

Prevention of early-onset group B Streptococcal disease in newborns in the 21st century: from past to future

Prevenção da doença neonatal precoce por Streptococcus do grupo B no século XXI: do passado ao futuro

Marisa Moreira*, Sandra Lemos**, Sara Neto***, Mário Oliveira****
Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro

Abstract

Streptococcus β -haemolyticus of Group B (SGB) of Lancefield is widely recognized as a leading cause of neonatal sepsis. Significant advances in the prevention of neonatal SGB disease have occurred in the last two decades which is reflected in the decline of its incidence. Intrapartum antibiotics given to carrier mothers, during labor or after rupture of membranes, have been shown to unequivocally decrease early onset neonatal disease. Recent studies suggest that chemoprophylaxis to women who screen positive is more effective than the chemoprophylaxis based on risk factors to prevent early onset neonatal SGB disease. The screening approach combines vaginal and rectal swabs, collected between 35 and 37 weeks of gestation which are inoculated into selective media after enrichment, providing the optimum conditions to detect carriage. In the near future, rapid tests to detect SGB colonization status, sufficiently sensitive, should eliminate the need for prenatal cultures. Also, the development of a vaccine to prevent SGB disease could be a long-term solution.

Keywords: group B streptococcus; screening group B streptococcus carrier; antibiotic prophylaxis.

INTRODUÇÃO

A prevenção da doença neonatal precoce por *Streptococcus B* (SGB) tem sido alvo de crescente atenção, havendo uma redução significativa na doença neonatal precoce por SGB após a implementação de medidas de profilaxia antibiótica materna intraparto. No entanto, o SGB permanece como principal agente de sépsis neonatal com importantes taxas de morbidade e mortalidade, especialmente entre recém-nascidos prematuros¹.

O *Streptococcus -haemolyticus* do Grupo B de Lancefield, também designado por *Streptococcus agalactiae*, é uma espécie do género *Streptococcus*. São Cocos gram positivos, catalase negativos, aeróbios ou anaeróbios facultativos e 99% apresentam hemólise completa nas placas de agar (β -hemólise). Excepcionalmente, existem estirpes não hemolíticas de SGB².

Crescem facilmente em meio de cultura enriquecido e a detecção do estado de portadora em mulheres

grávidas requer o uso de meio de cultura selectivo. Existem 9 serotipos subdivididos com base em polissacáridos capsulares específicos (Ia, Ib, II a VIII).

O SGB foi isolado pela primeira vez em 1887 por Nocard e Mollereau. Em 1920 foi reconhecido como causa de mastite bovina e em 1933 é referido por Lancefield na sua classificação taxonómica. Em 1935 foi identificado em culturas vaginais por Lancefield e Hare, em 1938 identificado por Fry como patogéneo humano causador de sépsis puerperal e em 1970 é reconhecido como principal agente patogénico de sépsis neonatal, com uma taxa de mortalidade de 20-50%. Em 1980 uma meta-análise demonstrou pela primeira vez a eficácia da antibioprofilaxia intraparto na prevenção da doença neonatal e desde 1990, com a adopção dessa profilaxia em muitos países, a doença neonatal precoce por SGB foi reduzida em 50-80%³.

O SGB coloniza o tracto gastro-intestinal inferior e daí dissemina para o tracto genito-urinário⁴.

Estima-se que a prevalência de colonização vaginal em mulheres grávidas seja de 10 a 30%, a mesma que em mulheres não grávidas, mas essa prevalência é variável dependendo do grupo étnico, localização geográfica ou idade. São 5 os serótipos predominantes no tracto geni-

*Interna da Especialidade de Obstetrícia e Ginecologia

**Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia

***Assistente Hospitalar Graduado de Obstetrícia e Ginecologia

****Director de Serviço de Obstetrícia e Ginecologia

tal inferior: Ia-38%; Ib-11%; II-7%; III-26% e V-18%. O estado de colonização pode ser intermitente, transitório ou persistente (colonização crónica).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal manifestação clínica de colonização pelo SGB no adulto é a infecção do tracto urinário (ITU) e mais raramente as formas de doença invasiva (endocardite, meningite, bacteriémia, pneumonia, artrite ou infecções de tecidos moles) associadas a patologias crónicas como diabetes *mellitus*, seropositividade para HIV ou doença maligna.

Das grávidas colonizadas a maioria permanecerá assintomática. daquelas que desenvolvem doença a principal forma clínica é a ITU, sendo o SGB responsável por apenas 2-4% das ITUs na grávida, pois o principal agente é a *Escherichia coli* (*E. coli*), responsável por 80-90% dos casos⁵. O SGB pode também ser responsável por corioamnionite ou endometrite, mas estas infecções são na sua maioria polimicrobianas, com SGB presente em 15% e 16% dos casos, respectivamente. A bacteriémia pode ocorrer na sequência de endometrite, em 81% dos casos, ou de corioamnionite, em 19% dos casos, tendo como principal agente a *E. coli*, seguida de SGB, presente em 15% dos casos, sendo raramente fatal. O SGB é também referido como possível factor de risco de aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, parto pré-termo e recém-nascidos (RNs) de baixo peso⁴. Contudo, dado a falta de estudos que comprovem esta relação causa-efeito, o tratamento pré-natal não é recomendado como forma de diminuir estes riscos, excepto na presença de ITU.

A doença infantil provocada por SGB distingue-se em três formas: doença neonatal precoce (nos primeiros 7 dias de vida), doença neonatal tardia (após a primeira semana de vida e durante os primeiros 3 meses) e a doença muito tardia (após os 3 meses de vida), esta última menos prevalente e cujas manifestações clínicas são a ITU e a amigdalite aguda^{6,7}.

A doença neonatal precoce, tem uma incidência média de 1-2 (varia de 0,2 a 5,4 consoante os estudos) casos/1000 nados-vivos, representa 85% dos casos de infecção neonatal por SGB e manifesta-se nos primeiros 7 dias de vida, principalmente sob a forma de pneumonia e sépsis, com 95% dos casos a manifestar-se nas primeiras 24 horas de vida. Está frequentemente associada a factores obstétricos predisponentes e os serotipos identificados são os mesmos que colonizam o trac-

QUADRO I: FORMAS CLÍNICAS DE DOENÇA INFANTIL POR SGB (NEONATAL PRECOCE E NEONATAL TARDIA). (SDR-SINDROME DE DIFICULDADE RESPIRATÓRIA)

	Neonatal Precoce	Neonatal Tardia
Incidência	0,2-5,4/1000	0,3-1,8/1000
Idade	≤7 dias (primeiras 24h)	>7 dias (1º mês)
Transmissão	Vertical	Horizontal
F.Obstétricos	Presentes	Ausentes
Clínica	Sépsis	Febre
	Pneumonia	Bacteriémia
	SDR	Meningite
	Meningite	Celulite e Osteomielite
Mortalidade	5-20%	0-6%
Sequelas	De meningite: défice auditivo, visual e atraso mental	
Serotipos	Principalmente III, Ia e II	Principalmente III

to genital inferior^{6,7}.

A doença neonatal tardia, com uma incidência de 0,3-1,8 casos/1000 nados-vivos, manifesta-se clinicamente por febre, bacteriémia e em 35% dos casos por meningite. A infecção das meninges é mais frequente na doença neonatal tardia do que na precoce (apenas 5-15%) e resulta em 15-30% dos casos em sequelas como défice auditivo ou visual e atraso mental. A doença neonatal tardia ocorre frequentemente sem factores predisponentes associados e com predomínio do serotipo III (56%)^{6,7}.

A mortalidade na doença neonatal precoce está calculada entre 5 e 20%, sendo mais elevada em RNs pré-termo e de baixo peso e superior à mortalidade da doença neonatal tardia, que é de 6%.

A transmissão do SGB pode ocorrer por via vertical, durante a gravidez e sobretudo durante o parto, manifestando-se por doença neonatal precoce. Estima-se que 30-70% dos RNs de mães colonizadas serão também colonizados e na ausência de profilaxia, felizmente, apenas 1-2% desenvolverão infecção sintomática. A transmissão horizontal, nosocomial ou adquirida na comunidade, é responsável pelo aparecimento de doença neonatal tardia e menos frequentemente, doença muito tardia^{5,8}.

FACTORES DE RISCO

São apontados como factores maternos que aumentam o risco para doença neonatal precoce: a bacteriúria para

SGB durante a gravidez, o trabalho de parto pré-termo, a ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas), a febre intraparto ($\geq 38^\circ\text{C}$) ou uma gestação anterior com doença neonatal por SGB³. A presença de um destes factores pode aumentar até 6,5 vezes a probabilidade da grávida ter um filho com doença neonatal precoce, comparativamente com mulheres sem nenhum destes factores de risco. Uma mulher com um factor de risco e culturas negativas durante a gravidez tem um baixo risco do RN desenvolver doença neonatal precoce (0,9/1000 nascimentos) comparado com uma mulher sem nenhum factor de risco mas com culturas positivas (5,1/1000 nascimentos).

Estima-se que até 65% dos casos de doença neonatal precoce surgem sem associação a nenhum factor de risco⁹. Assim sendo, se não for realizado o rastreio dessas mulheres, elas não serão submetidas a antibioprofilaxia, acarretando os potenciais riscos que daí advêm.

Por outro lado, nos últimos anos, com a implementação das recomendações, a doença neonatal precoce por SGB ocorreu maioritariamente em RNs de mães em que o rastreio pré-natal para SGB foi negativo, não sendo assim administrada profilaxia antibiótica intraparto. Estima-se que em aproximadamente 10% das mulheres com rastreio pré-natal negativo para SGB ele se torna positivo durante o trabalho de parto, perdendo a oportunidade para profilaxia antibiótica intraparto; para além disto, em cerca de 50% das mulheres com rastreio pré-natal positivo, ele já negativou durante o trabalho de parto, recebendo profilaxia antibiótica desnecessariamente. Esses achados enfatizam a necessidade de testes de diagnóstico rápido durante o trabalho de parto¹⁰.

São ainda apontados outros possíveis factores de risco: a colonização materna elevada (como a bacteriúria, elevando o risco para 2,5 vezes mais), o baixo nível de anticorpos maternos circulantes, a idade materna inferior a 20 anos, a presença de diabetes *mellitus*, a raça negra e outros (número de companheiros sexuais, tabaco, etnia hispânica), mas todos eles demasiado inconsistentes para que o rastreio baseado na sua presença seja considerado uma estratégia eficaz¹¹.

EVOLUÇÃO DAS RECOMENDAÇÕES

A evolução da incidência de doença neonatal precoce por SGB tem reflectido a evolução das recomendações de actuação na sua prevenção. Na era «pré-prevenção» a incidência era de 6.100 novos casos de doença neo-

natal precoce e 1.400 novos casos de doença neonatal tardia por ano, nos EUA⁷. Na década de 80 e início da década de 90 a incidência manteve-se constante com 1,5-2 casos/1000 nados vivos de doença neonatal precoce. Em meados da década de 90, quando foram publicadas as primeiras *guidelines*, a incidência decaiu 70%, registando-se 0,5 casos/1000 nados-vivos. Entre 1999 e 2002 a incidência manteve-se estável e desde as recomendações de 2002 registaram-se 1570 casos de doença neonatal precoce, correspondendo a 0,4 casos/1000 nados vivos e 110 mortes anuais nos EUA. Nos últimos 15 anos verificou-se uma redução drástica, registando-se desde as recomendações de 2010, 1200 casos/ano de doença neonatal precoce, com incidência de 0,34-0,37 casos /1000 nados-vivos¹.

Desde 1980, uma década após o reconhecimento do SGB como principal causa de morbidade e mortalidade neonatal, foi demonstrada a eficácia da antibioterapia intraparto nas mulheres colonizadas como prevenção da doença neonatal precoce. Em 1992, a *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomendava o rastreio com cultura entre as 26 e as 28 semanas de gestação e o *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) sugeria uma estratégia terapêutica baseada na presença de factores de risco. Em 1996 foram publicadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) as primeiras *guidelines* sugerindo 2 estratégias possíveis e igualmente eficazes para identificar as grávidas colonizadas com o SGB e com o objectivo de prevenir a doença neonatal precoce. As recomendações definiam a antibioprofilaxia dependente de identificação de factores de risco maternos ou o rastreio com culturas vaginais e rectais de rotina nas grávidas entre as 35 e 37 semanas de gestação e antibio-

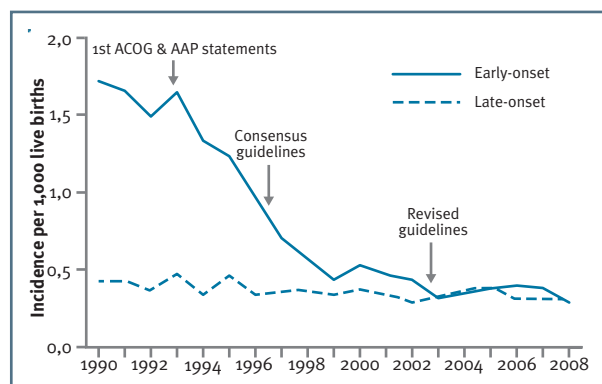


FIGURA 1. Evolução da incidência de doença neonatal precoce e tardia por SGB – (1990-2008). Fonte: www.cdc.gov./abcs

profilaxia para as colonizadas.

Em 2002, após uma revisão sistemática e com base nas novas evidências de um largo estudo de *cohort* retrospectivo de uma população de 630.000 nados vivos nascidos entre 1998 e 1999, em 8 estados dos EUA, foram estudados 5.144 casos de nados vivos (incluindo 312 com doença neonatal precoce por SGB), com trabalho de parto devidamente documentado, distinguidos em dois grupos: um grupo com cultura documentada durante a gravidez (52%); outro grupo sem cultura documentada durante a gravidez (considerando-se a abordagem com base na presença de factores de risco)³. O uso de antibioterapia foi semelhante nos dois grupos, de 31% e 29% respectivamente, estando os factores de risco presentes em 24% dessas grávidas. Os resultados deste estudo, com nível de evidência IIA, foram publicados no *New England Journal of Medicine* (NEJM), concluindo que o risco de doença neonatal precoce é significativamente menor nos RNs do grupo «factores risco» com um risco relativo ajustado de 0,46 (0,36 a 0,60; intervalo de confiança a 95%)¹². A incidência de doença neonatal precoce foi de 0,32/1000 no grupo rastreado e 0,7/1000 no grupo «factores de risco». Numa segunda análise (excluindo mulheres com factores de risco e tempo para profilaxia, mas a quem não foi administrado antibiótico) o risco relativo foi semelhante, 0,48 (0,37-0,63; intervalo de confiança a 95%). Este estudo suportou o consenso entre CDC, ACOG e AAP culminando na publicação das *guidelines* de 2002, com recomendação de uma única estratégia preventiva, a adopção sistemática de cultura de SGB a todas as grávidas, entre as 35 e 37 semanas de gestação. As *guidelines* de 2002 acrescentaram algumas novidades comparativamente às anteriores, como sejam: a estratégia baseada no rastreio universal, as instruções pormenorizadas para as colheitas pré-natais e meios de transporte e de cultura, os novos algoritmos para alergias à penicilina, a abordagem de RNs expostos à profilaxia intraparto e recomendações específicas, nomeadamente para a ameaça de parto pré-termo¹³.

Muitas publicações têm comparado as duas estratégias, o rastreio universal e a abordagem com base na presença de factores de risco. Os estudos referem que a redução da incidência de sépsis neonatal por SGB com o rastreio universal pode ir até aos 78%, enquanto que com a estratégia baseada em factores de risco não ultrapassará os 41%¹⁴. Esta última estratégia, apesar de ser a menos dispendiosa, é portanto menos efi-

caz que o rastreio universal e o tratamento das mulheres colonizadas. Uma publicação de 2005 estima que a eficácia da antibioterapia intraparto na prevenção da doença neonatal por SGB, em RNs de mães colonizadas e sem factores de risco, é de 89%¹¹. A abordagem baseada em factores de risco falha na identificação de cerca de 50% dos RNs com sépsis neonatal⁸. Deste modo, esta estratégia não é a mais aceitável, devendo ser reservada apenas para quando os resultados da cultura não estão disponíveis antes do trabalho de parto¹⁵. Em 2010, foi feita uma revisão e actualização das *guidelines* do CDC, mantendo-se inalteradas as seguintes recomendações: rastreio de colonização por SGB às grávidas entre as 35 e 37 semanas de gestação usando zaragatoa vaginal e rectal; administração de profilaxia antibiótica intraparto a mulheres com RN prévio com doença por SGB, bacteriúria na actual gravidez, rastreio de SGB positivo na actual gravidez e estado de colonização desconhecido na presença de factores de risco (ruptura de membranas ≥ 18 horas, temperatura intra-parto $\geq 38^{\circ}\text{C}$, parto antes das 37 semanas); a penicilina mantém-se como primeira recomendação, sendo a ampicilina uma alternativa aceitável. São aspectos novos nas *guidelines* de 2010: alargamento dos métodos laboratoriais para detecção de SGB, incluindo o uso de meios pigmentados e ensaios PCR; clarificação da contagem laboratorial de colónias de SGB na urina de mulheres grávidas; algoritmos para rastreio e antibioprofilaxia intra-parto de SGB a usar em mulheres com trabalho de parto pré-termo e outro para ruptura prematura de membranas pré-termo; actualização das recomendações de antibioterapia para as mulheres alérgicas à penicilina; pequena alteração à dose de penicilina para facilitar o uso em diferentes doses pré-embaladas de penicilina; actualização da vigilância e tratamento de RNs com risco de doença neonatal por SGB¹³.

Estas recomendações não são ainda consensuais entre a comunidade médica internacional. Uma publicação do *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* (RCOG) de 2003, salienta que a extrapolação das recomendações americanas para o Reino Unido poderá ser inapropriada¹⁶. A incidência de doença neonatal precoce por SGB no Reino Unido, onde não se pratica o rastreio universal e a consequente antibioprofilaxia intraparto, é de 0,5/1000 nados vivos, semelhante à dos EUA, onde é praticado o rastreio universal. Considerando que a taxa de colonização por SGB nas mulheres inglesas seja de 25% (baseado num estudo de 1980) e atendendo à prevalência de factores de risco

clássicos nessa população, se fosse adoptado um rastreio sistemático, 30% das mulheres seriam submetidas a antibioprofilaxia intraparto, e tratando 1.000 mulheres, seriam prevenidos 1,4 casos de doença no RN. Referem também que para prevenir uma morte neonatal por SGB teriam de ser tratadas 7.000 grávidas e submetidas a rastreio 24.000. É referida uma taxa de mortalidade por doença neonatal precoce por SGB de 6% nos RNs de termo e de 18% nos pré-termo, sendo que a antibioprofilaxia intraparto não iria prevenir todas estas mortes¹⁶.

De acordo com as *guidelines* do RCOG não é recomendado o rastreio pré-natal de colonização por SGB ou o tratamento ante-natal com penicilina. Os RNs com sinais clínicos de infecção devem ser tratados com antibióticos de largo espectro, com cobertura para SGB e patogéneos comuns. Em relação à fase intraparto, deve ser discutido o uso de antibióticos na presença de factores de risco (prematuridade <37sem; RPM≥18h; febre intra-parto >38°C) ou colonização conhecida, mas a presença de dois ou mais factores de risco deve considerar-se forte argumento. A antibioprofilaxia deve ser considerada perante a detecção incidental de SGB (na urina ou vagina) durante a gravidez e está também indicada em mulheres com doença neonatal por SGB em RN prévio. Se recomendado o uso de antibioterapia profiláctica, deve usar-se penicilina G, administrada tão cedo quanto possível após o ITP e pelo menos duas horas antes do parto⁸.

Ao rastreio universal e consequente antibioprofilaxia são apontadas algumas desvantagens como: o aparecimento de reacções alérgicas aos antibióticos, incluindo episódios de anafilaxia; a emergência de SGB resistentes, um potencial risco associado à utilização de antibióticos de largo espectro; o aumento da incidência e de resistências de outros agentes patogénicos; a exposição aos antibióticos no período perinatal, com alteração da flora fecal neonatal e subsequente impacto no desenvolvimento de imunidade e posteriormente alergias¹³.

QUEM, QUANDO E COMO RASTREAR?

As *guidelines* de 2010 recomendam que todas as mulheres grávidas devem ser rastreadas entre as 35 e as 37 semanas de gestação para avaliar o estado de colonização vaginal e rectal por SGB. As grávidas devem ser informadas dos resultados e estes devem ser registados no boletim de saúde da grávida assim como as interven-

ções recomendadas. São excepções à realização do rastreio as mulheres que em gestações anteriores tiveram recém nascidos com doença neonatal invasiva por SGB e as mulheres com SGB isolado na urina, em qualquer concentração, durante a actual gravidez. Estas grávidas estarão dispensadas de rastreio pois têm necessariamente indicação para antibioprofilaxia intraparto. A idade gestacional recomendada para a colheita relaciona-se com a sensibilidade e especificidade mais elevadas do rastreio, pois se efectuada 1 a 5 semanas antes do parto, a sensibilidade e especificidade é de 87% e 97%, respectivamente, mas se efectuada 6 ou mais semanas antes do parto este decai para 43% e 85%, respectivamente¹¹.

Recomenda-se que as colheitas sejam efectuadas na vagina e no recto. Classicamente as colheitas eram feitas apenas na vagina, mas a sensibilidade do teste não ultrapassava os 50-60% nas melhores séries⁴. A zaragatoa deve ser introduzida através do introito vaginal e a colheita deve ser efectuada no 1/3 inferior da vagina. Não são recomendadas colheitas cervicais ou o uso de espéculo. A mesma zaragatoa ou outra deve ser introduzida através do esfíncter anal para a colheita rectal. A colheita pode ser realizada pelo médico ou pela grávida, esta última depois de devidamente instruída¹³.

COMO PROCESSAR LABORATORIALMENTE AS COLHEITAS?

A zaragatoa deve ser enviada num meio de transporte não nutritivo (ex: Amies ou Stuart's) que mantém o SGB viável, à temperatura ambiente, durante 4 dias. Mesmo que utilizadas duas zaragatoas estas devem ser transportadas no mesmo meio. É importante especificar o pedido de cultura para o SGB nas requisições laboratoriais e no caso de grávidas alérgicas à penicilina referir este facto, para que seja testada a sensibilidade aos antibióticos alternativos.

É recomendado o uso de um meio de cultura selectivo para o género *Streptococcus* (ex: Todd-Hewitt), ou seja, com suplemento de antibiótico (gentamicina ou colistina, associados ao ácido nalidixico) de modo a inibir o crescimento da restante flora. Porque as colheitas são efectuadas em zonas com flora polimicrobiana, quando não é usado um meio de cultura selectivo, os resultados falsos negativos podem atingir os 50%. Se foram usadas duas zaragatoas nas colheitas, estas devem ser incubadas no mesmo meio sendo clinicamente indiferente o local de colonização. O meio de cultu-

ra é incubado por 18 a 24 horas, a 35-37°C no ar ambiente ou em 5% CO₂ e após este período é possível identificar o SGB (isto é, colónias com zona de beta-hemólise, cocos gram+ e catalase-), se não for possível pode reincubar-se e aguardar mais 48 horas para nova observação.

Recentemente tornaram-se disponíveis os testes rápidos de diagnóstico. Os mais comuns consistem em técnicas mais rápidas para identificar SGB directamente do caldo enriquecido ou depois de subcultura, incluindo testes de DNA e testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) como PCR. Estudos publicados sobre NAAT, já disponível comercialmente, demonstraram diferentes sensibilidades (intervalo: 62,5-98,5) e especificidades (intervalo: 64,5-99,6) em comparação com o *gold standard* meio de cultura enriquecido. A sensibilidade deste teste aumenta para 92,5-100,0 com o uso de um meio enriquecido antes de testar a zaragatoa. Estes testes podem ser úteis na circunstância limitada de uma mulher em trabalho de parto, com *status* de colonização desconhecido e sem outros factores de risco, não devendo substituir o rastreio¹³.

A QUEM DEVE SER ADMINISTRADA ANTIBIOPROFILAXIA INTRAPARTO?

De acordo com as *guidelines* de 2010 a profilaxia intraparto está indicada se:

- rastreio com cultura positiva durante a actual gravidez (excepto se cesariana electiva, na ausência de trabalho de parto ou ruptura de membranas);
- recém nascido anterior com doença neonatal invasiva por SGB;
- bacteriúria (em qualquer concentração) por SGB durante a actual gravidez;
- estado de colonização desconhecido para SGB (culturas não efectuadas, incompletas ou resultados ainda desconhecidos) e presença de um ou mais factores de risco: trabalho de parto antes das 37 semanas de gestação (algoritmo específico para trabalho de parto ou ruptura de membranas <37semanas); ruptura de membranas igual ou superior a 18h; temperatura intraparto igual ou superior a 38°C (na suspeita de amniotite utilizar um antibiótico de largo espectro, mas que inclua um agente com actividade para SGB); teste NAAT intra-parto positivo para SGB.

Não está indicada a profilaxia intraparto se:

- culturas negativas para SGB realizadas por colhei-

ta vaginal e rectal entre as 35 e 37 semanas de gestação (independentemente dos factores de risco intraparto);

- gravidez anterior com cultura positiva para SGB (excepto se cultura positiva novamente durante a actual gestação);
- cesariana electiva, previamente ao trabalho de parto ou à ruptura de membranas (independentemente do estado de colonização materna).

No caso específico do tratamento na ameaça de parto pré-termo e ruptura prematura de membranas pré-termo, as *guidelines* recomendam algoritmos de actuação, que deverão ser individualizados com base na clínica. No caso de grávidas que tenham já efectuado colheitas para SGB, até 5 semanas antes, quando entram em trabalho de parto pré-termo, o resultado dessas colheitas deve guiar a atitude a tomar, ou seja, no caso de rastreio positivo devem iniciar antibioprofilaxia e no caso de rastreio negativo não. O algoritmo do parto pré-termo recomenda que nas grávidas sem cultura para SGB devem ser obtidas colheitas vaginais e rectais e iniciar penicilina endovenosa, que deve ser mantida caso o trabalho de parto evolua, até ao parto, e descontinuada caso não se confirme o trabalho de parto. Se a cultura entretanto obtida for positiva a antibioprofilaxia deverá ser administrada aquando do verdadeiro trabalho de parto. Se a colheita para SGB for negativa não deverá ser instituída antibioprofilaxia caso o trabalho de parto evolua. Caso o parto não ocorra nas 5 semanas seguintes, devem repetir-se as colheitas e actuar com base no resultado dessas novas culturas.

O algoritmo da ruptura de membranas pré-termo recomenda que nas mulheres que tenham já realizado colheita para SGB, o resultado deve guiar a atitude: antibioprofilaxia para SGB se rastreio positivo. Na ausência de colheitas prévias para SGB, estas deverão ser efectuadas e iniciada antibioterapia profiláctica para a ruptura de membranas e profilaxia para SGB (por exemplo, ampicilina, 2g endovenoso e depois 1g de 6 em 6 horas). No caso da grávida estar em trabalho de parto, o antibiótico deverá ser administrado até ao parto; se não estiver em trabalho de parto, este deve ser descontinuado após 48 horas, caso esteja a ser administrado apenas para profilaxia de SGB, ou após obtenção de um resultado negativo do rastreio. Depois de conhecidos os resultados das colheitas, se positivo deverá administrar-se antibiótico intra-parto, se negativo não necessita de antibioterapia se entrar em trabalho de parto, devendo repetir-se as colheitas se o mesmo não tiver ocorrido nas 5 semanas seguintes¹³.

SIM	NÃO
<p>Cultura positiva para SGB na actual gravidez (excepto CSA electiva, sem TP ou RPM)</p>	<p>Cultura vaginal e rectal negativa para SGB tardiamente na actual gravidez (independentemente da presença de factores de risco intraparto)</p>
<p>Desconhecimento da colonização SGB associado a 1 factor de risco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - trabalho de parto <37sem; - febre intraparto 38°C; - ruptura de membranas ≥18h - teste NAAT intra-parto positivo para SGB 	<p>CSA electiva (antes do TP ou RPM, independentemente do resultado da cultura)</p>
<p>RN anterior com doença neonatal por SGB</p>	

FIGURA 2. A quem deve ser administrada e a quem não deve ser administrada antibioprofilaxia intraparto. TP: trabalho de parto; RPM: ruptura prematura de membranas; CSA: cesariana.

QUANDO TRATAR?

Na ausência de ITU, a antibioterapia não está recomendada antes do período intraparto apenas com o intuito de erradicar a colonização. As mulheres com ITU (sintomática ou assintomática) detectada durante a gravidez devem receber tratamento de acordo com as indicações *standard* para o tratamento das ITU.

As grávidas propostas para cesariana electiva têm baixo risco de ter um recém-nascido com doença neonatal precoce e, portanto, não devem receber antibioprofilaxia intraparto por rotina. No entanto, devem ser rastreadas, pois antes da cesariana programada pode ocorrer o trabalho de parto ou a ruptura de membranas.

Na prevenção da doença neonatal precoce⁴ a terapêutica pré-natal é ineficaz devido ao estado de colonização ser dinâmico, podendo ser persistente ou intermitente. Foi demonstrado que o tratamento de mães colonizadas com SGB durante a gravidez não erradica os microrganismos de forma definitiva, nem previne a doença neonatal, podendo mesmo ter consequências adversas. A terapêutica pós-natal isoladamente, isto é a administração isolada de profilaxia antibiótica no período pós-natal, a todos os RNs de mães colonizadas não evita que metade a dois terços dos RNs se apresentem sintomáticos e bacteriémicos ao nasci-

mento. A terapêutica intraparto é portanto o método mais eficaz e actualmente o recomendado.

TERAPÊUTICA

A via endovenosa é a única recomendada pois independentemente do antibiótico, é a única via que consegue atingir elevadas concentrações no sangue fetal e líquido amniótico.

Tem sido preconizado que o antibiótico deve ser administrado idealmente, no mínimo, 4 horas antes do parto para garantir uma adequada concentração placentar e amniótica. Estima-se que se o intervalo decorrido entre a primeira administração de antibiótico e o parto for inferior a uma hora, a taxa de transmissão do SGB será de 46%, enquanto que quando o intervalo é superior ou igual a 4 horas esta decai para 1,2%¹¹. Os estudos demonstram um aumento da eficácia de antibioterapia materna 4 horas após a sua administração e que este atinge concentrações eficazes no líquido amniótico 2 a 4 horas após a administração materna⁴. Ao contrário destes resultados anteriormente divulgados, um estudo mais recente, que consistiu no doseamento dos níveis de penicilina G nas amostras de sangue do cordão umbilical colhidas na altura do par-

to, demonstrou que os RNs expostos a menos de 4 horas de profilaxia não estão necessariamente em maior risco de sépsis por SGB¹⁷. Os autores deste estudo constatarem este limiar de 4 horas pelo facto de terem demonstrado que a concentração mais elevada de antibiótico no sangue do cordão ser observada 1 hora após a dose materna inicial e esta concentração ser 179 vezes mais alta que a concentração inibitória mínima para o SGB¹⁷. Este estudo, que incluiu apenas 98 do-seamentos, não será suficiente para avaliar se os RNs que nascem menos de 4 horas após a administração materna inicial estarão protegidos contra a infecção por SGB, mas alerta para que este limiar de 4 horas deve ser reavaliado.

O antibiótico deve ser suspenso após o parto nas mulheres assintomáticas. Nas mulheres sintomáticas, perante suspeita de amniotite ou sépsis, deverá ser instituído um antibiótico de largo espectro⁴.

O antibiótico de primeira linha recomendado é a penicilina, sendo a ampicilina uma boa alternativa. Não foram ainda identificadas resistências a estes antibióticos, contudo, tem-se assistido desde 1996 ao aumento crescente de resistências às terapêuticas de segunda linha, nomeadamente à clindamicina e à eritromicina. Entre 1998 e 2009 assistiu-se a um aumento de resistências de 3% para 20% à clindamicina e de 7% para 32% à eritromicina, estando a resistência à eritromicina frequentemente, mas não sempre, associada a resistência à clindamicina. Dado este aumento de resistências, é importante identificar as mulheres com antecedentes de alergia à penicilina, pelo risco de anafilaxia. Assim, mulheres com risco elevado de anafilaxia (com reacção de hipersensibilidade imediata anterior, anafilaxia, angioedema ou urticária) ou na presença de outros condicionantes de anafilaxia mais grave (ex: asma) têm 10% de reactividade cruzada com as cefalosporinas. É recomendada então a utilização de clindamicina, se o SGB for sensível, ou a utilização de vancomicina, cujo uso deve ser reservado para o SGB resistente à clindamicina e/ou eritromicina ou se a sensibilidade for desconhecida. Nas grávidas alérgicas à penicilina, mas sem risco elevado de anafilaxia, a cefazolina será a melhor alternativa, por estar associada a menos resistências¹³.

Quanto à abordagem do RN de mãe que fez profilaxia intraparto, não está recomendada a administração de antibióticos por rotina, independentemente do estado de colonização materno e da idade gestacional, recomendando-se nas *guidelines de 2010* que essa abordagem deve levar em conta a avaliação clínica do RN, a

QUADRO II: ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS NA PROFILAXIA INTRAPARTO E DOSES DE ADMINISTRAÇÃO

Recomendado – 1ª escolha	Penicilina G 5 milhões U (dose inicial); 2,5-3 milhões U 4/4 até ao parto
Alternativa	Ampicilina 2g (dose inicial); 1g 4/4h até ao parto
Se alergia à penicilina	
Sem elevado risco de anafilaxia	Cefazolina 2g (dose inicial) 1g 8/8h até ao parto
Com elevado risco de anafilaxia	
SGB sensível clindamicina e eritromicina	Clindamicina 900mg cada 8h até ao parto
SGB resistente à clindamicina e eritromicina ou sensibilidade desconhecida	Vancomicina 1g cada 12h até ao parto

presença de factores de risco maternos para doença neonatal por SGB e a exposição intraparto aos antibióticos.

Apesar de a colonização materna por SGB poder aumentar a suspeita clínica para doença neonatal precoce por SGB, na era de rastreio universal, 60% dos casos de doença neonatal precoce por SGB ocorreram entre RNs de mulheres que tiveram um rastreio pré-natal de SGB negativo. Sinais de sépsis em qualquer RN, poderão ser indicadores de doença neonatal precoce, independentemente do estado de colonização materna. Se as orientações anteriores recomendavam análises sanguíneas e a administração de antibióticos ao RN perante colonização materna confirmada e um intervalo inferior a 4 horas entre a antibioterapia materna e o parto, actualmente, os sinais clínicos de sépsis são considerados indicadores mais sensíveis. Recomenda-se antibioterapia na suspeita de corioamniotite ou na presença de sinais de sépsis neonatal. A profilaxia materna reduz mas não elimina o risco de sépsis neonatal. Por este motivo, devem manter-se sob observação os RNs nas primeiras 24 horas de vida. Noventa e cinco por cento dos RNs com infecção por SGB manifestam sinais de sépsis nas primeiras 24 horas de vida¹³.

PROCEDIMENTOS OBSTÉTRICOS

É questionável se alguns procedimentos obstétricos poderão incrementar o risco de infecção por SGB. Relativamente à amniotomia intraparto uma meta-aná-

lise mostrou não haver aumento significativo na infecção perinatal ou periparto, contudo não foi avaliado especificamente o estado de colonização por SGB. Estes autores recomendam evitar a amniotomia em grávidas colonizadas por SGB para desencadear ou acelerar o parto⁷.

O exame vaginal frequente intraparto e a monitorização fetal intrauterina foram evocados em alguns estudos como potenciais factores de risco de corioamnionite ou endometrite. Contudo, os apropriados exames vaginais e a eventual monitorização fetal intrauterina não devem ser evitados nas grávidas colonizadas por SGB, pois não há evidência que aumentem o risco de infecção⁷.

De acordo com as *guidelines* de 2010, quando estes procedimentos estão indicados por razões obstétricas, não devem ser evitados, pois não há evidência que aumentem o risco de infecção¹³.

FUTURO

O meio de cultura selectivo é actualmente o método *gold standard* para o diagnóstico de colonização por SGB e permite otimizar a sensibilidade de detecção até 50% quando comparado com meios de cultura não selectivos; no entanto, requer 18 a 24 horas (ou até 48 horas) de incubação até à obtenção de resultados. Os métodos de detecção rápida, recentemente disponíveis, são particularmente importantes em mulheres em trabalho de parto e sem cuidados pré-natais. Um teste altamente sensível, de baixa complexidade e com um tempo de resposta rápido poderia ser usado para determinar a colonização SGB intra-parto, ultrapassando algumas das limitações do rastreio pré-natal; no entanto, nestes testes é reconhecida uma sensibilidade limitada, sendo assim inadequados para substituir o rastreio pré-natal com cultura, limitando-se o seu uso para o trabalho de parto quando o estado de colonização é desconhecido e na ausência de factores de risco. O teste ideal será um *kit* de cabeceira, simples, com um resultado em menos de 30 minutos, com sensibilidade e especificidade $\geq 90\%$ e capaz de detectar resistência à clindamicina e eritromicina, permitindo escolher antibióticos para mulheres alérgicas à penicilina.

Uma possível solução a longo prazo serão as vacinas¹⁸. O rastreio na gravidez e a antibioprolaxia intraparto reduziram a incidência de doença neonatal precoce para 0,3/1000 nados vivos nos EUA mas a doença neonatal tardia não foi reduzida (0,3-0,4/1000

nados vivos). Mais de 95% dos casos de doença neonatal e materna são causados por apenas 5 serotipos (Ia, Ib, II, III e V) e a imunidade protectora é demonstrada pelos níveis de anticorpos maternos. Níveis de anticorpos maternos iguais ou superiores a 5 µg/ml acompanham-se de redução de 88% do risco de doença invasiva³. Assim, através da imunização materna e com a passagem transplacentar de anticorpos IgG protectores, que se estima ser de 77%, poderia reduzir-se a morbidade materna e neonatal. A possibilidade de vacinar adolescentes antes de engravidarem poderia até reduzir o risco de aborto espontâneo, parto pré-termo e morte neonatal. Análises preliminares comparando o potencial da antibioprolaxia intraparto com o da eventual vacinação (na adolescência, gravidez ou pós-parto) estima maior eficácia para a imunização materna (prevenindo 61-67% de doença neonatal precoce e 70-72% de doença neonatal tardia). Já foram realizadas as fases I e II dos ensaios de vacinas em população não grávida, mas as vacinas não estão ainda disponíveis actualmente. Aguardam-se as restantes fases⁷.

CONCLUSÕES

O SGB é responsável por uma importante morbidade e também mortalidade na gravidez e no período neonatal, sendo o principal agente de sépsis neonatal. A cultura é o método ideal para rastreio durante o período pré-natal mas não é aplicável para o diagnóstico rápido, necessário nas grávidas em trabalho de parto. A abordagem terapêutica por rastreio e cultura universal é mais eficaz que a abordagem baseada na presença de factores de risco, devendo esta última ser reservada para quando o estado de colonização por SGB da grávida for desconhecido. A profilaxia materna intraparto, isoladamente ou combinada com profilaxia neonatal pós-parto reduz a doença neonatal precoce em 80% e 95%, respectivamente. Contudo, mesmo a correcta e completa implementação da cultura universal não vai eliminar todos os casos de doença neonatal precoce.

REFERÊNCIAS

1. Clifford V., et al. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2011 Dec 13. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02203.x. in press
2. Murray P.R., et al. *Streptococcus do Grupo B*. Microbiologia Médica, 3ªed., 2000; 164 166.
3. Daley AJ, Garland SM. Prevention of neonatal group B strep-

tococcal disease: progress, challenges and dilemmas. *J. Paediatr. Child Health* (2004)40, 664-668

4. Beitune P.E., Duarte G., Maffei C.M.L.. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2005, 9(3); 276-282.

5. Stoll BJ, Schuchat A. Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Inf Dis J* 1998; 17; 499-503.

6. Ching-Shu Wu, et al. Group B streptococcal infections in children in a tertiary care hospital in southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37:169-175

7. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal Infections Due to Group B Streptococci. *Obstetrics & Gynecology*. November 2004; Volume 104, N°5, parte 1:1062-107612))

8. ACOG Committee Opinion n°279. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. Volume 100, N°6, December 2002.

9. Honest H, Sharma S, Khan kS. Rapid tests for group B Streptococcus colonization in Laboring women: a systematic review. *Pediatrics*, volume 117, N°4, April 2006

10. Lin F.Y., et al. Assessment of intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of early-onset group B Streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Sep;30(9):759-63.

11. Apgar S.B., Greenberg G., Yen G. Prevention of Group B Streptococcal Disease in the Newborn. American Academy of Family Physicians Web Site, www.aafp.org/afp, 2005.

12. Schrag SJ, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):233-9.

13. www.cdc.gov/abcs

14. Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. *Pediatrics* 1999; 103:e76.

15. Bertini G et al. A trial of preventing early and onset Group B streptococcal sepsis. *Journal of Perinatal Medicine*, volume 34 (2006) n°35, 420-424.

16. Prevention of early onset neonatal group B streptococcal disease. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Guideline No.36, November 2003.

17. Barber E.L, et al. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol*. 2008 Aug;112(2 Pt 1):265-70.

18. Healy CM, Baker CJ. Prospects for prevention of childhood infections by maternal immunization. *Current Opinion in Infectious Disease* 2006, 19: 271-276.