

---

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA  
CRIANÇA

**PREVALÊNCIA DO *Streptococcus agalactiae* EM  
GESTANTES DETECTADA PELA TÉCNICA DE REAÇÃO  
EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR).**

José Luiz Saldanha da Silveira  
jlsaldanha@hotmail.com

Dissertação de Mestrado apresentada à  
Faculdade de Medicina da PUCRS para  
obtenção do título de Mestre

Orientador: Prof. Dr. Renato Machado Fiori

Porto Alegre, julho 2006

---

S587e Silveira, José Luiz Saldanha da

Prevalência do *Streptococcus agalactiae* em gestantes no terceiro trimestre de gestação / José Luiz Saldanha da Silveira; orient. Renato Machado Fiori. Porto Alegre: PUCRS, 2006.

87f.: il. gráf. tab. Acompanha artigo de periódico.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina. Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança.

1. STREPTOCOCCUS AGALACTIAE. 2. INFECÇÕES ESTREPTOCÓCICAS/epidemiologia. 3. PREVALÊNCIA. 4. TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ. 5. SEPSE. 6. COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NA GRAVIDEZ. 7. QUIMIOPROFILAXIA. 8. GRAVIDEZ. 9. RECÉM-NASCIDO. 10. PEDIATRIA. 11. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. FIORI, RENATO MACHADO. II. TÍTULO.

C.D.D. 618.9292

C.D.U. 616.981.21-053.31:612.63.2(043.3)

N.L.M. WC 210

***Dedicatória***

*À minha esposa pela paciência e apoio recebidos para a conclusão dessa pesquisa. Aos meus filhos, razão do meu viver.*

---

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renato Machado Fiori exemplo de médico e professor, modelo de ser humano.

Ao Prof. Dr. Jomar Pereira Laurino: sem o seu esforço este trabalho não seria possível.

Ao Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein, amigo discreto e oportuno nas horas decisivas.

À Dra. Marilyn Urrutia de Pereira pelo estímulo e iniciativa que permitiu a realização de um grande sonho.

Ao Prof. Dr. Paulo Márcio Condessa Pitrez, cujo exemplo e conduta tem nos servido de norte e modelo.

Ao Dr. Emerson Rodrigues da Silva amigo de todas as horas cujo apoio e incentivo foram vitais.

À Enfa. Elaine Rita Camponogara de Oliveira, cuja competência e dedicação são testemunhas do seu amor pela ciência.

À Bióloga Fernanda Mosená Munari pela ajuda incansável na realização dos testes.

À bolsista de iniciação científica Claudia Férris companheira desde os primeiros momentos deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela disponibilização de bolsa de pesquisa.

Às Gestantes que se submeteram aos testes.

---

---

## SUMÁRIO

|   |             |
|---|-------------|
| <b>LISTA DE FIGURAS .....</b>   | <b>viii</b> |
| <b>LISTA DE TABELAS.....</b>  | <b>ix</b>   |
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>  | <b>x</b>    |
| <b>RESUMO .....</b>   | <b>xi</b>   |
| <b>ABSTRACT .....</b>   | <b>xii</b>  |
| <b>CAPÍTULO I.....</b>  | <b>1</b>    |
| <b>REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>  | <b>2</b>    |
| <b>1 INTRODUÇÃO.....</b>  | <b>3</b>    |
| 1.1 Histórico.....  | 3           |
| 1.2 Isolamento e Identificação .....  | 4           |
| 1.3 Classificação sorológica e estrutura antigênica .....   | 5           |
| 1.4 Produtos extracelulares .....   | 5           |
| 1.5 Susceptibilidade antimicrobiana .....   | 6           |
| 1.6 Estreptococo do grupo B e a doença invasiva perinatal .....                                     | 7           |
| 1.7 Epidemiologia da infecção pelo EGB e os benefícios da quimioprofilaxia<br>antibiótica .....     | 14          |
| 1.8 Identificação das gestantes portadoras do EGB.....  | 18          |
| 1.9 Critérios de seleção para candidatas a receber quimioprofilaxia antibiótica<br>intraparto ..... | 19          |

---

---

|  |           |
|--|-----------|
| 1.10 Profilaxia intraparto recomendada pelo CDC para prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB. .... | 22        |
| 1.11 O impacto da prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB. ....                                    | 23        |
| 1.12 Método de detecção rápida do EGB em gestantes no momento do parto. ....                               | 28        |
| 1.13 A prevalência da infecção pelo EGB no Brasil. ....  | 29        |
| <b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....   | <b>34</b> |
| <b>3 OBJETIVOS</b> .....   | <b>37</b> |
| 3.1 Objetivo Geral. ....   | 37        |
| 3.2 Objetivos Específicos .....  | 37        |
| <b>4 MÉTODOS</b> .....   | <b>41</b> |
| 4.1 Seleção da Amostra .....   | 41        |
| 4.2 Tamanho da Amostra .....   | 42        |
| 4.3 Critérios de Inclusão .....  | 42        |
| 4.4 Critérios de Exclusão .....  | 43        |
| 4.5 Coleta do material. ....   | 43        |
| 4.6 Cultivo das amostras .....   | 44        |
| 4.7 Extração do DNA .....  | 45        |
| 4.7.1 Reação em cadeia da polimerase (PCR) do gene ATR .....   | 47        |
| 4.7.2 Eletroforese horizontal dos produtos da PCR em gel de agarose .....                                  | 48        |
| 4.8 Análise Estatística .....  | 49        |
| <b>5 REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>53</b> |

---

---

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| <b>CAPÍTULO III - (ARTIGO)</b> ..... | <b>61</b> |
| INTRODUÇÃO.....                      | 62        |
| MATERIAL E MÉTODOS .....             | 66        |
| <b>ANÁLISE ESTATÍSTICA</b> .....     | <b>67</b> |
| <b>RESULTADOS</b> .....              | <b>68</b> |
| <b>DISCUSSÃO</b> .....               | <b>74</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....             | <b>77</b> |
| <b>CAPÍTULO IV</b> .....             | <b>81</b> |
| CONCLUSÕES.....                      | 82        |
| ANEXOS.....                          | 85        |

---

---

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Algoritmo sugerido para seguimento de recém-nascidos de mães que receberam quimioprofilaxia antibiótica intraparto ..... 26
- Figura 2** - Algoritmo sugerido para a prevenção da sepse neonatal precoce, utilizando a pesquisa pré-natal ativa para o EGB entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação..... 27
- Figura 3** - Gel de agarose 1% corado com brometo de etídeo representativo de 3 experimentos independentes mostrando a especificidade dos primers para amplificação do gene de ATR de *Streptococcus agalactiae* ..... 50
- Figura 4** - Gel de agarose 1% corado com brometo de etídeo representativo de 3 experimentos independentes mostrando o resultado do PCR para o gene ATR de *Streptococcus agalactiae* das amostras de “swab” vagino-anal ..... 51
-

## LISTA DE TABELAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Características da população estudada .....  | 70 |
| <b>Tabela 2</b> - Tipo de parto, sexo e ocorrência de óbito nos recém-nascidos .....   | 72 |
| <b>Tabela 3</b> - Prevalência de colonização vaginal/anal por EGB em gestantes e sua associação com as variáveis em estudo ..... | 73 |

---

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                |   |
|----------------|---|
| <b>AAP</b>     | Academia Americana de Pediatria                                     |
| <b>ABCs</b>    | Active Bacterial Core Surveillance                                  |
| <b>ACOG</b>    | Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia                      |
| <b>ATR</b>     | Proteína transportadora de glutamina                                |
| <b>BHI</b>     | Brain Heart Infusion  |
| <b>CDC</b>     | Centro de Controle e Prevenção de Doenças                           |
| <b>dNTP</b>    | 2'-desoxinucleosídeo trifosfato                                     |
| <b>EGB</b>     | Estreptococo do grupo B   |
| <b>EUA</b>     | Estados Unidos da América   |
| <b>ITU</b>     | Infecção do trato urinário  |
| <b>PBS</b>     | Tampão Salina fosfato   |
| <b>PCR</b>     | Reação em cadeia da polimerase ( <i>polymerase chain reaction</i> ) |
| <b>PIB</b>     | Produto Interno Bruto   |
| <b>PRIMERS</b> | Oligonucleotídeos iniciadores                                       |

---

---

## RESUMO

**Introdução:** a doença invasiva pelo estreptococo do grupo B (EGB) emergiu como a principal causa de mortalidade e morbidade no período neonatal nos Estados Unidos da América do Norte em 1970, e durante os últimos 20 anos tem-se mantido como a principal causa de sepse de início precoce, meningite e pneumonia entre recém-nascidos. Em 1992, a Academia Americana de Pediatria, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos da América recomendaram a adoção de medidas baseadas na pesquisa ativa para identificação das gestantes colonizadas pelo estreptococo do grupo B, e correspondente quimioprofilaxia no momento do parto.

**Objetivos:** Relatar a prevalência da colonização materna pelo estreptococo do grupo B nas gestantes atendidas no Serviço de Saúde da Mulher em Uruguaiana (RS), medir a frequência de exposições e relatar a estimativa de risco através da razão de prevalência. Testar a PCR como método de identificar as gestantes colonizadas.

**Métodos:** O trabalho teve um delineamento transversal contemporâneo. A coleta do material foi realizada através de *swab* combinado vaginal e anal. O material coletado foi mantido em meio de Stuart e encaminhado para análise por PCR no Centro de Biologia Genômica e Molecular da PUCRS e no Centro de Pesquisas, Serviço de Patologia Clínica do HCPA da UFRGS em até 72 horas. Eram então inoculadas em meio seletivo *Brain Heart Infusion*, suplementado com 8 µg/ml de gentamicina e 15 µg/ml de ácido nalidixico. Posteriormente era extraído o DNA das culturas e estes submetidos a PCR. A razão de prevalência foi utilizada como medida de risco. Os dados foram expressos como percentual e respectivos intervalos de confiança no nível de 95% ( $\alpha=0,05$ ). A força de associação entre as variáveis foi submetida a análise utilizando-se o teste do  $X^2$  e teste exato de Fischer, quando apropriado.

**Resultados:** 121 pacientes foram incluídas no estudo, sendo que 28 destas apresentaram PCR positiva para o estreptococo do grupo B (23,1% - IC95% 16,0 – 31,7). Não foram detectadas associações entre a variável dependente, EGB positiva, e as variáveis independentes testadas. A associação com aborto prévio apresentou um  $p=0,05$ .

**Conclusões:** o estudo detectou uma prevalência alta de colonização das gestantes por EGB nesta população, similar à descrita na literatura internacional. Este novo método tem o potencial de utilização em programas de triagem pré-natal.

**Descritores:** *Streptococcus agalactiae*; INFECÇÕES STREPTOCÓCICAS/EPIDEMIOLOGIA;PREVALÊNCIA;TERCEIRO TRIMESTRE DA GRAVIDEZ; SEPSE; COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS NA GRAVIDEZ;QUIMIOPROFILAXIA;GRAVIDEZ;RECÉM-NASCIDOS;PEDIATRIA; ESTUDOS TRANSVERSAIS.

---

## ABSTRACT

**Background:** Invasive Group B Streptococcal disease emerged in the 1970s as a leading cause of neonatal morbidity and mortality in the United States, and in the last 20 years has remained as the main cause of early-onset disease, meningitis and pneumonia among neonates. Since 1992, the American Academy of Pediatrics, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the Center for Disease Control and Prevention issued revised guidelines recommending universal screening of pregnant women for rectovaginal Group B Streptococcal colonization at 35-37 weeks' gestation and administering intrapartum antimicrobial prophylaxis to carriers at delivery.

**Methods:** It was a cross sectional study. Vaginal and rectal material was collected by sterile swab. Stuart broth media was used and samples were analyzed by PCR within 72 hours in the *Centro de Biologia Genômica e Molecular – PUCRS* and *Centro de Pesquisas, Serviço de Patologia Clínica do HCPA – UFRGS*. The sample was cultured in Brain Heart Infusion plus 8 µg/ml of gentamicin and 15 µg/ml of nalidixic acid medium. After that DNA was extracted and PCR was done. Prevalence ratio was used as risk measure. Data were expressed as proportion and respective 95% confidence interval. Chi-square as well as exact Fisher test was used to evaluate the strength of association among variables.

**Results:** 121 women were analyzed and 28 of them had positive PCR for group B streptococci (23,1% IC95% 16,0 – 31,7). There were no associations between the dependent variable, positive group B streptococci, and the other independent variables tested. The association with previous abortion showed a  $p=0.05$ .

**Conclusions:** The study detected a high rate of prevalence of colonization by EGB in this population, similar to the prevalence described by the international literature. This new method has the potential to be utilized in screening prenatal programs.

**Key words:** STREPTOCOCCUS AGALACTIAE; STREPTOCOCCAL INFECTIONS/epidemiology; PREVALENCE; PREGNANCY TRIMESTER, THIRD; SEPSIS; PREGNANCY COMPLICATIONS, INFECTIOUS; CHEMOPREVENTION; PREGNANCY; INFANT, NEWBORN; PEDIATRICS; CROSS-SECTIONAL STUDIES.

---

---

# **CAPÍTULO I**

---

---

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

---

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Histórico

O estreptococo do grupo B (EGB), ou *Streptococcus agalactiae*, foi isolado por Nocard em 1887, e durante décadas foi reconhecido como agente etiológico da mastite bovina, porém, não como causador de infecções em humanos. Lancefield desenvolveu técnicas sorológicas para a identificação do estreptococo beta-hemolítico, e também isolou o EGB em uma parturiente com febre puerperal em 1935. Neste mesmo ano, Congolon relatou um caso fatal de febre puerperal, sepse e pneumonia causada pelo EGB associado com aborto. Entretanto, foi somente em 1938, quando Fry descreveu três casos fatais de sepse puerperal, que a importância deste microorganismo como patógeno humano foi finalmente reconhecida.<sup>1</sup>

---

## 1.2 Isolamento e Identificação

O EGB é um diplococo Gram positivo que se apresenta em colônias de 3 a 4mm de diâmetro, branco-acinzentadas, lisas e mucóides. As colônias são cercadas por uma estreita zona de beta-hemólise, sendo chamadas de beta-hemolíticas. As cepas não hemolíticas representam entre 1 e 2% do total, também possuindo um potencial patogênico para humanos. A identificação do estreptococo beta-hemolítico é feita através de detecção de um grupo específico de antígenos localizados na parede celular da bactéria.<sup>1</sup>

O método padrão para identificação do estreptococo foi descrito por Lancefield, e consiste na sementeira da bactéria em um meio ácido, a fim de solubilizar o carboidrato antigênico do grupo B, seguido de uma precipitação capilar com soro hiperimune de coelho. Atualmente, a aglutinação pelo látex é largamente utilizada, em face da disponibilidade dos reagentes e facilidade na realização dos testes, bem como da especificidade dos resultados quando são testados microorganismos em culturas puras.<sup>1</sup>

---

### 1.3 Classificação sorológica e estrutura antigênica

O estreptococo beta-hemolítico divide-se em grupos de acordo com os antígenos da parede celular. O grupo B é sub-dividido em sorotipos baseado no polissacarídeo capsular específico. Os polissacarídeos capsulares específicos do estreptococo do grupo B são unidades repetidas de cinco a sete monossacarídeos (glicose, galactose, glucosamina e ácido N-acetilneuramínico). Sete destes polissacarídeos são bem conhecidos: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI. Um novo sorotipo chamado de JM9 está sendo pesquisado no Japão e outros dois sorotipos provisoriamente denominados de VII e IX estão sendo considerados. Uma pequena proporção destas cepas não reagem com o soro hiperimune e são chamadas não tipáveis.<sup>1</sup>

### 1.4 Produtos extracelulares

Diversos produtos bacterianos são elaborados pelo estreptococo do grupo B. O polissacarídeo capsular específico é liberado pelas células, e a quantidade produzida está correlacionada com a virulência. Este polissacarídeo solúvel inibe a opsonização *in vitro*, revelando assim, um mecanismo documentado de aumento na virulência. Diversas cepas possuem C5a-ase, uma enzima da classe serina estearase capaz de inativar o complemento C5a,

---

que é um potente mobilizador de neutrófilos, impedindo desta forma a chegada e o acúmulo de neutrófilos no sítio da infecção, levando desta forma a uma falha do sistema imunológico de defesa do hospedeiro. Outros produtos bacterianos produzidos pelo estreptococo do grupo B já foram identificados, como: hemolisina, neuraminidase, hialuronidase, nucleases, mas o papel destes produtos na patogenicidade da bactéria em humanos não está bem definido.<sup>1</sup>

### 1.5 Susceptibilidade antimicrobiana

Atualmente, as cepas de estreptococo do grupo B isolados em humanos permanecem sensíveis à penicilina G. Porém, a concentração necessária para inibir seu crescimento é dez vezes maior do que aquela empregada contra o estreptococo do grupo A. Outros antibióticos beta-latâmicos, como cefalosporinas, vancomicina e imipenem, também são eficazes contra o estreptococo do grupo B. De um a três por cento das cepas isoladas são resistentes aos macrolídeos (eritromicina, clindamicina, claritromicina), e aproximadamente noventa por cento é resistente a tetraciclina, bacitracina, ácido nalidíxico, sulfametoxazol – trimetropim e metronidazol. Um pequeno grau de resistência a gentamicina é típica, porém, quando esta é combinada com penicilina ou ampicilina, desenvolve-se um sinergismo, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, contra o EGB.<sup>1</sup>

---

## 1.6 Estreptococo do grupo B e a doença invasiva perinatal

A doença invasiva pelo estreptococo do grupo B (EGB) emergiu como principal causa de mortalidade e morbidade no período neonatal nos Estados Unidos da América (EUA) em 1970,<sup>2-4</sup> e durante os últimos 20 anos tem se mantido como a principal causa de sepse de início precoce, meningite e pneumonia entre recém-nascidos,<sup>5-7</sup> com uma incidência situada entre 0,2 a 5,4 por 1000 nascidos vivos.

A doença invasiva pelo EGB é significativa também entre gestantes e idosos.<sup>2, 8, 9</sup> O estreptococo do grupo B é capaz de causar infecções no organismo materno como: cistite, pielonefrite, endocardite, endometrite, celulites, sepse materna puerperal ou não, além de comprometer a evolução da gestação, provocando abortamento, morte fetal intra-uterina, corioamnionite, ruptura prematura de membranas e parto prematuro com conseqüente aumento da incidência de prematuridade.<sup>10</sup> Além disso, pode haver repercussão direta sobre o neonato, como baixo peso ao nascer e infecções no período pós-parto, como: pneumonias, infecções cutâneas, ósseas ou articulares e meningite, podendo causar retardo mental, assim como perda de visão e audição nas crianças sobreviventes.<sup>10</sup> Nos anos 90, 4 a 6% dos Recém-nascidos afetados morreram e os sobreviventes freqüentemente apresentaram seqüelas neurológicas, que incluíam retardo mental, surdez e cegueira.<sup>2, 6, 7, 9, 10</sup>

---

---

A sepse de início precoce é definida como aquela que ocorre até o 7º dia de vida, respondendo por aproximadamente 80% dos casos de infecção pelo EGB. É usualmente adquirida pelo contato do recém-nascido com o trato genital materno colonizado durante a gestação e/ou no momento do parto.<sup>8, 10</sup>

No final da década de 80, pesquisas clínicas demonstraram que a profilaxia antibiótica administrada durante o parto às gestantes colonizadas pelo EGB foi altamente efetiva na prevenção da sepse em recém-nascidos.<sup>11</sup> Entretanto, a comunidade médica foi lenta na incorporação da profilaxia intraparto em sua rotina de atendimento.<sup>12</sup>

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) nos Estados Unidos iniciou, em 1989, um trabalho de pesquisa ativa para identificação das infecções pelo EGB em diversos estados americanos, como parte de uma estratégia nacional com vistas a diminuição da sepse neonatal precoce.<sup>12</sup> Como parte da mesma estratégia, em 1992, a Academia Americana de Pediatria (AAP) e o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), publicaram as primeiras recomendações para prevenção das infecções causadas pelo EGB em gestantes e recém-nascidos nos EUA.<sup>12</sup> No início dos anos 90, a relação custo-benefício destas estratégias foi avaliada, mostrando claramente uma relação positiva.<sup>13, 14</sup>

Em 1996, foi publicada em conjunto pela AAP,<sup>15</sup> ACOG,<sup>16</sup> e o CDC<sup>5</sup> nos EUA uma revisão dos protocolos de 1992 para a abordagem de gestantes com fatores de risco e/ou portadoras do EGB, no intuito de prevenir a sepse

---

---

neonatal precoce. Estas recomendações marcaram a unificação dos esforços de obstetras, ginecologistas, pediatras e profissionais da saúde pública americanos no sentido de identificar as gestantes colonizadas pelo EGB e prevenir suas conseqüências.<sup>12, 16</sup> As estratégias descritas neste consenso tornaram-se um padrão no atendimento à gestantes nos EUA.

Esses protocolos recomendavam uma avaliação rotineira das gestantes, baseada nos chamados *fatores de risco* – febre, bolsa rota > 18 horas, trabalho de parto prematuro, parto anterior com recém-nascido portador de doença invasiva pelo EGB – ou uma abordagem baseada na pesquisa direta da colonização do trato genital das gestantes para identificar candidatas ao uso de profilaxia antibiótica intraparto.<sup>5, 15, 16</sup> Às gestantes que no momento do parto apresentassem algum dos fatores de risco descritos acima, seria oferecida a quimioprofilaxia intraparto. Com relação à abordagem baseada na triagem universal, todas as gestantes entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação deveriam ser pesquisadas ativamente para a presença do EGB no trato genital e a quimioprofilaxia intraparto ofertada às portadoras.<sup>2, 5, 15, 16</sup>

A implementação dessas recomendações foi objeto de controvérsias, com preocupações sobre o uso exagerado de antibióticos, sua eficácia em ambientes outros que não sejam centros de pesquisa (i.e. hospitais universitários), o impacto que poderá causar na flora bacteriana do local e os custos agregados à sua implantação.<sup>17, 18</sup>

---

---

A eficácia da quimioprofilaxia antibiótica intraparto na prevenção da sepse neonatal precoce causada pelo EGB foi amplamente demonstrada em estudos observacionais.<sup>19-21</sup> Entretanto, o impacto ocasionado por esta prática sobre a sepse neonatal precoce ocasionada por outros microorganismos permanece incerto. Os dados sugerem que enquanto a sepse neonatal precoce causada pelo EGB diminuía, aquela causada por outros microorganismos aumentava discretamente, e após algum tempo permaneceu constante.<sup>22</sup> O aumento, porém ocorreu exclusivamente em prematuros ou recém-nascidos de baixo peso.<sup>22-24</sup>

Assumindo que a profilaxia antibiótica intraparto exerça de fato uma pressão seletiva na colonização do trato genital e gastroentérico das gestantes, é possível que o uso de antibióticos de baixo espectro tenha um menor impacto seletivo do que os antibióticos de largo espectro. Por esta razão a profilaxia com penicilina é a mais indicada.<sup>23, 25, 26</sup>

A antibióticoterapia profilática intraparto não é a única causa da emergência de microorganismos entéricos multirresistentes na comunidade; outras exposições têm uma importante contribuição. Por exemplo, a resistência à ampicilina pela *E. Coli* nas infecções do trato urinário de mulheres saudáveis, o uso inadequado de antibióticos nas infecções respiratórias e finalmente o uso de antibióticos na agricultura, influenciando decisivamente o aparecimento de microorganismos multirresistentes.<sup>23, 26</sup>

---

---

A antibióticoterapia profilática intraparto oferecida às gestantes colonizadas pelo EGB claramente reduz o risco de sepse neonatal precoce; infelizmente, os prematuros tem um risco aumentado de desenvolver infecções multirresistentes na primeira semana de vida, quando comparados aos recém-nascidos à termo. Estratégias de longo prazo devem ser desenvolvidas no sentido de prevenir-se o uso inadequado de antibióticos ao realizar-se a profilaxia, identificar intervenções capazes de diminuir ou prevenir os nascimentos prematuros e recém-nascidos de muito baixo peso; melhorar a coleta de dados a respeito da sepse neonatal tanto em prematuros como em recém-nascidos à termo. A resistência bacteriana desenvolvida pelo EGB ou outros microorganismos poderá em um futuro próximo atingir níveis nos quais a profilaxia antibiótica não seja mais efetiva. Por esta razão, o desenvolvimento de uma vacina contra o EGB permanece como prioridade.<sup>23, 26</sup>

Pesquisas clínicas entre mulheres saudáveis, não grávidas, estão em andamento na fase 1 e 2, na tentativa de encontrar-se uma vacina contra o EGB. Teoricamente, isto eliminaria a necessidade da cultura pré-natal e do uso de antibióticoterapia profilática intraparto. Entretanto, este é um caminho longo, que ainda está sendo trilhado e as recomendações do CDC para a realização de pesquisa ativa do EGB em todas as gestantes entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação e a quimioprofilaxia intraparto são no momento o padrão ouro.<sup>23, 27</sup>

Esses protocolos afetaram potencialmente todo o atendimento às pacientes obstétricas nos EUA.<sup>18</sup>

---

---

Schuchat et al.<sup>20</sup> conduziram um estudo multicêntrico nos EUA, entre abril de 1995 e dezembro de 1996, no qual foram avaliados 52.406 nascimentos, demonstrando que tanto a estratégia de coleta de exames culturais de rotina quanto a estratégia baseada em fatores de risco são capazes de prevenir substancialmente a ocorrência de doença invasiva pelo EGB no recém-nascido. A quimioprofilaxia intraparto mostrou-se eficaz contra a sepse de início precoce.<sup>20</sup> A sepse causada por outros microorganismos (ex.: *Escherichia coli*), neste trabalho, foi mais relacionada com a prematuridade. Entretanto, a emergência de casos mais graves de sepse neonatal por *E.coli* ampicilina-resistente, após o uso de antibióticos na gestante, sugere cautela no que concerne ao uso de ampicilina ao invés de penicilina na profilaxia intraparto para o EGB.<sup>20</sup>

Embora os protocolos para a prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB, publicados nos EUA em 1996, considerem a abordagem baseada nos fatores de risco, bem como aquela baseada na cultura vaginal e anal de rotina como igualmente aceitáveis, persistem dúvidas quanto à igualdade das duas estratégias.<sup>21</sup> Dados atuais sugerem que ambas as estratégias podem ajudar a reduzir a incidência da sepse de início precoce no recém-nascido, porém, mostram claramente a supremacia da estratégia baseada na pesquisa ativa universal.<sup>18, 19, 28, 29</sup>

Incorporando dados de vários estados americanos, baseando-se numa população de mais de 600.000 nascidos vivos, Scharag et al.<sup>21</sup> observaram que

---

---

a abordagem baseada na pesquisa ativa universal foi mais de 50% efetiva em relação à abordagem baseada apenas nos fatores de risco no momento do parto, para a prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB.<sup>21</sup> O efeito de proteção da abordagem pela pesquisa ativa persistiu quando os fatores de risco para sepse de início precoce foram controlados.<sup>30, 31</sup> A abordagem baseada na pesquisa ativa mostrou um melhor grau de identificação da população sob risco de colonização pelo EGB, em comparação com a abordagem baseada apenas nos fatores de risco no momento do parto, visto que gestantes colonizadas pelo EGB não apresentavam clinicamente nenhum sintoma, sinal ou fator de risco associado.<sup>21, 32</sup> No grupo pesquisado com exames culturais, 18% de todos os partos foram de gestantes com culturas positivas para o EGB, porém, sem nenhum fator de risco presente.<sup>21, 32</sup> A incidência de doença pelo EGB entre os recém-nascidos de gestantes com cultura positiva e sem nenhum fator de risco e que receberam profilaxia antibiótica intraparto foi de 1,3 para 1000 nascidos vivos. Antes de adotadas as estratégias de prevenção, a incidência da doença pelo EGB entre estes recém-nascidos era tão alta quanto 5,1 por 1000 nascidos vivos.<sup>21, 32</sup> A prevalência da sepse de início precoce declinou de 2,0 por 1000 nos EUA em 1990 para algo em torno de 0,6 por 1000 entre 2001 e 2002 e para uma ocorrência de 0,3 por 1000 em 2004, fato este, atribuído à implementação das medidas de prevenção e quimioprofilaxia intraparto.<sup>33</sup>

---

---

A eficácia da quimioprofilaxia antibiótica intraparto na prevenção da sepse de início precoce causada pelo EGB em recém-nascidos de gestantes com cultura positiva, e sem fatores de risco associados foi próximo de 90%.<sup>21</sup>

A abordagem pela pesquisa ativa de rotina – coleta de material vaginal e anal - para identificação do EGB através de cultura, no terceiro trimestre da gestação, previne mais casos de sepse de início precoce em recém-nascidos do que a abordagem baseada apenas nos fatores de risco. Os protocolos que reconhecem ambas as estratégias como equivalentes merecem uma reconsideração.<sup>21, 27, 34</sup>

### 1.7 Epidemiologia da infecção pelo EGB e os benefícios da quimioprofilaxia antibiótica

O EGB é reconhecido como uma importante causa de mortalidade e morbidade perinatais há mais de duas décadas.<sup>15, 34, 35</sup> Em gestantes, é responsável por bacteriúria assintomática, infecção do trato urinário (ITU), corioamnionite e, em puérperas, pode causar endometrite. No recém-nascido pode causar sepse de início precoce ou sepse de início tardio.<sup>12, 15, 36</sup>

A sepse de início precoce pelo EGB no recém-nascido é definida como aquela que se inicia durante a primeira semana de vida e representa

---

---

aproximadamente 80% dos casos de doença invasiva ocasionada por esta bactéria. Decorre da transmissão vertical e é caracterizada pela ocorrência de septicemia, pneumonia e meningite.<sup>11, 36, 37</sup> Aproximadamente 90% dos neonatos com infecção precoce tem o início dos sintomas com mais ou menos 12 horas de vida.<sup>11, 15, 37</sup> Motivo pelo qual a estratégia mais efetiva disponível para a prevenção da infecção pelo EGB é a quimioprofilaxia antibiótica intraparto.

A infecção de início tardio tipicamente ocorre entre e 3 meses de idade, embora tenham sido relatados casos em crianças com mais idade. A infecção de início tardio pode ter uma apresentação clínica e um modo de transmissão diferentes da infecção de início precoce.<sup>8, 11, 33</sup> Sepsis ocorre em 80% dos casos de infecção de início precoce e 63% dos casos de início tardio. Meningite ocorre com mais frequência na doença de início tardio, aproximadamente 24% dos casos versus 6% dos casos na doença de início precoce. Pneumonia é relativamente rara entre recém-nascidos com as duas síndromes (7% na doença de início precoce e 2% na de início tardio).<sup>2, 38</sup>

A mortalidade ocasionada pela sepsis de início precoce declinou ao longo das últimas 3 décadas nos EUA. Nos anos 70, a infecção invasiva pelo EGB resultava em uma taxa de mortalidade de 55%.<sup>38, 39</sup> A taxa de mortalidade durante os anos 80 situou-se ao redor de 10 a 15%.<sup>11, 31, 39</sup> Recentemente, dados sugerem uma taxa de mortalidade de 5% e 3% para as infecções precoces e tardias respectivamente.<sup>2, 11, 39</sup> A taxa de mortalidade para a doença

---

de início precoce é atualmente apenas marginalmente superior àquela observada na doença de início tardio.<sup>2, 11, 39</sup> Recém-nascidos prematuros tem mais chances de morrer da infecção pelo EGB do que aqueles com 37 semanas ou mais de gestação. Prematuros com 33 semanas de gestação ou menos e com sepse de início precoce apresentam uma taxa de mortalidade ao redor de 30%.<sup>2, 11, 39, 40</sup>

O pré-requisito para o desenvolvimento da sepse de início precoce é a colonização materna no momento do parto. Entretanto, somente 1% a 2% dos recém-nascidos de gestantes com o trato anal e genital colonizados pelo EGB desenvolvem a doença.<sup>36, 41</sup>

Recém-nascidos de raça negra são mais susceptíveis a apresentar infecção pelo EGB (precoce ou tardia) do que recém-nascidos de raça branca, independente de fatores de confusão como baixo peso ao nascer e prematuridade, a explicação para esta ocorrência permanece objeto de estudo.<sup>7, 31, 41</sup> O conhecimento atual sobre a colonização materna pelo EGB indica que mulheres da raça negra são mais freqüentemente colonizadas do que as mulheres da raça branca, o que pode explicar em parte as diferenças raciais na incidência da doença de início precoce.<sup>42</sup>

Os fatores de risco e o modo de transmissão da doença de início tardio não são bem conhecidos, ao contrário do que ocorre com a doença de início precoce.<sup>12, 43</sup> Alguns recém-nascidos podem desenvolver infecção de início tardio após a passagem pelo canal do parto intensamente colonizado pelo EGB.

---

---

Entretanto, nem todas as mães de recém-nascidos que desenvolvem a doença de início tardio são colonizadas pelo EGB. Mais ainda, entre as gestantes colonizadas, a cepa causadora da infecção neonatal nem sempre é a mesma identificada na amostra materna. A doença de início tardio mostrou ter origem na transmissão vertical em apenas 50% dos casos.<sup>43</sup>

Outras fontes potenciais de exposição incluem os profissionais de saúde, membros da família, e outras pessoas que tenham contato direto com o recém-nascido.<sup>12, 43</sup>

Pesquisas clínicas randomizadas e controladas sobre a quimioprofilaxia antibiótica intraparto demonstram uma significativa redução na transmissão vertical do EGB, bem como da sepse de início precoce, quando esta prática é adotada.<sup>5, 11, 12, 44</sup> Estudos de meta-análise também têm demonstrado que o uso da quimioprofilaxia antibiótica intraparto pode resultar em uma diminuição de até 30 vezes na incidência de infecção de início precoce pelo EGB em recém-nascidos de gestantes colonizadas com ou sem fator de risco presente no momento do parto.<sup>15, 44</sup> A quimioprofilaxia antibiótica intraparto para prevenir a doença invasiva pelo EGB tem mostrado uma boa relação custo-benefício em países desenvolvidos.<sup>13, 14, 44</sup> Para alcançar um máximo efeito preventivo, a primeira dose do antibiótico deve ser administrada pelo menos 2 horas antes do parto.<sup>19, 44</sup>

---

### 1.8 Identificação das gestantes portadoras do EGB

A colonização pelo EGB em mulheres varia de acordo com a raça e a idade, porém, é similar na gestante e na não gestante. Aproximadamente 15% a 40% das mulheres são portadoras do EGB na vagina e/ou no reto.<sup>6, 36, 45, 46</sup> A taxa de identificação do EGB em gestantes é dependente do sítio de coleta bem como do meio de cultura utilizado. A coleta de material em dois locais, região inferior da vagina e o ânus, aumenta a possibilidade de identificação do EGB entre 5% a 27% quando comparada à coleta apenas da região inferior da vagina.<sup>45, 46</sup> A coleta de material da região cervical diminui a possibilidade de identificação da colonização pelo EGB.<sup>15, 45, 46</sup> O uso de meios de cultura seletivos que contenham agentes antimicrobianos para inibir o crescimento de outros microorganismos aumenta a possibilidade de crescimento do EGB no meio de cultura em aproximadamente 50%.<sup>47, 48</sup>

A colonização pelo EGB não varia com o trimestre da gestação, porém, a duração do estado de portador é imprevisível. Culturas realizadas no início até a metade da gestação não se correlacionam bem com a identificação de gestantes que são positivas para o EGB no momento do parto. Culturas realizadas mais tardiamente guardam uma melhor correlação com os resultados de culturas obtidas no momento do parto.<sup>5, 49</sup> Estima-se que uma cultura positiva para o EGB entre a 26<sup>a</sup> e a 28<sup>a</sup> semana de gestação seria capaz de

---

predizer o estado de portadora no momento do parto com uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 90%.<sup>49</sup>

### 1.9 Critérios de seleção para candidatas a receber quimioprofilaxia antibiótica intraparto

Existem três métodos reconhecidos para selecionar as gestantes que são candidatas a receber a quimioprofilaxia antibiótica intraparto: (1) identificar todas as gestantes portadoras do EGB através de cultura pré-natal e oferecer sistematicamente profilaxia intraparto as portadoras; (2) somente as portadoras com fatores de risco identificáveis no momento do parto são tratadas; ou (3) todas as gestantes com fatores de risco presentes no momento do parto (sem cultura prévia) recebem profilaxia intraparto.<sup>15, 16, 49</sup>

A razão para considerar o uso de profilaxia para todas as gestantes portadoras do EGB é a de que este método pode, potencialmente, reduzir em 25% a 30% os casos de sepse neonatal precoce, independentemente da presença dos fatores de risco maternos<sup>11, 36, 49</sup> descritos nos protocolos da AAP<sup>15</sup> e ACOG.<sup>36</sup> Esta conduta implicará em quimioprofilaxia intraparto para aproximadamente 25% das pacientes obstétricas atendidas.<sup>11, 17, 46, 49</sup>

---

A segunda abordagem, originada nos protocolos da AAP de 1992, foi baseada em estudos clínicos documentando a eficácia do método de identificação das portadoras através de exames culturais associado ao método dos fatores de risco<sup>11, 50, 51</sup> e no desejo de limitar o número de gestantes que iriam receber profilaxia a aproximadamente 5%.<sup>11</sup> Estima-se que este método seja capaz de prevenir entre 70% a 75% dos casos de infecção de início precoce pelo EGB.<sup>15, 51</sup>

A terceira abordagem, recomendada pela ACOG, é baseada apenas nos fatores de risco, sem culturais prévios.<sup>52</sup> Este método eliminou os problemas associados com a realização de culturais pré-natais para a detecção do EGB, sendo capaz de prevenir um número de casos de doença invasiva similar ao método que utiliza a cultura associada aos fatores de risco. Entretanto, o número de gestantes que receberiam profilaxia aumentaria em aproximadamente 20 a 25% para uma taxa de prevenção dos casos de infecção de início precoce de aproximadamente 70%.<sup>5, 11, 53</sup>

O método baseado na identificação de gestantes portadoras do EGB através de exames culturais, e que oferece quimioprofilaxia intraparto a todas as gestantes positivas, mesmo sem fatores de risco, irá prevenir mais casos de infecção de início precoce, aproximadamente 90%.<sup>15, 51, 53</sup>

Até 2002, nos EUA, o protocolo de consenso recomendava basicamente duas formas de abordagem: aquela baseada nos fatores de risco e a baseada na presença de culturais positivos para o EGB.<sup>5, 15, 53</sup>

---

De acordo com o protocolo baseado nos fatores de risco, gestantes que no momento do parto apresentem febre, ruptura de membranas com tempo maior ou igual a 18 horas, ou trabalho de parto prematuro, são selecionadas para o uso de quimioprofilaxia antibiótica intraparto.<sup>12, 36, 53</sup> De acordo com o protocolo baseado na realização de exames culturais de rotina, todas as gestantes são submetidas ao exame para identificação do EGB entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação, e as portadoras são selecionadas para a quimioprofilaxia antibiótica intraparto.<sup>12, 36, 53</sup> Esta estratégia recomenda que gestantes que não foram pesquisadas antes do início do trabalho de parto e que portanto desconhecem seu *status* quanto à presença ou não do EGB, devam ser tratadas de acordo com a abordagem pelos fatores de risco.<sup>12, 53</sup> As duas estratégias de abordagem recomendam que gestantes que tenham tido recém-nascidos com sepse de início precoce pelo EGB em gestações prévias e gestantes que tenham bacteriúria ocasionada pelo EGB durante a gestação devem receber quimioprofilaxia antibiótica intraparto.<sup>12, 53</sup>

---

1.10 Profilaxia intraparto recomendada pelo CDC para prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB.

Recomendado: Penicilina G, dose inicial 5 milhões de unidades, IV, seguida de 2,5 milhões de unidades, IV, a cada 4 horas até o nascimento.

Alternativo: Ampicilina, dose inicial 2g, IV, seguida de 1g, IV, a cada 4 horas até o nascimento.

No caso de alergia materna à penicilina.

Pacientes com baixo risco para anafilaxia: Cefazolina, dose inicial 2g, IV, seguida de 1g, IV, a cada 8 horas até o nascimento.

Pacientes com alto risco para anafilaxia\*: Clindamicina, 900mg, IV, a cada 8 horas até o nascimento, ou, eritromicina, 500mg, IV, a cada 6 horas até o nascimento. Se resistência comprovada à clindamicina e eritromicina, ou susceptibilidade desconhecida, utilizar vancomicina, 1g, IV, a cada 12 horas até o nascimento.

---

\*Pacientes com alto risco para anafilaxia serão consideradas aquelas com reação anafilática prévia, os portadores de asma ou em uso de bloqueadores beta adrenérgicos.

Além da quimioprofilaxia antibiótica intraparto, outros métodos de prevenção da doença invasiva neonatal pelo EGB foram propostos, tais como desinfetantes vaginais e profilaxia pós-natal com penicilina para o recém-nascido. Nenhum destes métodos reduziu a incidência de abortos relacionados com o EGB, e os desinfetantes vaginais não demonstraram eficácia na prevenção da sepse.<sup>54</sup>

Possivelmente, a alternativa mais promissora para substituir a quimioprofilaxia antibiótica intraparto seja uma vacina conjugada contra o EGB, que atualmente encontra-se na fase III da pesquisa nos EUA e tem o potencial de prevenir a ocorrência tanto da doença de aparecimento precoce como a de aparecimento tardio, bem como a incidência de doença invasiva causada pelo EGB em gestantes e puérperas.<sup>55, 56</sup>

#### 1.11 O impacto da prevenção da doença invasiva perinatal pelo EGB.

Uma pesquisa hospitalar nos EUA realizada em 1994 e repetida em 1997 avaliou a adesão dos hospitais americanos a uma rotina de prevenção da

---

doença invasiva pelo EGB. A proporção de hospitais que adotaram uma rotina de prevenção aumentou de 39% em 1994 para 58% em 1997, e aqueles com rotinas escritas aumentaram de 14% em 1994 para 46% em 1997.<sup>57</sup>

Recentes estudos em relação à aceitação e aplicação dos protocolos de 1996 também sugerem que a resposta à adoção de uma política de implantação pode ser rápida e levar a mudanças apropriadas na conduta de prevenção da doença invasiva pelo EGB.<sup>12, 58, 59</sup> Porém, alterações documentadas na conduta clínica refletem apenas medidas indiretas do impacto da implantação dos protocolos de consenso. A avaliação das variações na incidência da sepse de início precoce durante os anos 90 oferece uma medida direta do impacto dos esforços de prevenção da doença invasiva pelo EGB.<sup>12,33,59</sup>

De acordo com pesquisas conduzidas como parte do “Programa de Infecções Emergentes” do CDC nos EUA, e do “*Active Bacterial core Surveillance*” (ABCs), em 1990, antes dos esforços de prevenção, a sepse neonatal precoce pelo EGB ocorria em uma taxa de aproximadamente 1,7 por 1000 nascidos vivos nos EUA.<sup>7, 59</sup>

A incidência da sepse de início precoce permaneceu constante de 1990 até 1993. No entanto, de 1993 até 1998 declinou em chamativos 65%,<sup>11</sup> após a implementação de protocolos para a prevenção da doença invasiva em recém-nascidos causada pelo EGB. A diferença de incidência entre crianças negras e brancas diminuiu 75%.<sup>2, 59</sup> Em contraste, a incidência da sepse neonatal tardia,

---

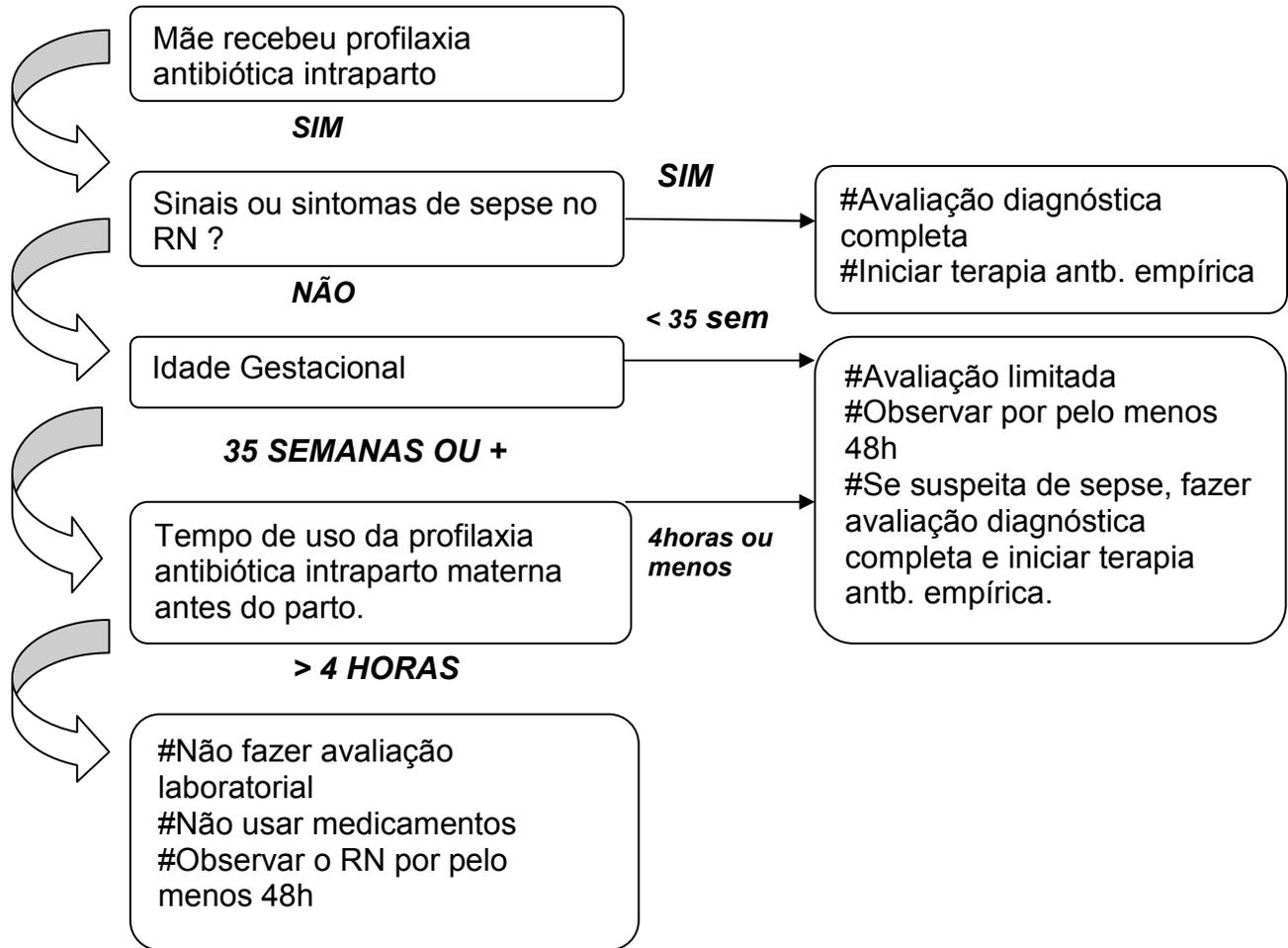
---

que não é alvo direto dos esforços de prevenção das infecções perinatais invasivas ocasionadas pelo EGB, permaneceu constante de 1990 até 1998, com uma taxa de incidência ao redor de 0,2 casos por 1000 nascidos vivos.<sup>12 59</sup>

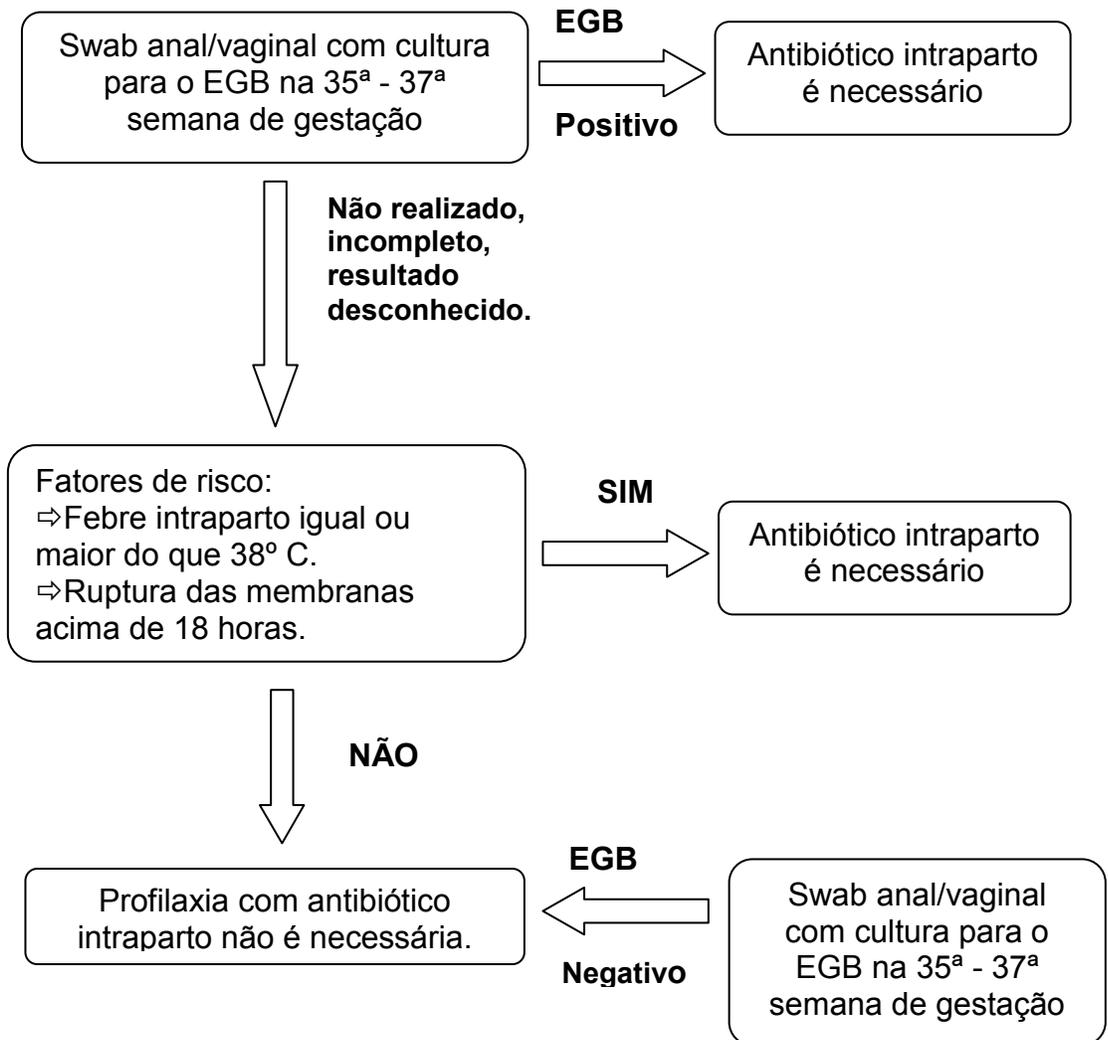
Embora a diminuição na sepse neonatal precoce seja substancial, projeções dos dados recolhidos na pesquisa de Schrag et.al<sup>2, 21</sup> sugerem que mais de 2000 casos da doença ocorreram nos EUA em 1998 e que uma significativa proporção destes casos representou uma oportunidade perdida para a prevenção.<sup>2, 59</sup> Os esforços de prevenção da infecção perinatal invasiva pelo EGB podem ser fortalecidos com a incorporação, nos protocolos de atendimento, de condutas de manejo para os recém-nascidos de mães que receberam quimioprofilaxia antibiótica intraparto.<sup>59</sup>

O uso rotineiro de antibióticos para recém-nascidos cujas mães receberam quimioprofilaxia intraparto não é recomendado. Entretanto, o uso de antibiótico de forma terapêutica é importante para aqueles com suspeita clínica ou confirmada de infecção. Algoritmos para o seguimento destes recém-nascidos e atendimento das gestantes encontram-se descritos nas figuras 1 e 2.<sup>2, 59</sup>

---



**Figura 1** - Algoritmo sugerido pelo CDC para seguimento de recém-nascidos de mães que receberam quimioprofilaxia antibiótica intraparto.



**Figura 2** – Algoritmo sugerido pelo CDC para a prevenção da sepse neonatal precoce, utilizando a pesquisa pré-natal ativa para o EGB entre a 35ª e a 37ª semana gestação.

### 1.12 Método de detecção rápida do EGB em gestantes no momento do parto.

O método de rotina para diagnóstico da colonização materna pelo EGB consiste em exames culturais das secreções vaginal e anal combinados, semeados em meio de cultura seletivo capazes de inibir o crescimento de outros microorganismos. Porém, este método necessita de pelo menos 36 horas para a identificação do EGB, porque o crescimento desta bactéria necessita de 18 a 24 horas de incubação em meio de cultura apropriado, seguindo-se uma subcultura em placas de agar, para uma subsequente identificação do EGB através do método de aglutinação.<sup>6, 60</sup>

Um teste de *screening* rápido para o EGB que seja capaz de identificar acuradamente gestantes que sejam portadoras desta bactéria no momento do parto, poderia diminuir o uso de antibióticoterapia profilática naquelas que seguramente não estão colonizadas, mas apresentam algum fator de risco no momento do parto.<sup>5, 6, 61</sup>

Bergeron et.al. em 2000 desenvolveram dois testes de reação de cadeia da polimerase (PCR), com DNA purificado, para a detecção do EGB. Um destes testes é capaz de identificar o EGB nas gestantes em trabalho de parto em 45 minutos. A colonização do trato genital de gestantes nesta pesquisa foi detectada mais frequentemente com a PCR do que com os exames culturais convencionais.<sup>6, 62</sup> Quando comparado com a estratégia baseada apenas nos fatores de risco, a estratégia baseada na PCR mostra-se superior. O exame por

---

---

PCR gera uma economia de \$6 (dólares americanos) por nascimento se comparada com a cultura pré-natal entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação, reduz o uso de antibióticos profiláticos nas gestantes e também a mortalidade e morbidade causadas pela sepse neonatal precoce em recém-nascidos infectados pelo EGB.<sup>26, 63</sup>

Em condições normais o trabalho de parto leva de 2 a 18 horas, portanto, o teste rápido com PCR irá potencialmente permitir a identificação do EGB com rapidez suficiente para a administração da quimioprofilaxia antibiótica intraparto às gestantes identificadas como portadoras.<sup>6, 62, 64, 65</sup>

### 1.13 A prevalência da infecção pelo EGB no Brasil.

Há poucos estudos sobre o tema no Brasil. Benchertrit et al,<sup>66</sup> pela primeira vez, detectaram o EGB em 22 de 86 gestantes (26%) e em 12 de 78 recém-nascidos (15%) em estudo realizado no hospital universitário da Universidade Federal do Rio de Janeiro no ano de 1981. Sklovsky et al,<sup>67</sup> em 1982, em Porto Alegre, descreveram 3 casos de infecção pelo EGB em 20 gestantes estudadas (15%) e nenhum caso de infecção no recém-nascido. Smânia Júnior et al,<sup>68</sup> em 1986, detectaram em Florianópolis 34 casos em 135 gestantes (25%) e 16 casos nos recém-nascidos destas gestantes (12%). As taxas de isolamento do EGB foram de 25,2% entre as gestantes, 11,9% entre

---

---

os recém-nascidos e de 18,5% entre as duas populações. Foram examinados neste estudo 133 neonatos. O material para análise foi coletado da região vaginal das gestantes, do ouvido dos recém-nascidos e do ânus de ambas as populações, tendo em vista que estes foram os locais em que os microorganismos foram isolados com maior frequência em estudos anteriores<sup>68,69</sup> Mocelin et al.<sup>70</sup> detectaram 15 casos em 100 gestantes (15%) atendidas no ambulatório ou no pronto-socorro obstétrico do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, em um período de três anos. A taxa de mortalidade neonatal por sepse de início precoce nestes estudos girou ao redor de 50%.

Vaciloto et al<sup>71</sup> em um estudo conduzido em São Paulo entre abril de 1991 e março de 2000, analisaram os prontuários de 111.241 recém-nascidos, encontrando 43 casos de sepse de início precoce, cujos sintomas se manifestaram com menos de 72 horas de vida. A prevalência de doença invasiva perinatal neste estudo foi de 0,39 por 1000 nascidos vivos e a taxa de mortalidade foi de 60% (26 recém-nascidos). Nenhum fator de risco foi detectado em 33% das gestantes cujos recém-nascidos desenvolveram sepse neonatal precoce pelo EGB. Nenhuma das 111.241 gestantes cujos prontuários foram analisados tinham relato de bacteriúria pelo EGB durante a gestação, tão pouco foram coletados *swabs* vaginal e/ou retal para a pesquisa do EGB ao longo de todo o acompanhamento pré-natal. Nenhuma das gestantes recebeu quimioprofilaxia antibiótica intraparto, até porque desconheciam o seu *status* quanto à colonização pelo EGB no momento do parto.<sup>71</sup>

---

Oliveira et. al.<sup>72</sup> no Hospital Santa Lúcia em Brasília (DF), entre outubro de 1982 e fevereiro de 1983, estudando uma população de 100 gestantes no terceiro trimestre de gestação com relação à colonização pelo EGB, encontrou um índice de apenas 5%. Duas situações do ponto de vista laboratorial poderiam explicar esta baixa prevalência. Primeiramente, a de que o meio de Tood-Hewitt, quando não adicionado de antibióticos que inibam o crescimento de Gram-negativos, tem o crescimento do EGB inibido por esses microorganismos. A outra situação é que 20% dos EGB não apresentam hemólise do tipo beta e sim alfa ou gama, sendo portanto identificados apenas pela imunofluorescência ou pela contagem imunoeletrorética, métodos que não foram utilizados no estudo de OLIVEIRA et al.<sup>72</sup>

Ferman et al.<sup>73</sup> estudaram 35 gestantes que se encontravam entre a 32<sup>a</sup> e a 40<sup>a</sup> semana de gestação, em seguimento no Serviço de Pré-Natal do Hospital Gastroclínica da Fimaden, em São Paulo (SP), no período de julho a agosto de 1983, com o intuito de determinar a ocorrência da colonização pelo EGB entre estas gestantes. A pesquisa foi realizada através de *swab* vaginal. Entre as 35 gestantes estudadas, foram encontrados seis casos positivos (17%).

Por ser tão clara a relação entre a presença do EGB na flora vaginal da gestante e a colonização do recém-nascido, sendo evidente que a transmissão é vertical, e o recém-nascido colonizado por contaminação no canal do parto tem chances reais de desenvolver sepse de início precoce ou tardia, parece

---

lógico, como primeiro passo para estudo e compreensão do problema, determinar a magnitude da ocorrência do EGB em nosso meio. Os resultados publicados de estudos no Brasil, até agora, indicam que o EGB pode ter um importante papel na doença invasiva perinatal, não sendo até o momento suficientemente estudado.<sup>74</sup>

---

**JUSTIFICATIVA**

---

## **2 JUSTIFICATIVA**

Durante as três últimas décadas, poucos tópicos na literatura científica obstétrica e pediátrica, têm despertado tanta atenção como a infecção neonatal de início precoce pelo EGB. Essas infecções apresentam alto grau de morbidade e mortalidade, principalmente nos pacientes imunodeprimidos. Os neonatos são afetados com maior frequência, sendo os prematuros e pequenos para a idade gestacional os que apresentam maior risco de infecção.

Nos EUA, nos anos 70, o EGB emergiu como a principal causa infecciosa de morbidade e mortalidade em neonatos, com taxa de mortalidade em torno de 55%. Em 1990, houve cerca de 7600 casos de sepse neonatal precoce e 310 óbitos. Desde 1996, com a instituição das estratégias preventivas, recomendadas pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), do uso de quimioprofilaxia antibiótica intraparto oferecida às gestantes sob risco de infecção/colonização pelo estreptococo do grupo B,

---

houve decréscimo de quase 70% na incidência da sepse neonatal precoce, diminuindo de 1,5 para 0,5 por 1000 nascidos vivos.

Os estudos sobre a prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B refletem a preocupação dos grupos de pesquisa nacionais com as complicações associadas a este agente, já que atualmente existem intervenções eficazes para seu controle. O EGB está associado à infecção materna puerperal, mas o grande temor é a sepse neonatal precoce. A colonização ocorre em metade dos recém-nascidos de mães portadoras, e 2% poderão desenvolver os quadros infecciosos neonatais. Se a prevalência da colonização materna no Brasil for de 20% em média, devemos ter uma incidência de dois casos para cada 1000 nascidos vivos na ausência de intervenções profiláticas. O uso de antibiótico no trabalho de parto (penicilina intra-venosa) é a intervenção profilática recomendada. Não está implementada a vigilância de casos de sepse neonatal no país, nem existem dados populacionais que nos permitam confirmar esta incidência. O estreptococo do grupo B em nosso meio não tem sido ainda devidamente valorizado na etiologia dos processos infecciosos que acometem os recém-nascidos e as puérperas, apesar da gravidade da infecção e de a mesma ser passível de benefícios profiláticos.

---

## **OBJETIVOS**

## **3 OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar a prevalência de gestantes colonizadas pelo estreptococo do grupo B a partir da 35<sup>a</sup> semana de gestação.

### **3.2 Objetivos Específicos**

- Verificar a associação entre a colonização pelo estreptococo do grupo B e concomitante presença de fatores de risco obstétrico (temperatura materna maior do que 38° C, ruptura das membranas há mais de 18 horas, gestação com 37 semanas ou menos, bacteriúria por estreptococo do grupo B durante a
-

gestação, ocorrência prévia de recém-nascido com doença invasiva pelo estreptococo do grupo).

- Verificar a adesão dos médicos obstetras do Hospital Santa Casa de Uruguaiana às recomendações do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia e Academia Americana de Pediatria.
  - Verificar a associação entre as variáveis idade, escolaridade, idade gestacional, paridade, ocorrência de aborto prévio, número de consultas pré-natais, exames laboratoriais de rotina e a colonização pelo EGB.
  - Testar um novo método de pesquisa de EGB em gestantes (reação em cadeia da polimerase) com capacidade de ser realizado fora do local de coleta.
-

---

## **CAPÍTULO II**

---

## **MÉTODOS**

---

## **4 MÉTODOS**

### 4.1 Seleção da Amostra

A amostra estudada neste trabalho foi selecionada em um delineamento tipo transversal contemporâneo na cidade de Uruguaiana, Rio Grande do Sul, na fronteira oeste do Estado, que conta com 134.928 habitantes segundo estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para o ano de 2005. A cidade, embora tenha 1,24% da população do Estado, contribui com apenas 0,79% do Produto Interno Bruto (PIB) do Rio Grande do Sul (RS) e com 0,28% do PIB proveniente da atividade industrial. A atividade predominante é a agropastoril e serviços. O índice de Desenvolvimento Humano da Cidade é de 0,788 (dados de 2000), nível considerado médio.<sup>75</sup>

Pacientes atendidas no Serviço de Saúde da mulher em Uruguaiana no período de janeiro de 2005 até maio de 2006 foram incluídas no estudo, de maneira aleatória, conforme a ordem de chegada. As gestantes deveriam

---

satisfazer os critérios de inclusão no estudo e concordar em submeter-se ao exame, após explicação detalhada da finalidade e forma de coleta do mesmo, com a correspondente assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

#### 4.2 Tamanho da Amostra

Para estimar a prevalência com um intervalo de confiança de 95%, aceitando uma diferença máxima de 8%, considerando uma ocorrência de 25% na população estudada, o cálculo do tamanho amostral sugere um mínimo de 120 gestantes.

#### 4.3 Critérios de Inclusão

- Foram incluídas gestantes a partir da 35<sup>a</sup> semana de gestação, identificadas pela data da última menstruação (DUM), atendidas no ambulatório do Serviço de Saúde da mulher da Secretaria Municipal de Saúde em Uruguaiana.
-

#### 4.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídas gestantes:

- em uso de antibióticoterapia;
- submetidas a exame ginecológico a menos de 24 horas da coleta;
- que se recusaram a participar do estudo

#### 4.5 Coleta do material

A coleta do material foi realizada através de “swab” estéril combinado vaginal e anal, que é o método de escolha para pesquisa do EGB tanto para cultura como para o teste de reação em cadeia da polimerase (PCR).<sup>5, 6, 66</sup> Nos espécimes coletados por via anal, o “swab” foi cuidadosamente introduzido aproximadamente 2,5 cm através do esfíncter anal e então lentamente rotado de maneira a entrar em contato com as criptas anais.<sup>6, 66</sup> Nos espécimes coletados por via vaginal, corrimento ou secreções excessivas foram removidas previamente, e as secreções da mucosa do terço inferior da vagina obtidas por “swab” sem uso de espéculo.<sup>6, 66</sup> Um único “swab” foi primeiramente introduzido na vagina e após no ânus.

---

Após a assinatura do termo de consentimento pós-informação foi coletado material para análise, tendo sido preenchido um formulário com identificação da gestante, dados do pré-natal, antecedentes obstétricos, história prévia de infecção perinatal e eventuais fatores de risco obstétrico.

Os espécimes foram testados por PCR inicialmente no Centro de Biologia Genômica e Molecular da PUCRS e posteriormente no Centro de Pesquisas, Serviço de Patologia Clínica do HCPA da UFRGS em até 72 horas após a coleta, sendo utilizada a técnica do Multi Locus Sequence Typing (MLST) para identificação do gene ATR do *streptococcus agalactiae*.<sup>76</sup>

#### 4.6 Cultivo das amostras

O cultivo do material coletado nos “swabs” foi realizado em tubos de ensaio contendo 2ml de meio BHI líquido (Brain Heart Infusion), enriquecido com 0,2% p/v de Peptona 3. Foram acrescidos ao meio 8 µg/ml de gentamicina e 15 µg/ml de ácido nalidíxico. As bactérias foram cultivadas por 18-24 horas a 37°C sob agitação de 200 rpm.

Após o crescimento, as culturas foram transferidas para microtubos de 2ml e centrifugadas por 5 minutos a 15000 x g. O precipitado desta centrifugação foi ressuspenso em 2ml de PBS (tampão salina fosfato) estéril e submetido a nova centrifugação nas mesmas condições descritas acima. O

---

sobrenadante foi desprezado e o precipitado foi então imediatamente processado para extração do DNA ou armazenado a  $-20^{\circ}\text{C}$  para posterior extração.

#### 4.7 Extração do DNA

Após descongelados, os precipitados dos cultivos foram ressuspensos em 500  $\mu\text{L}$  de cloreto de lítio (LiCl) 5M, sendo agitados vigorosamente por 10 segundos em vórtex e mantidos em temperatura ambiente durante 30 minutos.

A suspensão celular foi submetida a centrifugação por 2 minutos a 15000 x g, sendo que o precipitado desta centrifugação foi ressuspensado em 2 ml de PBS esterilizado e submetido a nova centrifugação nestas mesmas condições, sendo o sobrenadante desprezado.

O DNA de cada precipitado foi extraído utilizando-se o *kit Wizard<sup>®</sup> Genomic DNA Purification* (PROMEGA), de acordo com o protocolo a seguir:

- as células foram ressuspensas em 480  $\mu\text{L}$  de EDTA 50 mM, sendo após adicionados 60  $\mu\text{L}$  de lisozima 10 mg/mL;
  - as amostras foram incubadas a  $37^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos para digestão da parede celular;
-

- após, foram centrifugadas a 15000 x g por 2 minutos e o sobrenadante foi removido;
- foram adicionados 600µL da solução *Nuclei Lysis* ao precipitado, sendo misturado delicadamente com pipeta;
- as amostras foram incubadas durante 5 minutos a 80°C e após esfriadas em temperatura ambiente;
- foram adicionados 3µL de *RNAse Solution*, misturados por inversão, com posterior incubação a 37°C durante 30 minutos;
- a seguir, foram adicionados 200µL da solução *Protein Precipitation* e as amostras sofreram agitação vigorosa em vórtex por 20 segundos;
- as amostras foram incubadas no gelo por 5 minutos e após centrifugadas a 15000 x g por 3 minutos;
- o sobrenadante contendo o DNA foi transferido para um novo tubo, contendo 600 µL de isopropanol a temperatura ambiente e misturados por inversão;
- as amostras foram centrifugadas a 15000 xg por 2 minutos e o sobrenadante foi cuidadosamente decantado, sendo o tubo escoado em papel absorvente limpo;

- foram adicionados 600 µL de etanol 70% em temperatura ambiente e os tubos foram invertidos várias vezes para lavar o precipitado de DNA;
- foi realizada nova centrifugação a 15000 x g por 2 minutos e aspirado o etanol;
- os microtubos foram drenados em papel absorvente limpo e deixados secar ao ar durante 10-15 minutos; posteriormente, foram adicionados 100 µL de *DNA Solução Reidratante*, sendo o DNA reidratado pela incubação a 65°C, por 1h. O DNA extraído foi armazenado a -20°C.

#### 4.7.1 Reação em cadeia da polimerase (PCR) do gene ATR

As amplificações por PCR com oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) ATR (proteína transportadora de glutamina) foram realizadas num volume final de 25 µl contendo: 1 µl de DNA; 0,4 mM de dNTPs; 2 µM do *primer* ATR *forward* (5'- GCATTCTCTCAGCTTTGTTA – 3'); 2 µM do *primer* ATR *reverse* (5'- AAGAAATCTCTTGTGCGGAT -3'); 1,5 mM de MgCl<sub>2</sub>; tampão 1x (200 mM Tris-HCl, pH 9,0, 50 mM KCl); 0,5 U de *Taq* DNA polimerase (Invitrogen) e água Milli-Q estéril até completar o volume final. As reações foram incubadas no termociclador *DNA Thermal Cycler – MJ Research* modelo PTC 100, conforme o programa a seguir:

---

- desnaturação inicial por um período de 5 minutos a 94°C;
- trinta ciclos de incubações a 94°C por 1 minuto, 55°C por 45 segundos e 72°C por 1 minuto; um período final de extensão a 72°C por 10 minutos.

O produto de amplificação do PCR é um fragmento que possui um tamanho de 779 pb (pares de base).

A escolha do gene ATR foi realizada por ser este gene muito estudado nesta espécie, sendo além disso um gene essencial, o que significa que todas as células desta espécie, para serem viáveis, necessitam possuí-lo. Outra característica determinante para esta escolha é o desenho de seus primers para amplificação, que se mostrou extremamente específico para a espécie *S. agalactiae*.

#### 4.7.2 Eletroforese horizontal dos produtos da PCR em gel de agarose

A eletroforese do DNA foi realizada em gel de agarose 1% em TBE 0,5x (Tris-HCl 44,5mM; ácido bórico 44,5mM; EDTA 1mM). A amostra de DNA foi

---

adicionada de tampão de amostra (azul de bromofenol 0,25%, glicerol 30%, EDTA 1mM), e aplicada no gel contendo 0,5 µg/ml de brometo de etídeo. O gel foi submetido a uma voltagem de 80V em tampão TBE 0,5x, sendo aplicados no gel 5 µL do produto de PCR de cada amostra. O DNA foi visualizado através de iluminação ultra-violeta a 512nm e fotografado em máquina digital. (figura 3).

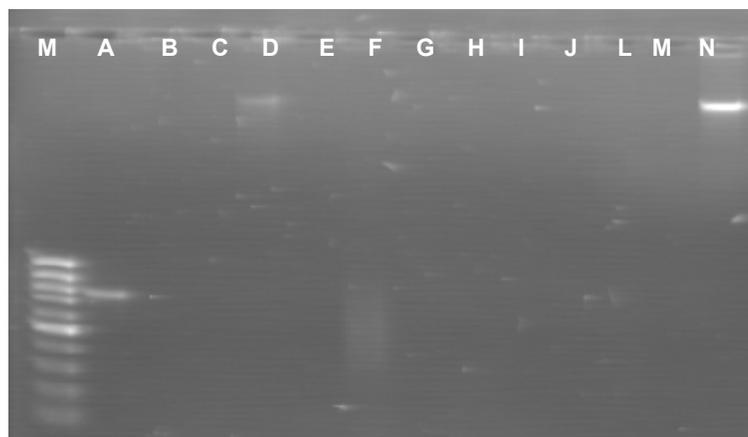
Os amplicons do gene ATR gerados pela PCR que possuíam um tamanho de 779 pb, foram considerados positivos para a presença do EGB na amostra. (figura 4).

#### 4.8 Análise Estatística

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e os categóricos por frequência e percentual. Para avaliar a associação entre os fatores estudados e a ocorrência de positividade ao EGB foi utilizada a razão de prevalência com seu respectivo intervalo de confiança de 95%. A significância dos achados foi determinada pelo teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando necessário. O nível de significância adotado foi de  $\alpha=0,05$ . Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 12.0.

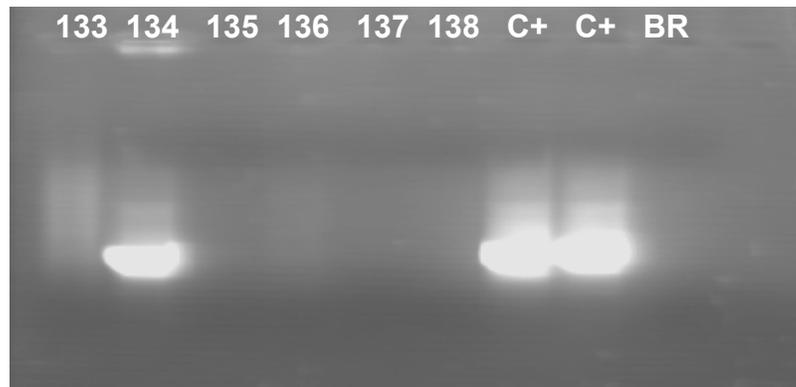
O estudo foi submetido à análise do Comitê de Ética do HSL-PUCRS.

---



**Figura 3** - Gel de agarose 1% corado com brometo de etídeo representativo de 3 experimentos independentes mostrando a especificidade dos primers para amplificação do gene de ATR de *Streptococcus agalactiae*.

A- *Streptococcus agalactiae*, B- *Staphylococcus aureus*, C- *Acinetobacter* sp., D- *Burkholderia cepacia*, E- *Staphylococcus epidermidis*, F- *Serratia* sp., G- *Salmonella* sp., H- *Proteus mirabilis*, I- *Citrobacter* sp., J- *Morganella morganii*, L. *Klebsiella pneumoniae*, M- *Escherichia coli* e N. *Pseudomonas aeruginosa*



**Figura 4** - Gel de agarose 1% corado com brometo de etídeo representativo de 3 experimentos independentes mostrando o resultado do PCR para o gene ATR de *Streptococcus agalactiae* das amostras de “swab” vagino-anal. O n° na origem do gel corresponde ao n° de lista dos pacientes. Em todas as figuras M é o marcador de peso molecular e C+ é o controle positivo mostrando uma banda amplificada específica de *S. agalactiae* de 779 pb. BR corresponde ao controle branco (negativo)

## **REFERÊNCIAS**

## 5 REFERÊNCIAS

1. Feigin R, Cherry J. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 1998.
  2. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B Streptococcal Disease in the Era of Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342(1):15-20.
  3. McCracken GH Jr. Group B streptococci: the new chalange in neonatal infections. *J Pediatr* 1973;82:703-6.
  4. Baker CJ, Barret FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. *J Pediatr* 1973;82:724-9.
  5. MMWR-MorbMortalWklyRep. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Atlanta, GO: CDC; 1996. Report No.: 45.
  6. Bergeron MG, Ke D, Menard C, Francois FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid Detection of Group B Streptococci in Pregnant Women at Delivery. *N Engl J Med* 2000;343(3):175-179.
  7. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR CDC Surveill Summ* 1992;41(SS-6):25-32.
  8. Jackson LA, Hildson R, Farley MM, al. e. Risck factors for group B streptococcal disease in adults. *Ann Intern Med* 1995(123):415-20.
  9. Decreasing incidence of perinatal group B streptococcal disease - United States, 1993 - 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46:473-7.
  10. Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO. Prevalência da Colonização Vaginal e Anorretal por Estreptococo do Grupo B em Gestantes do Terceiro Trimestre. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2004;26(7):543-549.
-

11. Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-9.
  12. Schrag SJ, Whitney CG, Schuchat A. Neonatal Group B Streptococcal Disease: How Infection Control Teams Can Contribute to Prevention Efforts. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:473-483.
  13. Mohle-Boetani JC, Schuchat A, Plikaytis BD, Smith JD, Broome CV. Comparison of prevention strategies for neonatal group B streptococcal infection: a population-based economic approach. *JAMA* 1993;270:1442-1448.
  14. Mohle-Boetani JC, Lieu TA, Ray T, Escobar G. Preventing Neonatal Group B Streptococcal Disease: Cost-effectiveness in a Health Maintenance Organization and the Impact of Delayed Hospital Discharge for Newborns Who Received Intrapartum Antibiotics. *Pediatrics* 1999;103:703-710.
  15. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised Guidelines for Prevention of Early-onset Group B Streptococcal (GBS) Infection. *Pediatrics* 1997;99(3):489-496.
  16. Committee on Obstetric Practice. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. ACOG committee opinion. Washington, DC.:American College of Obstetricians and Gynecologists 1996.
  17. Rouse DJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Cutter GR, Mennemeyer ST, Fargason CAJ. Strategies for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal sepsis: a decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994;83:483-94.
  18. Main EK, Slagle T. Prevention of early-onset invasive neonatal group B streptococcal disease in private hospital setting: The superiority of culture-based protocols. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1344-54.
  19. Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips III JB, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1204-10.
  20. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, et al. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. *Pediatrics* 2000;105(1):21-26.
-

21. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A Population-Based Comparison of Strategies to Prevent Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Neonates. *N Engl J Med* 2002;347(4):233-239.
  22. Towers C, Briggs G. Antepartum use of antibiotics and early-onset neonatal sepsis: the next 4 years. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):495-500.
  23. Schuchat A. Impact of intrapartum chemoprophylaxis on neonatal sepsis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(12):1087-1088.
  24. Joseph TA, Pyati SP, Jacobs N. Neonatal early-onset escherichia coli disease: the effect of intrapartum ampicillin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(1):35-40.
  25. Edwards RK, Clark P, Sstrom CL, Duff P. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis 1: Relative effects of recommended antibiotics on gram-negative pathogens. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):534-539.
  26. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid Tests for Group B Streptococcus Colonization in Laboring Women: A Systematic Review. 2005-1114. *Pediatrics* 2006;117(4):1055-1066.
  27. Maione D, Margarit I, Rinaudo CD, Masignani V, Mora M, Scarselli M, et al. Identification of a Universal Group B Streptococcus Vaccine by Multiple Genome Screen. *Science* 2005;309(5731):148-150.
  28. Reisner DP, Haas MJ, Zingheim RW, Williams MA, Luthy DA. Performance of a group B streptococcal prophylaxis protocol combining high-risk treatment and low-risk screening. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1335-43.
  29. Hafner E, Sterniste W, Rosen A. Group B Streptococci during pregnancy: a comparison of two screening and treatment protocols. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:677-81.
  30. Ancona RJ, Ferrieri P, Williams PP. Maternal factors that enhance the acquisition of group B streptococci by newborns infants. *J Med Microbiol* 1980;13:273-80.
  31. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672-7.
-

32. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemoter* 1985;35:267-80.
  33. Law MR, Palomaki G, Alfirevic Z, Gilbert R, Heath P, McCartney C, et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. *Journal of Medical Screening* 2005;12(2):60-68(9).
  34. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-Onset Group B Streptococcal Disease in the Era of Maternal Screening. *Pediatrics* 2005;115(5):1240-1246.
  35. Kadanali A, Altoparlak U, Kadanali S. Maternal carriage and neonatal colonisation of group B streptococcus in eastern Turkey: prevalence, risk factors and antimicrobial resistance. *International Journal of Clinical Practice* 2005;59(4):437-440.
  36. Backer CJ, Edwards MS. Group B Streptococcal Infections. In: Remington J, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1995. p. 980-1054.
  37. Schuchat A, Deaver-Robinson K, Plikaytis BD, Zangwill KM, Mohle-Boetani J, Wenger JD, et al. Multistate case-control study of maternal risk factors for neonatal group B streptococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:623-629.
  38. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-Onset Neonatal Sepsis in the Era of Group B Streptococcal Prevention. *Pediatrics* 2001;108(5):1094-1098.
  39. Anthony BF, Okada DM. The emergence of group B streptococci in infections of the newborn infant. *Annu Rev Med* 1977;28:355-369.
  40. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD, Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-Onset Group B Streptococcal Infection After a Combined Maternal and Neonatal Group B Streptococcal Chemoprophylaxis Strategy. *Pediatrics* 2003;111(3):541-547.
  41. Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gottof SP, et al. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease, I: epidemiologic rationale. *J Infect Dis* 1983;148:795-801.
-

42. Regan JÁ, Klenaboff MA, Nugent RP. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:604-610.
  43. Dillon HC, Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *J Pediatr* 1987;110:31-36.
  44. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 1993;149:1659-1665.
  45. Dillon HC Jr, Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *J Infect Dis* 1982;145:794-799.
  46. Badri MS, Zawaneh S, Cruz AC. Rectal colonization with group B streptococcus: relation to vaginal colonization of pregnant women. *J Infect Dis* 1977;135:308-312.
  47. Baker CJ, Goroff DK, Alpert S. Vaginal colonization with group B streptococcus: a study of college women. *J Infect Dis* 1977;135:392-397.
  48. Ferrieri P, Blair LL. Pharyngeal carriage of group B streptococci: detection by three methods. *J Clin Microbiol* 1977;6:136-139.
  49. Boyer KM, Gadzala CAL, Kelly PD, Burd LI, Gottof SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis* 1983;148:810-816.
  50. Tuppurainen N, Hallman M. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: intrapartum detection and chemoprophylaxis of heavily colonized parturients. *Obstet Gynecol* 1989;73:583-587.
  51. Morales WJ, Lim D, Walsh AF. Prevention of neonatal group B streptococcal sepsis by the use of a rapid screening test and selective intrapartum chemoprophylaxis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:979-983.
  52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Group B streptococcal infections in pregnancy: ACOG's recommendations. Newsletter: American College of Obstetricians and Gynecologists; 1993.
  53. Guidelines for prevention of group B streptococcal infection by chemoprophylaxis: American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborns; 1992 1992.
  54. Schuchat A. Group B streptococcus. *Lancet* 1999;353:51-56.
-

- 
55. Robinns JB, Schneerson R, Vann WF, Bryla DA, Fattom A. Prevention of systemic infections caused by group streptococcus and staphylococcus aureus by multivalent polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Ann NY Acad Sci* 1995;754:68-82.
  56. Baker CJ, Paoletti LC, Wessels MR, Guttormsen HK, Rench MA, Hickmann ME. Safety and immunogenicity of capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccines for group B streptococcal types Ia and Ib. *J Infect Dis* 1999;179:142-150.
  57. Adoption of hospital policies for prevention of perinatal group B streptococcal disease - United States: Centers for Disease Control and Prevention; 1997.
  58. Lieu TA, Mohle-Boetani JC, Ray T, Ackerson LM, Walton DL. Neonatal Group B Streptococcal Infection in a Managed Care Population. *Obstet Gynecol* 1998;92:21-27.
  59. Davis RL, Hasselquist MB, Zerr DM, Schuchat A. Introduction of the new CDC group B streptococcal prevention guideline at a large West Coast health maintenance organization. Presented at the Pediatric Academic Societies Conference, San Francisco, CA. *Pediatrics* 1999;103(4 Suppl):918.
  60. Baker CJ. Summary of the Workshop on Perinatal Infections Due to Group B Streptococcus. *J Infect Dis* 1977;136:137-52.
  61. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of Group B streptococcus: longitudinal observation during pregnancy. *J Infect Dis* 1978;137:524-30.
  62. Ke D, Menard C, Picard FJ, Boissinot M, Ouellette M, Roy PH. Development of conventional and real-time PCR assays for the rapid detection of group B streptococci. *Clin Chem* 2000;46:324-31.
  63. Haberland CA, Benitz WE, Sanders GD, Pietzsch JB, Yamada S, Nguyen L, et al. Perinatal Screening for Group B Streptococci: Cost-Benefit Analysis of Rapid Polymerase Chain Reaction. *Pediatrics* 2002;110(3):471-480.
  64. Ross MG, Hobel CJ, Murad SN. Normal Labor, delivery, and the puerperium. 2nd ed ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1986.
-

- 
65. Locksmith GJ, Clark P, Duff P. Maternal and Neonatal infections rates with three different protocols for prevention of group B streptococcal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:416-22.
  66. Benchetrit LC, Francalanza SEL, Peregrino H, Camelo AA, Sanches LA. Carriage of streptococcus agalactiae in women and neonates and distribution of serological types: a study in Brazil. *J.Clin.Microbiol* 1982;15:787-790.
  67. Sklovsky E, Bertschinger B, Barcelos SH, Prociaini RS. Colonização materna e do recém-nascido por estreptococco do grupo B de Lancefield. *J.Ped.* 1982;52 (6):387-388.
  68. Junior AS, Benchetrit LC, Smânia EFA, Fracalanza SEL. Isolamento de estreptococos do grupo B de gestantes e neonatos em Florianópolis (SC). *Rev Bras Anal Clin* 1986;18(4):103-108.
  69. Baker CJ, Barret FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *J Pediatr* 1973;83:919-925.
  70. Mocelin CO, Carvalho DAF, Brites C, Christofolli D, Mocelin AO. Isolamento de streptococcus agalactie de gestantes na região de Londrina-PR. *Rev. Bras.Ginec.Obstet* 1995;17:915-918.
  71. Vaciloto E, Richtmann R, Costa HPF, Kusano EJU, Almeida MFB. A Survey of the Incidence of Neonatal Sepsis by Group B Streptococcus During a Decade in a Brazilian Maternity Hospital. *Braz J Infect Dis* 2002;6(2):55-62.
  72. Oliveira AIF, Jácomo AJD, Filho LC, Cordeiro D, Carvalho NN. Colonização em Gestantes por Estreptococo do Grupo B. *J Ped* 1985;58 (6):381- 382.
  73. Ferman BG, Carvalho PR, Rocha MLF, Beltrame LMR. Prevalência de "Streptococcus agalactiae" em flora vaginal durante o último trimestre de gravidez. *J Ped* 1984;57(3):253-257.
  74. Miura E, Martin MC. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. *Ver.Inst.Med. Trop. S. Paulo* 2001;43(5):243-246.
  75. Silva ER. Relação entre hiper-reatividade brônquica e sibilância em escolares de Uruguaiana, Rio Grande do Sul. [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do RGS; 2006.
-

76. Sun Y, Kong F, Zhao Z, Gilbert G. Comparison of a 3-set genotyping system with multilocus sequence typing for *Streptococcus agalactiae* (Group B Streptococcus). J Clin Microbiol 2005;43(9):4704-7.
-

---

## **CAPÍTULO III - (ARTIGO)**

---

## INTRODUÇÃO

O estreptococo do grupo B (EGB) é um dos principais patógenos causadores de sepse neonatal precoce nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.<sup>1</sup> Em maio de 1996 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), nos Estados Unidos, o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetria (ACOG) e a Academia Americana de Pediatria (AAP), recomendaram o uso de antibiótico profilático intraparto nas gestantes em risco de transmitir o EGB aos seus recém-nascidos, sendo estas recomendações revisadas e atualizadas a partir de 2002.<sup>2,3,4</sup>

Significativos esforços estão sendo feitos para o desenvolvimento de estratégias capazes de minimizar os riscos da transmissão vertical do EGB durante a gestação e o parto, e desta forma, diminuir a ocorrência da sepse neonatal precoce, definida como doença infecciosa invasiva que acomete o recém-nascido na primeira semana de vida (80% dos casos). Vinte por cento dos casos de sepse por EGB são de início tardio (após a primeira semana de vida) e, provavelmente relacionam-se com infecção nosocomial ou adquirida na comunidade.<sup>1,5,6</sup> A doença invasiva neonatal ocasionada pelo EGB apresenta-se clinicamente como sepse, meningite ou pneumonia.<sup>1,5,7</sup> Frequentemente expressa-se através de sepse fulminante, choque e falência respiratória, levando à morte em poucas horas, mesmo com a instituição de uma apropriada terapêutica de suporte e antibióticos.<sup>8</sup> Nas formas menos severas o

quadro pode ser confundido com insuficiência respiratória causada por imaturidade pulmonar.<sup>8,9</sup>

A colonização pelo EGB varia em função da raça, localização geográfica e nível sócio-econômico, mas, geralmente, é similar entre grávidas e não grávidas, com uma taxa ao redor de 10% a 30%.<sup>10,11</sup> O reservatório natural parece ser o trato gastrintestinal, com posterior localização secundária no trato genital. Embora a taxa de transmissão vertical seja de aproximadamente 75%, somente 1% a 2% destes recém-nascidos irão desenvolver sepse.<sup>12,13</sup> A incidência de sepse neonatal precoce nos EUA permaneceu estável de 1999 a 2001, ficando em 0,47 casos por 1000 nascidos vivos,<sup>14</sup> declinando em 2004 para 0,34 casos por 1000 nascidos vivos.<sup>14,15</sup> Recém-nascidos de gestantes colonizadas pelo EGB tem 29 vezes mais chance de desenvolver sepse neonatal precoce quando comparados com recém-nascidos de gestantes com cultura negativa.<sup>16,17,18</sup> A administração de antibióticos intraparto nas gestantes colonizadas pelo EGB reduz em 30 vezes o risco de infecção do recém-nascido.<sup>19</sup>

As novas recomendações publicadas pelo CDC, ACOG e AAP, nos Estados Unidos da América em 2002, indicam a necessidade de culturas retovaginais em todas as gestantes entre a 35<sup>a</sup> e a 37<sup>a</sup> semana de gestação, com a finalidade de detectar seu *status* quanto à colonização do trato genital pelo EGB.<sup>2,20</sup> Desta forma, os laboratórios de microbiologia assumem um papel central na avaliação de prováveis candidatas ao uso de antibióticoterapia

---

intraparto, bem como, através dos testes de sensibilidade, determinarem o tipo de antibiótico que será utilizado alternativamente à penicilina, caso necessário. Portanto, passa a ser de suma importância o acesso a serviços laboratoriais com capacidade para processar acurada e rapidamente os testes de pesquisa do EGB em gestantes. Um avanço na realização destes testes pode ser alcançado através dos exames baseados na reação de cadeia da polimerase (PCR).<sup>21,22</sup> Estes exames possuem uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100%, podendo, em determinadas situações, ser realizados em tempo real, com resultados liberados em até 45 minutos. Resultados promissores foram recentemente encontrados com a utilização do DNA amplificado.<sup>23,24,25</sup>

A estratégia baseada nos fatores de risco no momento do parto – gestação com menos de 37 semanas, ruptura das membranas igual ou maior do que 18 horas, temperatura acima de 38°C – atualmente só é aceita se a gestante não tiver sido pesquisada ativamente através de exames culturais do ânus e da vagina, desconhecendo-se portanto o seu *status* quanto à colonização pelo EGB.<sup>14,26</sup> A antibióticoterapia profilática intraparto deverá ser usada nestes casos, bem como, naquelas pacientes que em sua história obstétrica relatem a ocorrência de infecção neonatal anterior e/ou bacteriúria pelo EGB na atual gestação.<sup>14,26,27</sup>

O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência da colonização materna pelo estreptococo do grupo B nas gestantes atendidas no ambulatório do

---

Serviço de Saúde da Mulher, da Secretaria Municipal de Saúde em Uruguaiana (RS), medir a frequência de exposições e relatar a estimativa de risco através da razão de prevalência.

---

## MATERIAL E MÉTODOS

A amostra estudada foi selecionada em um delineamento tipo transversal contemporâneo na cidade de Uruguaiana, Rio Grande do Sul, na fronteira oeste do Estado, que conta com 134.928 habitantes segundo estimativa do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística para o ano de 2005. Pacientes atendidas no ambulatório do Serviço de Saúde da mulher no período de janeiro de 2005 até maio de 2006 foram incluídas no estudo, de maneira aleatória conforme a ordem de chegada. As gestantes deveriam satisfazer os critérios de inclusão: gestantes a partir da 35<sup>a</sup> semana de gestação, sem uso de antibióticoterapia, não submetidas a exame ginecológico a menos de 24 horas da coleta e concordar em submeter-se ao exame. Após explicação detalhada da finalidade e forma de coleta, assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, foi realizada a coleta.

A coleta do material foi realizada através de “swab” estéril combinado vaginal e anal. Um único “swab” foi primeiramente introduzido na vagina e após no ânus. O protocolo de coleta baseou-se nas orientações do “*Center for Disease Control and Prevention*” (CDC).<sup>2,20</sup> Juntamente com a coleta de material para análise, e assinatura do termo de consentimento pós-informação, foi preenchido um formulário com identificação da gestante, dados do pré-natal, antecedentes obstétricos, história prévia de infecção perinatal e eventuais fatores de risco obstétrico.

---

Fatores pesquisados como potencialmente associados à colonização pelo EGB foram: idade, escolaridade, idade gestacional, paridade, ocorrência de aborto prévio, número de consultas pré-natais, exames laboratoriais de rotina, presença de alguns dos fatores de risco clássicos, como: antecedentes de recém-nascido com sepse causada pelo EGB, febre igual ou acima de 38°C no momento do parto, ruptura das membranas igual ou acima a 18 horas e prematuridade (IG menor ou igual a 37 semanas). As características da população estudada encontram-se sumarizados na tabela 1.

Os espécimes foram testados por PCR inicialmente no Centro de Biologia Genômica e Molecular da PUCRS e, posteriormente, sob responsabilidade do mesmo pesquisador, no Centro de Pesquisas, Serviço de Patologia Clínica do HCPA da UFRGS em até 72 horas após a coleta, conforme a técnica descrita pelo Multi Locus Sequence Typing (MLST) para identificação do gene ATR do *streptococcus agalactiae*.

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Os dados quantitativos foram descritos por média e desvio padrão e os categóricos por frequência e percentual. Para avaliar a associação entre os fatores estudados e a ocorrência de positividade ao EGB foi utilizada a razão de

---

---

prevalência com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. A significância dos achados foi determinada pelo teste de qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando necessário. O nível de significância adotado foi de  $\alpha=0,05$ . Os dados foram analisados utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 12.0.

A pesquisa foi submetida à análise do Comitê de Ética em Pesquisa do HSL-PUCRS.

## **RESULTADOS**

Foi estudada uma amostra de 121 gestantes no terceiro trimestre de gestação, atendidas no ambulatório do Serviço de Saúde da Mulher, na cidade de Uruguaiana (RS). A prevalência da colonização pelo EGB foi de 23,1% (IC95% 16,0 – 31,7).

A idade média das pacientes estudadas foi de 26 anos (mínima 14 anos – máxima 56 anos). A escolaridade foi estratificada em fundamental, média e superior com 94 (77,7%), 26 (21,5%) e 1 (0,8%) respectivamente. A idade gestacional média no momento da coleta do exame foi de 37 semanas. Trinta e três (27,3%) gestantes eram gesta I, 45 (37,2%) eram gesta II a III e 43 (35,2%) eram gesta IV ou mais. 31 (25,6%) eram Para I e 53 (43,9%) Para II ou mais. 18 (14,9%) gestantes apresentaram história de um episódio de aborto e 9

---

---

(7,4%) dois ou mais. O número de consultas pré-natais foi estratificado em até 4 consultas e 5 ou mais consultas, com 56 gestantes (46,3%) no primeiro grupo e 65 (53,7%) no segundo grupo, respectivamente. A rotina de exames laboratoriais preconizados pelo sistema de atendimento às gestantes no Estado do Rio Grande do Sul foi seguido por 104 (86%) gestantes, o relato de bacteriúria pelo EGB não constou em nenhum resultado do exame de urina. Vinte e nove gestantes (24%) tinham ecografia obstétrica realizada no momento da coleta do exame vaginal e anal para detecção do EGB.

Vinte e oito (23,1%) das 121 gestantes testadas apresentaram o exame de PCR positivo para o EGB. Noventa e nove gestantes (81,8%) tiveram seus prontuários analisados para identificação de algum fator de risco no momento do parto. Seis prontuários (6%) não continham dados relativos ao tipo de parto e sexo do recém-nascido. (tabela 2). Noventa e seis gestantes (97%) deste grupo não apresentaram nenhum fator de risco identificável e apenas 3 (3%) tinham relato de ruptura das membranas com tempo superior a 18 horas, o que é considerado como um fator de risco que recomenda o uso de profilaxia caso a gestante não tenha sido pesquisada ativamente para a colonização genital pelo EGB. (tabela 1)

---

**Tabela 1 - Características da população estudada (n=121)**

| <b>Características da população</b> | <b>Medida descritiva</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|
| Idade em anos - média ( DP)         | 26 (7,9)                 |
| Escolaridade n° (%)                 |                          |
| Fundamental                         | 94(77,7)                 |
| Média                               | 26(21,5)                 |
| Superior                            | 1 (0,8)                  |
| IG em semanas; média ( DP)          | 36,9 (1,6)               |
| Gesta n° (%)                        |                          |
| Gesta I                             | 33 (27,3)                |
| II a III                            | 45 (37,2)                |
| IV ou mais                          | 43 (35,2)                |
| Paridade n° (%)                     |                          |
| Para zero                           | 37 (30,5)                |
| Para I                              | 31 (25,6)                |
| Para II ou mais                     | 53 (43,9)                |
| Abortos n° (%)                      |                          |
| 01                                  | 18 (14,9)                |
| 02 ou mais                          | 9 (7,4)                  |
| Consultas de pré-natal n° (%)       |                          |
| 1 a 04                              | 56 (46,3)                |
| 05 ou mais                          | 65 (53,7)                |
| Exames laboratoriais n° (%)         |                          |
| Sim                                 | 104 (86,0)               |
| Não                                 | 17 (14,0)                |
| Ecografia n° (%)                    |                          |
| Sim                                 | 29 (24,0)                |
| Não                                 | 92 (76,0)                |
| Colonização pelo EGB n° (%)         |                          |
| Sim                                 | 28 (23,1)                |
| Não                                 | 93 (76,9)                |
| Fatores de risco * n° (%)           |                          |
| Presentes                           | 3 (3,0)                  |
| Ausentes                            | 96 (97,0)                |

\*n=99

Os médicos obstetras, embora conhecendo as recomendações do CDC, AAP e ACOG, e mesmo tendo acesso ao status da gestante quanto a colonização pelo EGB, relatado no cartão da gestante do Ministério da Saúde, não ofereceram profilaxia intraparto a nenhuma das pacientes desta amostra.

O percentual de partos vaginais foi de 71,0% e o de partos cesáreos foi de 29,0%, o peso médio dos recém-nascidos foi de 3,303g (Mínimo: 2,155g e Máximo: 4,500g), 59,0% eram do sexo masculino e 41,0% do sexo feminino. A ocorrência de óbitos nesta série foi de 5% ou seja, 5 recém-nascidos. , Em um caso o óbito teve correlação com sepse neonatal precoce e o teste da mãe bem como os culturais do RN para EGB foram negativos. (Tabela 2). Ocorreram dois óbitos entre os filhos das gestantes colonizadas pelo EGB: uma morte fetal entre a 36<sup>a</sup> e 37<sup>a</sup> semana de gestação e uma morte no 15<sup>o</sup> dia de vida de um recém-nascido que não apresentou complicação no momento do parto.

---

**Tabela 2** - Tipo de parto, sexo e ocorrência de óbito nos RN, n=93

| Variáveis     | n° | %    |
|---------------|----|------|
| Tipo de Parto |    |      |
| Vaginal       | 66 | 71,0 |
| Cesário       | 27 | 29,0 |
| Sem dados     | 6  | -    |
| Sexo          |    |      |
| Masculino     | 55 | 59,0 |
| Feminino      | 38 | 41,0 |
| Sem dados     | 6  | -    |
| Óbito         | 5  | 5,0  |

Não houve associação significativa entre colonização por *S. agalactiae* e idade, escolaridade, número de gestações, paridade, número de consultas no pré-natal, realização dos exames laboratoriais de rotina, realização de ecografia obstétrica ou presença de algum dos fatores de risco no momento do parto ( $p>0,05$ ). A ocorrência de aborto prévio, nesta amostra, mostrou ser um fator de risco a ser considerado com relação à colonização materna pelo EGB ( $p=0,05$ ). (Tabela 3).

**Tabela 3** - Prevalência de colonização vaginal/anal por EGB em gestantes e sua associação com as variáveis em estudo (n=121)

| Variáveis em estudo           | n   | n° | %    | RP (IC 95%)        | P     |
|-------------------------------|-----|----|------|--------------------|-------|
| <b>Idade (anos)</b>           |     |    |      |                    |       |
| 14 a 27                       | 79  | 17 | 21,5 | 0,82 (0,42 – 1,59) | 0,561 |
| 28 ou mais                    | 42  | 11 | 26,2 |                    |       |
| <b>Escolaridade</b>           |     |    |      |                    |       |
| Fundamental                   | 94  | 19 | 20,2 | 0,61 (0,31 – 1,18) | 0,154 |
| Média/Superior                | 27  | 9  | 33,3 |                    |       |
| <b>Gesta</b>                  |     |    |      |                    |       |
| 1 a 4                         | 97  | 19 | 19,6 | 0,52 (0,27 – 1,01) | 0,062 |
| 5 ou mais                     | 24  | 9  | 37,5 |                    |       |
| <b>Aborto</b>                 |     |    |      |                    |       |
| 1 ou mais                     | 27  | 10 | 37,0 | 1,93 (1,02 – 3,68) | 0,052 |
| zero                          | 94  | 18 | 19,2 |                    |       |
| <b>Paridade</b>               |     |    |      |                    |       |
| 0 a 1                         | 68  | 16 | 23,5 | 1,04 (0,54 – 2,00) | 0,908 |
| 2 ou mais                     | 53  | 12 | 22,6 |                    |       |
| <b>Consultas de pré-natal</b> |     |    |      |                    |       |
| 1 a 4                         | 56  | 14 | 25,0 | 1,16 (0,61 – 2,22) | 0,652 |
| 5 ou mais                     | 65  | 14 | 21,5 |                    |       |
| <b>Exame laboratoriais</b>    |     |    |      |                    |       |
| Não                           | 17  | 3  | 17,6 | 0,73 (0,25 – 2,17) | 0,759 |
| Sim                           | 104 | 25 | 24,0 |                    |       |
| <b>Ecografia</b>              |     |    |      |                    |       |
| Não                           | 92  | 24 | 26,1 | 1,89 (0,71 – 5,00) | 0,171 |
| Sim                           | 29  | 4  | 13,8 |                    |       |
| <b>Fatores de Risco*</b>      |     |    |      |                    |       |
| Presentes                     | 3   | 1  | 33,3 | 1,45 (0,28 – 7,51) | 0,551 |
| Ausentes                      | 96  | 22 | 23,0 |                    |       |

\*n=99    RP = Razão de Prevalência    IC = Intervalo de Confiança

## DISCUSSÃO

A frequência de colonização por EGB durante a gravidez é variável, estando provavelmente relacionada com diferenças socioculturais, geográficas e com as metodologias bacteriológicas empregadas, entre outras. Aproximadamente 15% a 40% das mulheres são portadoras do EGB na vagina e/ou reto.<sup>12,23</sup> Em pequenos estudos realizados no Brasil a taxa de prevalência variou entre 15% a 25%.<sup>28,29,30,31</sup> Em estudos realizados na Turquia, a taxa de prevalência detectada foi de 8%, nos Estados Unidos entre 18,6 e 21,1% e no Chile, de 19,9%.<sup>32</sup> Nosso estudo mostrou uma taxa de prevalência de 23,1% (IC95% 16,0 – 31,7).

Nesta série não encontramos associação entre as variáveis idade, escolaridade, idade gestacional, paridade, número de consultas pré-natais, exames laboratoriais de rotina, presença dos fatores de risco clássicos como: antecedentes de recém-nascido com sepse causada pelo EGB, febre igual ou acima de 38°C no momento do parto, ruptura das membranas igual ou acima a 18 horas, prematuridade (IG menor ou igual a 37 semanas) com a colonização materna pelo EGB. Os dados são consistentes com as últimas constatações do CDC e que motivaram a recomendação de realização universal de culturais em todas as gestantes, entre a 35<sup>a</sup> e 37<sup>a</sup> semana, nos EUA desde 2002.<sup>2</sup> Das variáveis estudadas a ocorrência de aborto prévio, apresentou um  $p=0,05$ . (ver tabela 3).

Considerando que a decisão de usar a profilaxia intraparto fosse tomada apenas avaliando a presença ou não dos fatores de risco, 3 (3,0%) gestantes receberiam a intervenção, sendo que apenas uma estava colonizada pelo EGB. (ver Tabela 3). Um número relevante de gestantes colonizadas (95,6%) não mostraram qualquer fator de risco detectável no momento do parto, e portanto, não seriam selecionadas como candidatas a receber tratamento, o que torna mais relevante a utilização do protocolo baseado na cultura para proceder à quimioprofilaxia.

A falta de intervenção por parte dos obstetras, mesmo conhecendo o “status” da paciente quanto à colonização pelo EGB, pode significar a ausência de rotinas ou diretrizes de saúde pública que orientem estes profissionais a respeito de tão controverso tema. Consideramos este dado como um alerta no sentido de que as instituições médicas nacionais devam ser chamadas à responsabilidade de debater a questão com profundidade, determinando um protocolo de atendimento às gestantes portadoras do EGB e com risco de transmissão vertical aos recém-nascidos.

A ocorrência de dois óbitos no grupo de gestantes positivas para o EGB , embora, não tenha a comprovação da existência da bactéria nos recém-nascidos, deve servir de motivação para um estudo de coorte com poder suficiente para esclarecer a possível correlação entre aborto e a colonização pelo EGB.

---

O teste de identificação do EGB por PCR, mostrou-se ágil, economicamente viável e factível em locais distantes, o que o torna um poderoso instrumento na identificação rápida das gestantes candidatas à quimioprofilaxia intraparto. A sensibilidade e a especificidade do teste no mínimo são comparáveis ao exame cultural, sendo, porém, mais barato e podendo cobrir todas as localidades que contarem com uma agência dos correios, atingindo portanto, quase todos os recantos deste estado, mesmo aqueles desprovidos de suporte laboratorial adequado para a realização de exames culturais. O perfil do teste por PCR nos deixa vislumbrar a possibilidade de um grande estudo epidemiológico em nível estadual ou mesmo nacional com uma coorte de gestantes/recém-nascidos determinando a real prevalência do EGB no Brasil e sua relação com a sepse neonatal precoce.

---

## REFERÊNCIAS

1. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med*. 2000;342:15-20.
  2. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002;51(RR-11):1-22.
  3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion 2002 Dec:(279). Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol*. 2002;100:1405-12.
  4. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. *Pediatrics*. 1997; 99:489-96.
  5. Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics* 2005;115:1240-6.
  6. Law MR, Palomaki G, Alfirevic Z, Gilbert R, Heath P, McCartney C, et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. *J Med Screen*. 2005;12:59-68.
  7. Bisharat N, Jones N, Marchaim D, Block C, Harding RM, Yagupsky P, et al. Population structure of group B streptococcus from a low-incidence region for invasive neonatal disease. *Microbiology*. 2005;151:1875-81.
  8. Velaphi S, Siegel JD, Wendel GD Jr, Cushion N, Eid WM, Sanchez PJ. Early-onset group B streptococcal infection after a combined maternal and neonatal group B streptococcal chemoprophylaxis strategy. *Pediatrics*. 2003;111:541-7.
  9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decreasing incidence of perinatal Group B streptococcal disease--United States, 1993-1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:473-7.
-

10. Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ. Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observation during pregnancy. *J Infect Dis.* 1978;137:524-30.
  11. Boyer KM, Gadzala CAL, Kelly PD, Burd LI, Gottof SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. II. Predictive value of prenatal cultures. *J Infect Dis.* 1983;148:810-6.
  12. Backer CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington J, Klein JO, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 4<sup>th</sup>.ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p.980-1054.
  13. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-7):1-24.
  14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Diminishing racial disparities in early-onset neonatal group B streptococcal disease--United States, 2000-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:502-5.
  15. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med.* 2002;347:233-9.
  16. Boyer KM, Gotoff SP. Strategies for chemoprophylaxis of GBS early-onset infections. *Antibiot Chemoter.* 1985;35:267-80.
  17. Schuchat A, Oxtoby M, Cochi S, Sikes RK, Hightower A, Plikaytis B, et al. Population-based risk factors for neonatal group B streptococcal disease: results of a cohort study in metropolitan Atlanta. *J Infect Dis* 1990;162:672-7.
  18. Kim DD, Page SM, McKenna DS, Kim CM. Neonatal group B streptococcus sepsis after negative screen in a patient taking oral antibiotics. *Obstet Gynecol.* 2005;105:1259-61.
  19. Allen UD, Navas L, King SM. Effectiveness of intrapartum penicillin prophylaxis in preventing early-onset group B streptococcal infection: results of a meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 1993;149:1659-65.
  20. Morin CA, White K, Schuchat A, Danila RN, Lynfield R. Perinatal group B streptococcal disease prevention, Minnesota. *Emerg Infect Dis.* 2005;11:1467-9.
-

21. David FW, Kenneth EA. Optimizing the rapid and accurate detection of group B strep from antepartum cultures. *Infect Med.* 2005;22:133-7.
  22. Lauer P, Rinaudo CD, Soriani M, Margarit I, Maione D, Rosini R, et al. Genome analysis reveals Pili in group B streptococcus. *Science.* 2005;309:105-10.
  23. Bergeron MG, Ke D, Menard C, Francois FJ, Gagnon M, Bernier M, et al. Rapid detection of group B streptococci in pregnant women at delivery. *N Engl J Med.* 2000;343:175-9.
  24. Picard F J, Bergeron MG. Laboratory detection of group B streptococcus for prevention of perinatal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23:665-71.
  25. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid tests for group B streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics.* 2006;117:1055-66.
  26. Fay DL, Wenninger CJ, Khandelwal M, Harmanli OH, Schrag SJ, Schuchat A, et al. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med.* 2002;347:1798-9.
  27. Schimmel MS, Samueloff A, Eidelman AL. Prevention of neonatal group B streptococcal infections: is there a rational prevention strategy? *Clin Perinatol.* 1998;25:687-97.
  28. Benchetrit LC, Fracalanza SEL, Peregrino H, Camelo AA, Sanches LA. Carriage of streptococcus agalactiae in women and neonates and distribution of serological types: a study in Brazil. *J Clin Microbiol.* 1982;15:787-90.
  29. Sklovsky E, Bertschinger B, Procianoy RS. Colonização materna e do recém-nascido por "streptococcus" do grupo B (SGB). *J Ped.(Rio J)* 1982;52:387-8.
  30. Smania Junior A, Benchetrit LC, Smania EFA, Fracalanza SEL. Isolamento de estreptococos do grupo B de gestantes e neonatos em Florianópolis (SC). *Rev Bras Anal Clin.* 1986;18:103-8.
  31. Mocelin CO, Carvalho DAF, Brites C, Christofolli D, Mocelin AO, Fracalanza SEL, et al. Isolamento de streptococcus agalactie de gestantes na região de Londrina-PR. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1995;17:915-8.
-

32. Borger IL, d'Oliveira REC, Castro ACD, Mondino SSB. Streptococcus agalactiae em gestantes: prevalência de colonização e avaliação da susceptibilidade aos antimicrobianos. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27:575-9.
-

---

# **CAPÍTULO IV**

---

## **CONCLUSÕES**

---

## **CONCLUSÕES**

1. A prevalência do EGB nesta amostra de gestantes no 3º trimestre de gestação foi de 23,1% (IC95% 16,0 – 31,7).
  2. Nesta amostra não encontramos associação entre a colonização materna pelo EGB e os fatores de risco obstétricos como: temperatura materna maior do que 38° C, ruptura das membranas há mais de 18 horas, gestação com 37 semanas ou menos, bacteriúria por estreptococo do grupo B durante a gestação, ocorrência prévia de recém-nascido com doença invasiva pelo estreptococo do grupo B.
  3. Os médicos obstetras do Hospital Santa Casa de Uruguaiana, não aderiram aos protocolos do CDC, ACOG e AAP, de oferecer quimioprofilaxia antibiótica intraparto para as gestantes portadoras do EGB ou com fatores de risco no momento do parto.
  4. Não houve associação entre as variáveis independentes: idade, escolaridade, idade gestacional, paridade, número de consultas
-

pré-natais, exames laboratoriais de rotina e a colonização pelo EGB. A ocorrência de aborto prévio, apresentou uma significância limítrofe ( $p=0,05$ ).

5. O teste de identificação do EGB por PCR mostrou-se economicamente viável e com possibilidade de cobrir localidades que não dispõem de suporte laboratorial com capacidade de realizar o exame para pesquisa ativa do EGB em gestantes.
-

**ANEXOS**

---

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**“Prevalência de gestantes colonizadas pelo Streptococo do grupo B”**

O Estreptococo do grupo B é uma bactéria que, quando presente na vagina ou no ânus de uma gestante, pode causar sérios riscos ao recém-nascido. Quando esta bactéria é descoberta, pode-se tratar a gestante com antibióticos e assim diminuir o risco para o recém-nascido.

Em alguns países já é feita de rotina a pesquisa do Estreptococo do grupo B nas gestantes, mas no Brasil ainda não foi estabelecida esta rotina. Estamos fazendo uma pesquisa para avaliar as gestantes que podem ser portadoras desta bactéria.

O procedimento será uma coleta de material da vagina e do ânus, o que pode trazer um pequeno desconforto passageiro, sem risco de nenhuma complicação. Se a bactéria for encontrada, será indicado o tratamento da paciente com vistas a proteção do recém-nascido.

\*\*\*\*\*

Eu, ..... concordo em submeter-me à pesquisa de Estreptococo do grupo B na vagina e no ânus.

Uruguaiana: ...../...../.....

Assinatura: .....

Pesquisador: Dr. José Luiz Saldanha da Silveira.....  
Telefone: 84062155

Testemunha:.....

**QUESTIONÁRIO**

## IDENTIFICAÇÃO

Nome:

Data de Nascimento:

Endereço:

Grau de instrução:

Fundamental Médio Superior 

Telefone:

**ETNIA**BRANCA NEGRA OUTRA 

## DADOS DA GESTAÇÃO ATUAL

DUM:

IG:

Ecografia:

Gesta:

Para:

Aborto:

## PRÉ-NATAL

No. de consultas:

Exames:

## MEDICAMENTOS EM USO:

COLETA VAGINAL/ANAL

Nº:

DATA:

Realizada por:

RESULTADO:

PACIENTE AVISADA EM:

POR:

RESULTADO RECEBIDO EM:

POR:

## DADOS DO PARTO

Fatores de Risco presentes?

-Antecedentes de recém-nascidos c/ sepse por GBS -Febre acima ou igual a 38°C no momento do parto -Ruptura das membranas acima ou igual a 18 horas -Prematuridade (IG menor ou igual a 37 semanas) 

Recém-nascido

-Follow-up 48 horas -Hemocultura -PCR

