tonsillitis and tonsillar hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;133:110004.
19. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A, *et al*. Treatment of recurrent acute tonsillitis - A systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg*. 2023;10:1221932.
20. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, Rosenfeld RM, Coles S, Finestone SA, *et al*. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160:S1-S42.
21. Caldwell JM, Ledebor NA, Boyanton Jr BL. Review: Known, Emerging, and Remerging Pharyngitis Pathogens. *J Infect Dis*. 2024;230(3):S173-S81.
22. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, Waldfahrer F, Berner R. Clinical practice guideline: Tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(4):973-87.

23. Wolford RW, Goyal A, Syed SY, Schaefer TJ. Pharyngitis. Treasure Island: StatPearls; 2023.
24. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, *et al.* Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:1-28.
25. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gonzalez MD, *et al.* Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). *Clin Infect Dis.* 2024.
26. Burnham CA, Doern C, Binder SR. Bacterial Diseases. *The Immunoassay Handbook.* 4.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2013.
27. Kanwal S, Vaitla P. *Streptococcus Pyogenes.* Treasure Island: StatPearls 2023.
28. Stevens DL, Bryant AE. Group A Streptococcal and Staphylococcal Infections. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice.* 3.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2011.
29. Walker MJ, Barnett TC, McArthur JD, Cole JN, Gillen CM, Henningham A, *et al.* Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A *Streptococcus.* *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):264-301.
30. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
31. Menschner L, Falke U, Konrad P, Toepfner N, Berner R. Survival of Group A *Streptococcus* (GAS) is Enhanced Under Desiccated Culture Conditions. *Curr Microbiol.* 2020;77(8):1518-24.
32. Marks LR, Reddinger RM, Hakansson AP. Biofilm formation enhances fomite survival of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes.* *Infect Immun.* 2014;82(3):1141-6.
33. Decreto Regulamentar n.º 3/95, de 27 de janeiro, Diário da República n.º 23/1995, Série I-B, 500 - 501.
34. Oosthuizen J. *Streptococcus pyogenes.* United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2013. [11-04-2025]. Disponível em: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=22884>.
35. WHO guideline on the prevention and diagnosis of rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: World Health Organization (WHO); 2024.
36. About Scarlet Fever. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024. [13-04-2025]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/group-a-strep/about/scarlet-fever.html>.

37. Clinical Guidance for Streptococcal Toxic Shock Syndrome. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024. [13-04-2025]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/group-a-strep/hcp/clinical-guidance/streptococcal-toxic-shock-syndrome.html>.
38. Maness DL, Martin M, Mitchell G. Poststreptococcal Illness: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2018;97(8):517-22.
39. Thacharodi A, Hassan S, Vithlani A, Ahmed T, Kavish S, Blacknell NM, *et al*. The burden of group A *Streptococcus* (GAS) infections: The challenge continues in the twenty-first century. *iScience*. 2024;28(1):111677.
40. Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, Guilherme L, Karthikeyan G, Mayosi BM, *et al*. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:15084.
41. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, *et al*. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1789-858.
42. Balan S, Krishna MP, Sasidharan A, Mithun CB. Acute rheumatic fever and Post-streptococcal reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2025;39(2):102067.
43. VanDeVoorde RG. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: The most common acute glomerulonephritis. *Pediatr Rev*. 2015;36(1):3-12.
44. Mitchell TJ. The pathogenesis of streptococcal infections: From tooth decay to meningitis. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1(3):219-30.
45. Brouwer S, Rivera-Hernandez T, Curren BF, Harbison-Price N, De Oliveira DM, Jespersen MG, *et al*. Pathogenesis, epidemiology and control of Group A *Streptococcus* infection. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(7):431-47.
46. Castro SA, Dorfmüller HC. A brief review on Group A *Streptococcus* pathogenesis and vaccine development. *R Soc Open Sci*. 2021;8(3):201991.
47. Ghosh P. Variation, Indispensability, and Masking in the M protein. *Trends Microbiol*. 2018;26(2):132-44.
48. Emm Typing Overview and Guidelines. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024. [03-04-2025]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/strep-lab/php/group-a-strep/emm-typing.html>.
49. Metzgar D, Zampolli A. The M protein of group A *Streptococcus* is a key virulence factor and a clinically relevant strain identification marker. *Virulence*. 2011;2(5):402-12.

50. Rose W. Resurgence of Group A Streptococcal Infections. *Indian J Pediatr.* 2025(7):742-8.
51. Smeesters PR, McMillan DJ, Sriprakash KS. The streptococcal M protein: A highly versatile molecule. *Trends Microbiol.* 2010;18(6):275-82.
52. Fan J, Toth I, Stephenson RJ. Recent Scientific Advancements towards a Vaccine against Group A *Streptococcus*. *Vaccines.* 2024;12(3):272.
53. Wessels MR. Capsular Polysaccharide of Group A *Streptococcus*. *Microbiol Spectr.* 2019;7(1):10.1128/microbiolspec.gpp3-0050-2018.
54. Remington A, Turner CE. The DNases of pathogenic Lancefield streptococci. *Microbiology.* 2018;164(3):242-50.
55. Naegeli A, Bratanis E, Karlsson C, Shannon O, Kalluru R, Linder A, *et al.* *Streptococcus pyogenes* evades adaptive immunity through specific IgG glycan hydrolysis. *J Exp Med.* 2019;216(7):1615-29.
56. Agniswamy J, Lei B, Musser JM, Sun PD. Insight of host immune evasion mediated by two variants of group a *Streptococcus* Mac protein. *J Biol Chem.* 2004;279(50):52789-96.
57. Richter J, Monteleone MM, Cork AJ, Barnett TC, Nizet V, Brouwer S, *et al.* Streptolysins are the primary inflammasome activators in macrophages during *Streptococcus pyogenes* infection. *Immunol Cell Biol.* 2021;99(10):1040-52.
58. Hollands A, Gonzalez D, Leire E, Donald C, Gallo RL, Sanderson-Smith M, *et al.* A bacterial pathogen co-opts host plasmin to resist killing by cathelicidin antimicrobial peptides. *J Biol Chem.* 2012;287(49):40891-7.
59. Johnson AF, Bushman SD, LaRock DL, Díaz JM, McCormick JK, LaRock CN. Proinflammatory synergy between protease and superantigen streptococcal pyogenic exotoxins. *Infect Immun.* 2025;93(3):e0040524.
60. Starr CR, Engleberg NC. Role of Hyaluronidase in Subcutaneous Spread and Growth of Group A *Streptococcus*. *Infect Immun.* 2006;74(1):40–8.
61. Jia-Yun Tsai C, Takahashi R, Mei-San Loh J, Proft T. Group A *Streptococcus* Pili-Roles in Pathogenesis and Potential for Vaccine Development. *Microorganisms.* 2024;12(3):555.
62. McKenna S, Huse KK, Giblin S, Pearson M, Al Shibar MS, Sriskandan S, *et al.* The Role of Streptococcal Cell-Envelope Proteases in Bacterial Evasion of the Innate Immune System. *J Innate Immun.* 2022;14(2):69-88.

63. Wierzbicki IH, Campeau A, Dehaini D, Holay M, Wei X, Greene T, *et al.* Group A Streptococcal S Protein Utilizes Red Blood Cells as Immune Camouflage and Is a Critical Determinant for Immune Evasion. *Cell Rep.* 2019;29(10):2979-89.e15.
64. Oliver J, Wadu EM, Pierse N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A *Streptococcus* pharyngitis and pharyngeal carriage: A meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018;12(3):e0006335.
65. Surveillance Areas and Population. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2024. [6-05-2025]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/abcs/about/surv-areas-and-populations.html>.
66. ABCs Bact Facts Interactive Data Dashboard. United States of America: Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2023. [7-06-2025]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/abcs/bact-facts/data-dashboard.html>.
67. Efstratiou A, Lamagni T. Epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. Oklahoma: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022.
68. Gouveia C, Bajanca-Lavado MP, Mamede R, Carvalho AA, Rodrigues F, Melo-Cristino J, *et al.* Sustained increase of paediatric invasive *Streptococcus pyogenes* infections dominated by M1UK and diverse emm 12 isolates, Portugal, September 2022 to May 2023. *Euro Surveill.* 2023;28(36):2300427.
69. Shu-Wei Su M, Cheng YL, Lin YS, Wu JJ. Interplay between group A *Streptococcus* and host innate immune responses. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2024;88(1):e0005222.
70. Bergsten H, Nizet V. The intricate pathogenicity of Group A *Streptococcus*: A comprehensive update. *Virulence.* 2024;15(1):2412745.
71. Vu HM, Moran TE, Liang Z, Bao YJ, Carles PG, Keane JC, *et al.* Group A *Streptococcus* remains viable inside fibrin clots and gains access to human plasminogen for subsequent fibrinolysis and dissemination. *Microbiol Spectr.* 2025;13(2):e0260724.
72. Barnett T, Indraratna A, Sanderson-Smith M. Secreted Virulence Factors of *Streptococcus pyogenes*. In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti VA, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations*. 2<sup>nd</sup> edition. Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2022.
73. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. Clinical Mimics: An Emergency Medicine-Focused Review of Streptococcal Pharyngitis Mimics. *J Emerg Med.* 2018;54(5):619-29.
74. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, *et al.* Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):e86-102.

75. Norton L, Myers A. The treatment of streptococcal tonsillitis/pharyngitis in young children. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2021;7(3):161-5.
76. Shapiro DJ, Lindgren CE, Neuman MI, Fine AM. Viral Features and Testing for Streptococcal Pharyngitis. *Pediatrics.* 2017;139(5):e20163403.
77. Nadeau NL, Fine AM, Kimia A. Improving the prediction of streptococcal pharyngitis; time to move past exudate alone. *Am J Emerg Med.* 2021;45:196-201.
78. Kalra MG, Higgins KE, Perez ED. Common Questions About Streptococcal Pharyngitis. *Am Fam Physician.* 2016;94(1):24-31.
79. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Med Decis Making.* 1981;1(2):239-46.
80. McIsaac WJ, White D, Tannenbaum D, Low DE. A clinical score to reduce unnecessary antibiotic use in patients with sore throat. *CMAJ.* 1998;158(1):75-83.
81. Little P, Moore M, Hobbs FD, Mant D, McNulty C, Williamson I, *et al.* Primary care Streptococcal Management (PRISM) study: Identifying clinical variables associated with Lancefield group A  $\beta$ -haemolytic streptococci and Lancefield non-Group A streptococcal throat infections from two cohorts of patients presenting with an acute sore throat. *BMJ Open.* 2013;3(10):e003943.
82. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *JAMA.* 2004;291(13):1587-95.
83. Willis BH, Coomar D, Baragilly M. Comparison of Centor and McIsaac scores in primary care: A meta-analysis over multiple thresholds. *Br J Gen Pract.* 2020;70(693):e245-e54.
84. Pérez RP, Bandera FH, González FA, Landaluce AF, Rico JC, Cánovas CP, *et al.* Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la faringoamigdalitis aguda. *An pediatr (Barc).* 2011;75(5):342.e1-13.
85. Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(3):571-80.
86. Spellerberg B, Brand C. Laboratory Diagnosis of *Streptococcus pyogenes* (group A streptococci). In: Ferretti JJ, Stevens DL, Fischetti V, editors. *Streptococcus pyogenes: Basic Biology to Clinical Manifestations.* Oklahoma City: University of Oklahoma Health Sciences Center; 2016.
87. List of Microbial Tests White Oak. Food and Drugs Administration; 2025. [2-06-2025]. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/nucleic-acid-based-tests#microbial>.

88. Cohen JF, Tanz RR, Shulman ST. Group A *Streptococcus* pharyngitis in Children: New Perspectives on Rapid Diagnostic Testing and Antimicrobial Stewardship. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(4):250-6.
89. Hoffer O, Cohen M, Gerstein M, Zemer VS, Richenberg Y, Nathanson S, *et al.* Machine Learning for Clinical Decision Support of Acute Streptococcal Pharyngitis: A Pilot Study. *Isr Med Assoc J.* 2024;26(5):299-303.
90. Van TT, Mata K, Bard JD. Automated Detection of *Streptococcus pyogenes* Pharyngitis by Use of Colorex Strep A CHROMagar and WASPLab Artificial Intelligence Chromogenic Detection Module Software. *J Clin Microbiol.* 2019;57(11):e00811-19.
91. Norma n.º 020/2012: Diagnóstico e Tratamento da Amigdalite Aguda na Idade Pediátrica. Lisboa: Direção-Geral da Saúde (DGS); 2012.
92. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med.* 2016;164(6):425-34.
93. Sore throat (acute): Antimicrobial Prescribing London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2018.
94. Cots JM, Alós JI, Bárcena M, Boleda X, Cañada JL, Gómez N, *et al.* Recommendations for Management of Acute Pharyngitis in Adults. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2015;66(3):159-70.
95. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD000023.
96. Gualtieri R, Verolet C, Mardegan C, Papis S, Loevy N, Asner S, *et al.* Amoxicillin vs. placebo to reduce symptoms in children with group A streptococcal pharyngitis: A randomized, multicenter, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Pediatr.* 2024;183(11):4773-82.
97. Anderson A. Aotearoa New Zealand Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Management of Acute Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease. New Zealand: Health New Zealand | Te Whatu Ora; 2024.
98. Nguyen J, Madonia V, Bland CM, Stover KR, Eiland LS, Keating J, *et al.* A review of antibiotic safety in pregnancy-2025 update. *Pharmacotherapy.* 2025;45(4):227-37.
99. Safety of macrolide antibiotics in pregnancy: A review of the epidemiological evidence. London: Medicines & Healthcare products Regulatory Agency; 2021.
100. Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: Systematic review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(7):1221-30.

101. Hedin K, Thorning S, Van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;11(11):CD004406.
102. Bloomfield M, Reed H, Todd S, Van der Werff K, Balm M, Blackmore T. Effect of a Widespread Reduction in Treatment Duration for Group A Streptococcal Pharyngitis on Outcomes Including Household Transmission. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(7):ofaf323.
103. Pandey N, Cascella M. Beta-Lactam Antibiotics. Treasure Island: StatPearls; 2023.
104. Suárez C, Gudiol F. Beta-lactam antibiotics. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(2):116-29.
105. Clark M, Finkel R, Rey J, Whalen K. *Farmacologia Ilustrada.* Porto Alegre: Artmed; 2013.
106. Yu D, Guo D, Zheng Y, Yang Y. A review of penicillin binding protein and group A *Streptococcus* with reduced- $\beta$ -lactam susceptibility. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1117160.
107. Hayes A, Lacey JA, Morris JM, Davies MR, Tong SY. Restricted Sequence Variation in *Streptococcus pyogenes* Penicillin Binding Proteins. *mSphere.* 2020;5(2):e00090-20.
108. Musser JM, Beres SB, Zhu L, Olsen RJ, Vuopio J, Hyyryläinen HL, *et al.* Reduced In Vitro Susceptibility of *Streptococcus pyogenes* to  $\beta$ -Lactam Antibiotics Associated with Mutations in the *pbp2x* Gene Is Geographically Widespread. *J Clin Microbiol.* 2020;58(4):e01993-19.
109. Olsen RJ, Zhu L, Mangham RE, Faili A, Kayal S, Beres SB, *et al.* A Chimeric Penicillin Binding Protein 2X Significantly Decreases In Vitro Beta-Lactam Susceptibility and Increases In Vivo Fitness of *Streptococcus pyogenes*. *Am J Pathol.* 2022;192(10):1397-406.
110. Luintel A, Healy J, Blank M, Luintel A, Dryden S, Das A, *et al.* The global prevalence of reported penicillin allergy: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2025;90(2):106429.
111. Antimicrobial stewardship interventions: A practical guide. Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2021.
112. V. AJ. Yaffe and Aranda's Neonatal and Pediatric Pharmacology : Therapeutic Principles in Practice. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2021.
113. Amoxicillin. Drugbank; 2025. [13-06-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01060>.
114. Resumo das Características do Medicamento Cipamox<sup>®</sup> / Amoxicilina, 1000 mg, comprimidos. Lisboa: INFARMED; 2023.

115. Resumo das Características do Medicamento Amoxicilina Sandoz<sup>®</sup> / Amoxicilina, 250 mg/5 ml, pó para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2023.
116. Prontuário Terapêutico. Lisboa: INFARMED; 2018.
117. Salvo F, Polimeni G, Moretti U, Conforti A, Leone R, Leoni O, *et al.* Adverse drug reactions related to amoxicillin alone and in association with clavulanic acid: Data from spontaneous reporting in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(1):121-6.
118. Mwamwitwa KW, Bukundi EM, Maganda BA, Munishi C, Fimbo AM, Buma D, *et al.* Adverse Drug Reactions Resulting From the Use of Chiral Medicines Amoxicillin, Amoxicillin-Clavulanic Acid, and Ceftriaxone: A Mixed Prospective-Retrospective Cohort Study. *Inquiry.* 2024;61:469580241273323.
119. Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Frimodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, *et al.* Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: Properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):871-9.
120. Johnston J, Mackenzie BW, Biswas K, Waldvogel-Thurlow S, Clark ST, Radcliff F, *et al.* The Effect of Amoxicillin with Clavulanate on the Microbiota of Tonsillar Tissue in Disease: A Randomized Control Trial. *Microbiol Spectr.* 2022;10(6):e0123922.
121. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. Lisboa: INFARMED; 2006.
122. Benzylpenicillin. DrugBank; 2025. [11-06-2025]. Disponível em: [https://go.drugbank.com/drugs/DB01053?\\_gl=1\\*\\_rdbgwv\\*\\_up\\*MQ..\\*\\_ga\\*MTI3NTg2Mzc1My4xNzQ5NTYzMDA2\\*\\_ga\\_DDLJ7EEV9M\\*\\_czE3NDk1NjMwMDQkbzEkZzAkdDE3NDk1NjMwMDQkajYwJGwwJGgw](https://go.drugbank.com/drugs/DB01053?_gl=1*_rdbgwv*_up*MQ..*_ga*MTI3NTg2Mzc1My4xNzQ5NTYzMDA2*_ga_DDLJ7EEV9M*_czE3NDk1NjMwMDQkbzEkZzAkdDE3NDk1NjMwMDQkajYwJGwwJGgw).
123. Resumo das Características do Medicamento Lentocilin<sup>®</sup> S 1200 / Benzilpenicilina benzatínica, 1200000 UI/4 ml, Pó e veículo para suspensão injetável. Lisboa: INFARMED; 2024.
124. Resumo das Características do Medicamento Lentocilin<sup>®</sup> 6.3.3 / Benzilpenicilina benzatínica + potássica + procaínica, 600 000 UI + 300 000 UI + 300 000 UI, Pó e veículo para suspensão injetável. Lisboa: INFARMED; 2024.
125. Phenoxymethylpenicillin. DrugBank; 2025. [12-06-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00417>.
126. Resumo das Características do Medicamento Oxinep<sup>®</sup> / Fenoximetilpenicilina, 1000 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED; 2019.
127. Bui T, Patel P, Preuss CV. Cephalosporins. Treasure Island: StatPearls; 2024.
128. Resumo das Características do Medicamento Cefadroxil Mylan<sup>®</sup> / Cefadroxil, 1000 mg, comprimidos Lisboa: INFARMED; 2022.

129. Cefadroxil. DrugBank; 2025. [15/06/2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01140>.
130. Resumo das Características do Medicamento Ceforal<sup>®</sup> / Cefadroxil, 50 mg/ml, pó para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2011.
131. Summary of Product Characteristics of Keflex<sup>®</sup> / Cephalexin, 500 mg, film coated tablets. Amsterdam: European Medicines Agency (EMA); 2025.
132. Cephalexin. DrugBank; 2025. [12-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00567>.
133. Resumo das Características do Medicamento Procef<sup>®</sup> / Cefeprozil, 500 mg, comprimidos. Lisboa: INFARMED; 2011.
134. Cefprozil. DrugBank; 2025. [14-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01150>.
135. Resumo das Características do Medicamento Procef<sup>®</sup> / Cefeprozil, 250 mg/5ml, pó para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2015.
136. Resumo das Características do Medicamento Zipos<sup>®</sup> / Cefuroxima, 500 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED; 2024.
137. Cefuroxime. DrugBank; 2025. [15-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01112>.
138. Resumo das Características do Medicamento Zoref<sup>®</sup> / Cefuroxima, 125 mg/5ml, granulado para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2023.
139. Rama AC, Freitas AR, Dinis AP, Simões S, Novais A, Sarmento A, *et al.* Manual da Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares sobre Antimicrobianos. Coimbra: Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares (APFH); 2022.
140. Lenz KD, Klosterman KE, Mukundan H, Kubicek-Sutherland JZ. Macrolides: From Toxins to Therapeutics. *Toxins (Basel)*. 2021;13(5):347.
141. Patel PH, Hashmi MF. Macrolides. Treasure Island: StatPearls 2023.
142. Resumo das Características do Medicamento Azitromicina Atral<sup>®</sup> / Azitromicina, 500 mg, comprimidos revestidos. Lisboa: INFARMED; 2022.
143. Azithromycin. DrugBank; 2025. [17-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00207>.
144. Resumo das Características do Medicamento Azitromicina Alvyx<sup>®</sup> / Azitromicina, 40 mg/ml, pó para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2024.
145. Resumo das Características do Medicamento Claritromicina Basi<sup>®</sup> / Claritromicina, 500 mg, comprimido revestido. Lisboa: INFARMED; 2023.

146. Clarithromycin. DrugBank; 2025. [17-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01211>.
147. Resumo das Características do Medicamento Klacid® Pediátrico / Claritromicina, 25 mg/ml, granulado para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2024.
148. Resumo das Características do Medicamento Eritrocina® / Eritromicina, 250 mg/5 ml, granulado para suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2023.
149. Erythromycin. DrugBank; 2025. [17-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00199>.
150. Spížek J, Řezanka T. Lincosamides: Chemical structure, biosynthesis, mechanism of action, resistance, and applications. *Biochem Pharmacol.* 2017;133:20-8.
151. Ding K. Comparison of clindamycin and metronidazole in treating vaginitis. *Theoretical and Natural Science.* 2024;45:239-47.
152. Resumo das Características do Medicamento Dalacin® C / Clindamicina, 150 mg, cápsulas Lisboa: INFARMED; 2023.
153. Clindamycin. DrugBank; 2025. [18-08-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01190>.
154. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22<sup>nd</sup> List. Geneva: World Health Organization; 2021.
155. Frye R, Bailey J, Blevins AE. Clinical inquiries. Which treatments provide the most relief for pharyngitis pain? *J Fam Pract.* 2011;60(5):293-4.
156. Acetaminophen. Drugbank; 2025. [20-07-2025]. Disponível em: [https://go.drugbank.com/drugs/DB00316?\\_gl=1\\*\\_1p0vbrm\\*\\_up\\*MQ..\\*\\_ga\\*MTMyMzI2NDc1Mi4xNzUxNzk2MTc1\\*\\_ga\\_DDLJ7EEV9M\\*\\_czE3NTE3OTYxNzMkbzEkZzEk\\_dDE3NTE3OTYxODQkajQ5JGwwJGgw](https://go.drugbank.com/drugs/DB00316?_gl=1*_1p0vbrm*_up*MQ..*_ga*MTMyMzI2NDc1Mi4xNzUxNzk2MTc1*_ga_DDLJ7EEV9M*_czE3NTE3OTYxNzMkbzEkZzEk_dDE3NTE3OTYxODQkajQ5JGwwJGgw).
157. Resumo das Características do Medicamento Paracetamol Generis® / Paracetamol, 500 mg, comprimidos. Lisboa: INFARMED; 2024.
158. Resumo das Características do Medicamento Ben-u-ron® Sem Açúcar / Paracetamol, 40 mg/ml, suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2023.
159. Resumo das Características do Medicamento Panasorbe® / Paracetamol, 125 mg, supositórios. Lisboa: INFARMED; 2019.
160. Chidiac AS, Buckley NA, Noghrehchi F, Cairns R. Paracetamol (acetaminophen) overdose and hepatotoxicity: Mechanism, treatment, prevention measures, and estimates of burden of disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2023;19(5):297-317.
161. Ngo VT, Bajaj T. Ibuprofen. Treasure Island: StatPearls; 2024.

162. Ibuprofen. Drugbank; 2025. [20-07-2025]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01050>.
163. Resumo das Características do Medicamento Holuren<sup>®</sup> / Ibuprofeno, 400 mg, comprimidos revestidos por película. Lisboa: INFARMED; 2024.
164. Resumo das Características do Medicamento Ib-u-ron<sup>®</sup> / Ibuprofeno, 40 mg/ml, suspensão oral. Lisboa: INFARMED; 2023.
165. Resumo das Características do Medicamento Dimidon<sup>®</sup> / Ibuprofeno, 75 mg, supositórios. Lisboa: INFARMED; 2025.
166. Strep A Vaccine Global Consortium (SAVAC). 2019. [21-07-2025]. Disponível em: <https://savac.ivi.int/about>.
167. Group A *Streptococcus*: Full Value of Vaccine Assessment (FVVA) Report. Seoul: Strep A Vaccine Global Consortium (SAVAC); 2025.
168. Castro SA, Dorfmüller HC. Update on the development of Group A *Streptococcus* vaccines. NPJ Vaccines. 2023;8(1):135.
169. Wang J, Ma C, Li M, Gao X, Wu H, Dong W, *et al.* *Streptococcus pyogenes*: Pathogenesis and the Current Status of Vaccines. Vaccines (Basel). 2023;11(9):1510.
170. Walkinshaw DR, Wright ME, Mullin AE, Excler JL, Kim JH, Steer AC. The *Streptococcus pyogenes* vaccine landscape. NPJ Vaccines. 2023;8(1):16.
171. Clinical Trial Phase I/IIa to Evaluate the Safety and Immunogenicity of StrepInCor, a Synthetic Vaccine Against *Streptococcus Pyogenes*, in Healthy Adult Volunteers. ClinicalTrials.gov; 2025. [21-07-2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07078357>.
172. Postol E, Alencar R, Higa FT, Barros SF, Demarchi LM, Kalil J, *et al.* StrepInCor: A candidate vaccine epitope against *S. pyogenes* infections induces protection in outbred mice. PLoS One. 2013;8(4):e60969.
173. De Sá-Rocha LC, Demarchi LM, Postol E, Sampaio RO, Alencar RE, Kalil J, *et al.* StrepInCor, a Group A Streptococcal Adsorbed Vaccine: Evaluation of Repeated Intramuscular Dose Toxicity Testing in Rats. Front Cardiovasc Med. 2021;8:643317.
174. Pastural E, McNeil SA, MacKinnon-Cameron D, Ye L, Langley JM, Stewart R, *et al.* Safety and immunogenicity of a 30-valent M protein-based group a streptococcal vaccine in healthy adult volunteers: A randomized, controlled phase I study. Vaccine. 2020;38(6):1384-92.
175. Meier-Stephenson V, Hawkes MT, Burton C, Calcutt A, Davis C, Dooley J, *et al.* A phase I randomized controlled trial of a peptide-based group A streptococcal vaccine in healthy volunteers. Trials. 2024;25(1):781.

176. Pandey M, Powell J, Calcutt A, Zaman M, Phillips ZN, Ho MF, *et al.* Physicochemical characterisation, immunogenicity and protective efficacy of a lead streptococcal vaccine: Progress towards Phase I trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):13786.
177. Di Benedetto R, Mancini F, Carducci M, Gasperini G, Moriel DG, Saul A, *et al.* Rational Design of a Glycoconjugate Vaccine against Group A *Streptococcus*. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8558.
178. Gao NJ, Uchiyama S, Pill L, Dahesh S, Olson J, Bautista L, *et al.* Site-Specific Conjugation of Cell Wall Polyrhamnose to Protein SpyAD Envisioning a Safe Universal Group A Streptococcal Vaccine. *Infect Microbes Dis.* 2021;3(2):87-100.
179. Rivera-Hernandez T, Rhyme MS, Cork AJ, Jones S, Segui-Perez C, Brunner L, *et al.* Vaccine-Induced Th1-Type Response Protects against Invasive Group A *Streptococcus* Infection in the Absence of Opsonizing Antibodies. *mBio.* 2020;11(2):e00122-20.
180. Loh JM, Rivera-Hernandez T, McGregor R, Khemlani AH, Tay ML, Cork AJ, *et al.* A multivalent T-antigen-based vaccine for Group A *Streptococcus*. *Sci ReP.* 2021;11:4353.
181. Štanfel D, Kalogjera L, Ryazantsev SV, Hlača K, Radtsig EY, Teimuraz R, *et al.* The Role of Seawater and Saline Solutions in Treatment of Upper Respiratory Conditions. *Mar Drugs.* 2022;20(5):330.
182. King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GK. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(4):CD006821.
183. Stelter K. Tonsillitis and sore throat in children. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2014;13:Doc07.
184. Torres BP, De Miguel García F, Orozco JW. Tonsillectomy in adults: Analysis of indications and complications. *Auris Nasus Larynx.* 2018;45(3):517-21.
185. Chaidas K, Winterborn C. Oxford guidelines for adult day-case tonsillectomy. *J Perioper Pract.* 2023;33(1-2):9-14.
186. Losorelli SD, Scheffler P, Qian ZJ, Lin HF, Truong MT. Post-Tonsillectomy Ibuprofen: Is There a Dose-Dependent Bleeding Risk? *Laryngoscope.* 2021;132(7):1473-81.
187. Aldamluji N, Burgess A, Pogatzki-Zahn E, Raeder J, Beloeil H. PROSPECT guideline for tonsillectomy: Systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2021;76(7):947-61.
188. Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, Homer T, Stocken DD, Vale L, *et al.* Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10393):2051-9.

189. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD001802.
190. Edmonson MB, Zhao Q, Francis DO, Kelly MM, Sklansky DJ, Shadman KA, *et al.* Association of Patient Characteristics With Postoperative Mortality in Children Undergoing Tonsillectomy in 5 US States. *JAMA.* 2022;327(23):2317-25.
191. Johnson RF, Beams DR, Zaniletti I, Chorney SR, Kou YF, Lenés-Voit F, *et al.* Estimated Probability Distribution of Bleeding After Pediatric Tonsillectomy: A Retrospective National Cohort Study of US Children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;149(5):431-8.
192. Peça R, Correia M, Rosa C, Rodrigues PC, Luís L. Adult tonsillectomy: Risk factors for postoperative complications. *Portuguese Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2024;62.
193. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Tonsillectomy associated with an increased risk of autoimmune diseases: A national cohort study. *J Autoimmun.* 2016;72:1-7.
194. Kacimi SE, Elgenidy A, Cheema HA, Setti MO, Khosla AA, Benmelouka AY, *et al.* Prior Tonsillectomy and the Risk of Breast Cancer in Females: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12:925596.
195. Sun LM, Chen HJ, Li TC, Sung FC, Kao CH. A nationwide population-based cohort study on tonsillectomy and subsequent cancer incidence. *Laryngoscope.* 2015;125(1):134-9.
196. Conceição J, Ramalhinho I, Barata P. A profissão Farmacêutica. Faro: Universidade do Algarve – Faculdade de Ciências e Tecnologia; 2024.
197. Common Ailments Service (CAS). Wales: NHS Wales; 2025. [24-07-2025]. Disponível em: <https://www.wmic.wales.nhs.uk/common-ailments-service/>.
198. Pharmacy First. England: NHS England; 2025. [24-07-2025]. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/primary-care/pharmacy/pharmacy-services/pharmacy-first/>.
199. Primary Care Administration Circular (P) (2020) 16: Community pharmacy - National career pathway and introduction of a common clinical conditions independent prescribing service (NHS Pharmacy First Plus). Edinburgh Pharmacy and Medicines Division, Scottish Government; 2020.
200. Condition Reference Guide: Common Ailments Service - For Community Pharmacists. Wales: National Health System Wales; 2025.

201. Sore throat and tonsillitis - Common Aliments Service Formulary. Wales: Digital Health and Care Wales; 2025. [24-07-2025]. Disponível em: <https://casformulary.wales.nhs.uk/IndexAMG.aspx>.
202. Community Pharmacy advanced service specification: NHS Pharmacy First Service. England: National Health Service; 2023.
203. NHS Pharmacy First Scotland – Guidance for GP practices. Scotland: National Health Service; 2023.
204. National Patient Group Directions (PGDs) to support Community Pharmacy Contract Services. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; 2020.
205. Demoré B, Tebano G, Gravoulet J, Wilcke C, Ruspini E, Birgé J, *et al.* Rapid antigen test use for the management of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1637-45.
206. Mantzourani E, Ahmed H, Bethel J, Turner S, Akbari A, Evans A, *et al.* Clinical outcomes following acute sore throat assessment at community pharmacy versus general practice: A retrospective, longitudinal, data linkage study. *J Antimicrob Chemother.* 2025;80(1):227-37.
207. Mantzourani E, Ahmed H, Evans A, Gunnarsson R, Cannings-John R. A pharmacy-led sore throat test and treat (STTT) service: Antigen testing and antibiotic supply rates during the period of heightened public awareness of Group A *Streptococcus* infections. *J Antimicrob Chemother.* 2024;79(2):354-9.
208. Thornley T, Marshall G, Howard P, Wilson AP. A feasibility service evaluation of screening and treatment of group A streptococcal pharyngitis in community pharmacies. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(11):3293-9.
209. Klepser DG, Bisanz SE, Klepser ME. Cost-effectiveness of pharmacist-provided treatment of adult pharyngitis. *Am J Manag Care.* 2012;18(4):145-54.