

Doença Perinatal associada aos estreptococos do Grupo B: aspectos clínico-microbiológicos e prevenção

Perinatal Group B streptococcal disease: clinical-microbiological aspects and prevention

Didier Silveira Castellano Filho¹
Sandra Helena Cerrato Tibiriçá²
Cláudio Galuppo Diniz³

RESUMO

palavras-chave

Streptococcus agalactiae

Sepsis

Doenças do Recém-Nascido

Os cocos Gram-positivos *Streptococcus agalactiae* ou estreptococos do Grupo B de Lancefield (EGB) são bactérias que fazem parte da microbiota residente nas membranas mucosas de seres humanos, colonizando principalmente os tratos gastrintestinal e geniturinário. Sua importância é relacionada à contaminação vertical dos neonatos de parturientes colonizadas, que pode acontecer de forma ascendente ainda no útero ou durante o parto. Mundialmente, a prevalência da colonização pelos EGB nas gestantes varia de 3% a 41%. Entre as infecções neonatais associadas a estes microrganismos destacam-se, principalmente, a septicemia e a pneumonia e, em menor frequência, meningite, celulite, osteomielite e artrite séptica. Em 1996, foi publicado o primeiro guia preventivo da doença estreptocócica perinatal, estabelecendo as diretrizes e critérios para a prevenção da transmissão vertical

destes agentes. Em 2002, foi estabelecido o uso da profilaxia antimicrobiana intraparto e a investigação rotineira da colonização pelo *S. agalactiae* no final da gestação, através de cultura de material vaginal e retal em meio seletivo. Nos países que adotaram estas medidas profiláticas, registrou-se um decréscimo significativo na incidência da doença. No Brasil, a mortalidade neonatal é um grave problema de saúde pública e ainda não foram adotadas estratégias de prevenção e tratamento para reduzir a prevalência de infecção neonatal pelo EGB. Considerando o custo elevado e as graves conseqüências da doença estreptocócica perinatal, verifica-se a necessidade de elaboração de políticas de saúde, visando reduzir a transmissão vertical. Assim, percebe-se a necessidade de atualização literária, englobando aspectos microbiológicos e preventivos da doença estreptocócica perinatal, visando, sobretudo, a uma abordagem que facilite o entendimento e a aplicabilidade deste conhecimento dentro do cenário nacional.

ABSTRACT

Lancefield group B streptococci (GBS, or *Streptococcus agalactiae*) are Gram-positive bacterial components of the resident microbiota of human mucous membranes, mainly colonizing the gut and the urogenital tract. Vertical perinatal transmission of colonized women is known to occur as both, intrauterine infection or through contamination during labor. The worldwide prevalence of GBS-colonized pregnant women ranges from 3% to 41%. Neonatal infection may lead mainly to sepsis and pneumonia, with less frequent occurrences of meningitis, cellulitis, osteomyelitis and septic arthritis. The first guidelines for prevention of the vertical transmission of perinatal streptococcal disease were issued in 1996. Routine investigation of the *S. agalactiae* colonization status, through selective-medium culture of vaginal and rectal secretions at the term of pregnancy, and intrapartum antimicrobial prophylaxis, were established in 2002. A significant decrease in the incidence of perinatal infection was seen in the countries that adopted the prophylactic measures. Although neonatal mortality in Brazil is a serious public health issue, no preventive or treatment strategies targeting GBS-neonatal infection have been adopted. Due to the high costs and serious consequences of perinatal streptococcal disease, health policies aiming at reducing vertical transmission are clearly called for. In this regard, literary updates are needed, specially considering microbiology and prevention of GBS-neonatal infection, to give clearly understandable and applicable supportive arguments, in the national scenery.

keywords

Streptococcus agalactiae

Sepsis

Infant, Newborn, Diseases

1 Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira - Juiz de Fora, MG.

2 Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Morfologia - Juiz de Fora, MG.

3 Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia - Juiz de Fora, MG. E-mail: cgdiniz@gmail.com

CONSIDERAÇÕES SOBRE A SEPSE NEONATAL

De acordo com a 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID 10), o período neonatal começa no nascimento e termina após 28 dias de vida completos (LAURENTI; BUCHALLA, 1997). As causas mais comuns de morte neste período neonatal são as infecções (incluindo septicemia, meningite, infecções respiratórias, diarreia e tétano neonatal), a asfixia neonatal e a prematuridade, de acordo com estimativas da Organização Mundial de Saúde (VERGNANO *et al.*, 2005).

A sepsé neonatal é um dos principais problemas de saúde em todo o mundo. A cada ano, aproximadamente 30 milhões de recém-nascidos são acometidos e cerca de 1 a 2 milhões, destes, morrem (AFROZA, 2006). Sua incidência varia de 7,1 a 38 por 1.000 nascidos vivos na Ásia, de 6,5 a 23 por 1.000 nascidos vivos na África, de 3,5 a 8,9 por 1.000 nascidos vivos na América do Sul e Caribe e de 1,5 a 3,5 por 1.000 nascidos vivos nos Estados Unidos e Austrália (VERGNANO *et al.*, 2005). Geralmente ocorre nas Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), ou em berçários intermediários, sendo mais freqüente em neonatos prematuros. É classificada de acordo com o tempo de início da doença em: sepsé de início precoce e sepsé de início tardio (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004). Estudos recentes sobre infecções em UTIN têm utilizado como ponto de corte o tempo entre 48 e 72 horas de vida para distinguir entre sepsé de início precoce e sepsé de início tardio. Alguns autores consideram o tempo classicamente adotado de seis dias completos, e outros ainda subcategorizam a sepsé que se inicia nas primeiras 24 horas (GRAY, 2007).

O diagnóstico da septicemia do recém-nascido deve associar dados clínicos e microbiológicos. O diagnóstico clínico é dificultado pelo fato de a sintomatologia ser inespecífica. Clinicamente, a doença pode manifestar-se por um ou mais sinais, como queda do estado geral, hipotermia ou hipertermia, hiperglicemia, apnéia, além de insuficiência respiratória, choque e sangramento. Dessa forma, o médico deve ter, além da avaliação clínica, o diagnóstico laboratorial que deve incluir hemograma completo, nível de plaquetas, proteína C reativa e dados microbiológicos, que incluem hemoculturas e cultura de líquido para auxiliar o fechamento do diagnóstico e se determinar a melhor conduta terapêutica (ADAMS-CHAPMAN; STOLL, 2006; ANDERSON-BERRY, BELLIG; OHNING, 2006; BRASIL, 2006b).

SEPSE DE INÍCIO PRECOCE E SEPSE DE INÍCIO TARDIO

De acordo com o Centers for Disease Control and Prevention - CDC, todas as infecções no período perinatal são consideradas infecções hospitalares com

exceção das transmitidas por via transplacentária, que são consideradas infecções comunitárias. Dentro desse conceito, são consideradas infecções hospitalares de origem materna as infecções cujas manifestações clínicas ocorram até 48 horas de vida. As infecções hospitalares com manifestação clínica a partir de 48 horas são consideradas adquiridas na unidade neonatal. Esta definição do CDC é adotada por muitos serviços de controle de infecções hospitalares no Brasil (BRASIL, 2006b).

A sepsé de início precoce ocorre, geralmente, por transmissão vertical em decorrência da contaminação do neonato por patógenos do canal do parto (via ascendente) ou da contaminação secundária à bacteremia materna (via transplacentária). Entre os microrganismos associados à sepsé de início precoce consideram-se *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* e *Listeria monocitogenes*, embora os *S. agalactiae* figurem como as bactérias mais freqüentemente associadas (ANDERSON-BERRY; BELLIG; OHNING, 2006; BRASIL, 2006b). Cerca de 85% deste tipo de doença infecciosa têm início nas primeiras 24 horas de vida, podem progredir rapidamente e acometer múltiplos órgãos. A mortalidade varia entre 5% e 50% (JIANG *et al.*, 2004). Em relação à etiologia, este tipo de infecção difere consideravelmente daquelas relacionadas aos quadros clínicos de sepsé de início tardio (GRAY, 2007).

A sepsé de início tardio ocorre, geralmente, de 48-72 horas a 90 dias de vida e, na maioria dos casos, em decorrência da contaminação do recém-nascido por microrganismos do ambiente onde se encontra internado (infecção hospitalar). Em países desenvolvidos, os principais agentes responsáveis por esta condição clínica nas UTIN são os *Staphylococcus* spp. coagulase negativos (ADAMS-CHAPMAN; STOLL, 2006; ANDERSON-BERRY; BELLIG; OHNING, 2006; BRASIL, 2006b). Em países da América do Sul, incluindo o Brasil, bactérias Gram-negativas e o *S. aureus* ainda são os principais agentes de infecção em grande parte dos hospitais, seguidos pelo EGB, bactérias anaeróbias e fungos leveduriformes, como os do gênero *Candida*. Fato relevante é a importância crescente dos fungos como agentes causadores de sepsé de início tardio (BRASIL, 2006b). As infecções virais não são usualmente associadas às diferentes formas de sepsé neonatal (GRAY, 2007).

ASPECTOS GERAIS DA ESPÉCIE STREPTOCOCCUS AGALACTIAE

O termo *Streptococcus* foi utilizado pela primeira vez por Billroth, em 1874, para descrever um microrganismo com morfologia esférica, disposto aos pares ou

em pequenas cadeias, freqüentemente isolado de feridas supuradas. Com o avanço das técnicas de estudo microbiológico, novas espécies foram descritas e até mesmo alguns gêneros foram criados. O nome da espécie *Streptococcus agalactiae* foi sugerido por Lehmann e Neumann, em 1896, para designar os estreptococos isolados do leite, devido ao tipo de infecção a que foram associados, a mastite bovina (HARDIE; WHILEY, 1997).

As primeiras classificações do gênero *Streptococcus* foram baseadas na atividade hemolítica e nas reações sorológicas com os anti-soros de Lancefield. A utilização do meio ágar sangue, iniciada por Shottmuller e colaboradores em 1903, possibilitou a diferenciação do padrão de hemólise em α , β e γ (este não hemolítico), sendo um grande passo na diferenciação dos estreptococos (FACKLAM, 2002). Em 1933, Rebecca Lancefield desenvolveu uma classificação para estas bactérias baseada nas características antigênicas do carboidrato C da parede celular (LANCEFIELD, 1933). Em 1934, diferenciou sorologicamente o estreptococo hemolítico bovino (*S. agalactiae*), classificando-o como pertencente ao Grupo B (LANCEFIELD, 1934). A partir daí, o *Streptococcus agalactiae* foi também denominado Estreptococo do Grupo B de Lancefield (EGB).

Em 1937, Sherman classificou os estreptococos em quatro grupos: piogênico, viridans, lático e enterococo, sendo que o *S. agalactiae* foi incluído no grupo B dos piogênicos (FACKLAM, 2002). Desde então, foram propostas e aceitas várias modificações relacionadas com a taxonomia dos estreptococos com base na aplicação de técnicas genéticas que incluem: hibridização DNA-DNA, hibridização DNA-RNA ribossômico (RNAr) e o seqüenciamento da subunidade 16S do RNA ribossômico. Na edição de 2003 do *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, a família *Streptococcaceae* está dividida em dois gêneros, o *Lactococcus* e o *Streptococcus*, com mais de 50 espécies (GARRITY; BELL; LILBURN, 2003).

Os microrganismos da espécie *S. agalactiae*, assim como as outras espécies do gênero, são cocos Gram-positivos, catalase negativos, oxidase negativos, que caracteristicamente crescem aos pares ou em cadeias. São imóveis e não-esporulados. Considerando-se o metabolismo energético, são classificados como anaeróbios facultativos, obtendo energia para a síntese de material celular através da fermentação dos carboidratos (KONEMAN *et al.*, 2008). Diferenciadas em oito sorotipos distintos relacionados aos determinantes antigênicos da superfície celular, estas bactérias fazem parte da microbiota residente nas membranas mucosas de seres humanos e de outros animais, colonizando, principalmente, os tratos gastrintestinal e geniturinário na espécie humana (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1996).

IMPORTÂNCIA DO EGB EM PERINATOLOGIA

De acordo com o CID 10, o período perinatal se inicia com 22 semanas completas (154 dias) de gestação, terminando sete dias completos após o nascimento (LAURENTI; BUCHALLA, 1997).

A importância maior do estreptococo do grupo B em Perinatologia ocorreu na década de 70, quando relatórios norte-americanos apontaram-no como o principal agente causador de sepse neonatal, sendo responsável, nas décadas de 80 e 90, por cerca de 7.500 novos casos a cada ano (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1996). Em vários estudos, incluindo um multicêntrico, envolvendo 52.406 nascimentos, realizado nos Estados Unidos, o EGB foi o agente mais prevalente nos casos de sepse neonatal precoce (SCHUCHAT *et al.*, 2000). Dentre as infecções neonatais causadas pelo *S. agalactiae*, destacam-se a septicemia e a pneumonia e, em menor incidência, meningite, celulite, osteomielite e artrite séptica (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002).

Mundialmente, a colonização pelos EGB tem sua prevalência entre as gestantes, variando de 3% a 41% (EISENBERG *et al.*, 2006; POGERE *et al.*, 2005; VACILOTO *et al.*, 2002). Autores brasileiros encontraram taxas de colonização entre 5% e 25% em estudos regionais (BERALDO *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 1985; PELLEGRINI, 1999; POGERE *et al.*, 2005; SIMOES *et al.*, 2007; SMÂNIA JÚNIOR *et al.*, 1986).

A colonização neonatal por estas bactérias resulta da transmissão vertical (mãe-feto), seja por via ascendente, através das membranas íntegras ou rotas no momento do parto, seja por contato do microrganismo com tecidos fetais ou, ainda, por aspiração de secreções vaginais pelo feto (MOYO; HÄGERSTRAND; NYSTRÖM, 1996). A taxa de colonização em recém-nascidos de mulheres colonizadas é de, aproximadamente, 50%, independentemente da via de parto. A colonização pelo EGB em gestantes é, geralmente, assintomática, podendo a bactéria causar infecção do trato urinário em até 4% das gestações, estando, no puerpério, associada com casos de corioamniotite, endometrite, septicemia materna ou, mais raramente, meningite. A identificação bacteriana na urina é um fator preditivo da intensidade da colonização. Entre os recém-nascidos colonizados, 2% se tornam infectados (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002; PETTERSSON, 2007).

A doença estreptocócica perinatal pelo EGB segue dois padrões denominados: Doença de Início Precoce (DIP) e Doença de Início Tardio (DIT). Classicamente, considera-se que a DIP pelo EGB ocorre nos primeiros seis dias de vida e a DIT, do sétimo dia até três meses (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1996). Alguns autores definem como ponto de corte o tempo entre 48 e 72 horas de

vida para distinguir entre DIP e DIT (PETTERSSON, 2007). De acordo com dados da literatura sobre epidemiologia das doenças neonatais causadas por EGB em todo o mundo, a doença de início precoce ocorre com uma incidência de 0,7 a 3,7 por 1.000 nascidos vivos e a doença de início tardio ocorre com uma incidência de 0,5 a 1,8 por 1.000 nascidos vivos. Em aproximadamente 90% dos casos, os sinais de infecção grave irão aparecer nas primeiras 72 horas de vida, sendo que 85% irão se manifestar nas primeiras 24 horas (PETTERSSON, 2007). Os recém-nascidos de gestantes colonizadas apresentam um risco até 29 vezes maior de adquirir infecção precoce do que os recém-nascidos de gestantes cuja cultura foi negativa (BALTIMORE, 2007; HEATH; SCHUCHAT, 2007).

Segundo o CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, os índices de mortalidade em recém-nascidos prematuros, nos Estados Unidos, no período de 1996 a 2004, foram de 23% para aqueles que apresentaram DIP e 9% para aqueles que apresentaram DIT. Entre os recém-nascidos de gestação a termo, o índice foi de 4% (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2005). No Brasil, são escassos os dados referentes à morbidade e mortalidade pela doença neonatal pelo EGB. Em um estudo recente realizado em Porto Alegre, RS, foi encontrada a taxa de mortalidade em torno de 20% (MIURA; MARTIN, 2001; VACILOTO *et al.*, 2002).

DOENÇA ESTREPTOCÓCICA PERINATAL PRECOZE - ESTRATÉGIAS DE PREVENÇÃO

Preocupados com a incidência e, principalmente, com a gravidade que a infecção estreptocócica oferece aos recém-nascidos, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACGO) e a *American Academy of Pediatrics* (AAP) publicaram, em 1996, o primeiro guia para prevenção da doença estreptocócica perinatal precoce (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 1996). Este guia recomendava a opção entre duas estratégias para indicação da profilaxia com drogas antimicrobianas: a primeira baseada no grupo de risco e a segunda baseada em culturas obtidas no final da gestação. Eram consideradas de risco e assim recebiam a antibioticoprofilaxia intraparto todas as gestantes que apresentavam pelo menos um dos seguintes critérios: trabalho de parto anterior à 37ª semana de gestação; febre intraparto ($>$ ou $= 38^{\circ}\text{C}$) e ruptura de membrana amniótica superior a 18 horas. Pela outra conduta, o antibiótico era indicado às gestantes cujo *swab* retal ou vaginal, colhido entre a 35ª e a 37ª semana, era positivo para este agente. Para ambas as correntes, a profilaxia era indicada também quando havia antecedente desta doença em gestação anterior ou

era diagnosticada bacteriúria pelo *S. agalactiae* durante a gravidez (CDC, 1996; HEATH & SCHUCHAT, 2007).

Em 2002, as recomendações foram revisadas e, utilizando-se a metodologia da Medicina Baseada em Evidências (MBE), ficaram estabelecidos, de maneira definitiva, os critérios e as diretrizes para a prevenção da doença. O guia de condutas de 2002 definiu como estratégias para a prevenção da transmissão vertical, além da antibioticoprofilaxia intraparto, a investigação rotineira da colonização pelo EGB no final da gestação através da realização de cultura de material vaginal e retal (porção do terço inferior da vagina e endoanal), em meio seletivo, coletado com swab, entre a 35ª e a 37ª semana de gestação. A antibioticoprofilaxia permaneceu indicada a todas as gestantes colonizadas. Nos casos de parturientes em que o resultado da cultura não estivesse disponível, a profilaxia estava indicada caso a paciente apresentasse qualquer um dos critérios de risco anteriormente descritos (CDC, 2002).

Segundo alguns autores, a cultura bacteriana é considerada o padrão-ouro para a detecção do EGB, quando se utiliza material obtido de coleta vaginal e anal, semeado em meio de cultura específico (EL BEITUNE; DUARTE; MAFFEI, 2005). Métodos moleculares baseados na amplificação de ácidos nucleicos têm sido estudados, com potencial uso clínico (KONG; LIN; GILBERT, 2005).

Além da antibioticoprofilaxia, algumas condutas clínicas e microbiológicas podem alterar os rumos da profilaxia da infecção perinatal pelo EGB. O teste rápido para detecção da colonização, utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase, apesar de ter o custo mais elevado do que a cultura, pode ser uma opção para as parturientes sem o diagnóstico feito no pré-natal (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002; SIMOES *et al.*, 2007). Além disso, a imunoprofilaxia também tem sido sugerida para a prevenção da infecção pelo EGB. Acredita-se que o desenvolvimento de uma vacina específica contra o *S. agalactiae* seja a única solução efetiva na prevenção dessa infecção tão importante, prevalente e letal para os recém-nascidos, além de minimizar o impacto da resistência a drogas antimicrobianas desse microrganismo. As preparações vacinais, atualmente desenvolvidas, têm sido efetivas somente contra alguns sorotipos do EGB, mais prevalentes em algumas regiões geográficas do mundo (JOHRI *et al.*, 2006).

Ainda sobre as vacinas contra EGB, segundo alguns autores, considerando-se que as propostas de inclusão de novas condutas médicas relacionadas aos exames pré-natais em gestantes enfrentam um grande debate ético-científico, vários questionamentos ainda pairam em relação à vacina contra o EGB. Estes questionamentos

são direcionados ao número ideal de doses, à necessidade de reforços, à real proteção clínica, ao número de sorotipos cobertos e à validação de vacinação em larga escala (SILVA; RICHTMANN, 2006).

ANTIBIOTICOPROFILAXIA INTRAPARTO E RESISTÊNCIA BACTERIANA

O uso da profilaxia intraparto com drogas antimicrobianas tem-se mostrado efetivo como estratégia para a prevenção da transmissão vertical do EGB (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002). De acordo com o CDC, o seguinte esquema é recomendado: penicilina G cristalina - 5 milhões de unidades como dose de ataque e 2,5 milhões de unidades, a cada 4 horas, até o parto. Como alternativa, pode ser empregada ampicilina 2g na dose de ataque e 1g, a cada 4 horas, até o parto.

Para a paciente alérgica à penicilina, existem duas alternativas: Se a gestante for considerada de alto risco para anafilaxia (apresentar história de reação de hipersensibilidade imediata, angioedema, urticária e/ou asma), realizar o teste de susceptibilidade da amostra isolada à clindamicina e à eritromicina. Em caso de sensibilidade às drogas testadas, utilizar 900mg de clindamicina endovenosa, a cada 8 horas, até o parto, ou 500mg endovenosa de eritromicina, a cada 6 horas, até o parto. Por outro lado, se a gestante for considerada de baixo risco para anafilaxia, utilizar cefazolina 2g como dose de ataque e 1g, a cada 8 horas, até o parto (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002).

A vancomicina deve ser utilizada na dose de 1g, a cada 12 horas, até o parto, caso a gestante seja alérgica à penicilina ou considerada de alto risco para anafilaxia, com a condição de que a linhagem bacteriana isolada seja resistente ou de susceptibilidade desconhecida à eritromicina ou à clindamicina (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002).

Com a implementação da pesquisa do EGB em gestantes e da profilaxia antimicrobiana intraparto, registrou-se, em todos os países que adotaram as diretrizes do CDC, um significativo decréscimo na incidência da doença estreptocócica perinatal precoce (SHARE *et al.*, 2001), sendo que, nos Estados Unidos, de 1990 até 2000, foi registrada a diminuição de 70% na incidência da doença (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2005; EISENBERG *et al.*, 2006).

Considerando-se a ocorrência de bactérias potencialmente patogênicas e a terapia a ser instituída para prevenção e tratamento de doenças infecciosas, as

drogas antimicrobianas figuram como ferramenta que tem reduzido a mortalidade, mas não a persistência de doenças infecciosas. Devido ao uso e, às vezes, abuso destas drogas, há o estímulo à evolução bacteriana em direção ao desenvolvimento de resistência, por novos mecanismos de adaptação e sua transmissão para as novas gerações (BOHNEN, 1998).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência intrínseca é, geralmente, espécie ou gênero específico, enquanto que a adquirida está presente em apenas algumas linhagens da espécie ou do gênero. Este fato é relacionado com a mutação em gene bacteriano ou com a aquisição de nova informação genética, por mecanismos de recombinação, como a conjugação, a transformação ou a transdução (LEVY, 1998).

A resistência bacteriana às drogas antimicrobianas é um fenômeno que pode se apresentar sob diferentes aspectos bioquímicos. Do ponto de vista genético, a resistência pode ser mediada por genes cromossômicos, por genes situados em elementos extracromossômicos, tais como os plasmídios, ou, ainda, em elementos móveis do próprio genoma, como os transposons e, mais recentemente, os integrons. Assim, além do desenvolvimento da resistência por alteração em genes cromossômicos, por meio de mutações ou expressão de genes intrínsecos pela pressão exercida por uma droga, os microrganismos podem adquirir resistência aos antimicrobianos pela aquisição de elementos extracromossômicos que contenham marcadores de resistência (LEVY, 1998; AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, 2000).

A resistência do EGB aos antimicrobianos habitualmente empregados na profilaxia intraparto (penicilina ou ampicilina) ainda não foi observada no Brasil e em outros países, o mesmo ocorrendo em relação à cefazolina e à vancomicina. Entretanto, na literatura, altos índices de resistência à eritromicina, à clindamicina e às fluoroquinolonas têm sido relatados (DECOSTER *et al.*, 2005; MIRÓ *et al.*, 2007; SCHONENING; WAGNER; ARVAND, 2005).

Assim, o comportamento desse grupo microbiano, à semelhança do observado para outros microrganismos de interesse clínico, reforça a preocupação dos Órgãos de Saúde Internacionais que consideram o fenômeno da resistência bacteriana como um dos grandes desafios da ciência no século XXI (AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY, 2000).

A PREVENÇÃO DA DOENÇA NO BRASIL

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a mortalidade neonatal é um grave problema de saúde pública (BRASIL, 2006). Do total de mortes de crianças menores de um ano, 52% ocorrem no período neonatal,

como decorrência direta da atenção dispensada na gestação, no parto e no puerpério (BRASIL, 2006).

O pré-natal de baixo risco é realizado pelos profissionais do Programa de Saúde da Família em 92% dos municípios brasileiros (BRASIL, 2008). É importante que a massa crítica dos médicos de família e dos obstetras do nível secundário, responsáveis pelo pré-natal de alto risco, seja alertada acerca das possíveis infecções sintomáticas e assintomáticas em gestantes, muito embora, até o momento, o exame microbiológico para detecção do *S. agalactiae* não esteja disponível nos laboratórios vinculados ao Sistema Único de Saúde, para a rotina pré-natal.

Infelizmente, não dispomos de estratégias públicas de prevenção e tratamento direcionadas à redução da prevalência da infecção neonatal pelo estreptococo do grupo B, uma vez que o tema não está incluído no Manual Técnico de Pré-natal e Puerpério – Atenção Qualificada e Humanizada do Ministério da Saúde (BRASIL, 2006). Entre os vários motivos da pequena atenção dada ao assunto, está, provavelmente, a escassez de produção científica disponível na literatura nacional que fundamente as diretrizes dentro da nossa realidade.

Tendo em vista os gastos públicos elevados e as graves conseqüências físicas e psicológicas da doença estreptocócica perinatal precoce, contrapondo-se à eficiência e ao baixo custo dos métodos de rastreamento do estreptococo do grupo B no pré-natal, esperamos que políticas públicas brasileiras sejam estruturadas. Estas políticas deverão ser respaldadas pelos saberes científicos oriundos de estudos prospectivos internacionais, nacionais e regionais relacionados com a prevalência, prevenção e tratamento dessa importante doença perinatal.

REFERÊNCIAS

ADAMS-CHAPMAN, I; STOLL, B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. **Current Opinion in Infectious Diseases**, London, v. 19, n. 3, p. 290-297, 2006.

AFROZA, S. Neonatal sepsis – a global problem: an overview. **Mymensingh Medical Journal**, Dhaka, v. 15, n. 1, p. 108-114, 2006.

AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY. **Antimicrobial Resistance an Ecological Perspective**. Report from the American Academy of Microbiology, Washington, D. C., 2000.

ANDERSON-BERRY, A. L.; BELLIG, L. L.; OHNING, B. L. **Neonatal Sepsis**. University of Nebraska Medical Center, Omaha, 2006. Disponível em: < <http://www.emedicine.com/ped/topic2630.htm>>. Acesso em: 14 fev. 2008.

BALTIMORE, R. S. Consequences of Prophylaxis for Group B Streptococcal Infections of the Neonate. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 31, n. 1, p. 33-38, 2007.

BERALDO, C.; BRITO, A. S. J.; SARIDAKIS, H. O.; MATSUO, T. Prevalência da colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes do terceiro trimestre. **Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 7, p. 543-549, 2004.

BOHNEN, J. M. A. Antibiotic therapy for abdominal infection. **World Journal of Surgery**, New York, v. 22, p. 152-157, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Pré-natal e Puerpério - Atenção Qualificada e Humanizada - Manual Técnico**. 3ª. Ed. Brasília: Editora MS, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Pediatria: Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar**. 1ª. Ed. Brasília: Editora Anvisa, 2006. b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Atenção Básica. Saúde da Família. **Histórico de cobertura da Saúde da Família**. Brasília, 2008. Disponível em: <<http://dtr2004.saude.gov.br/dab/abnumeros.php>>. Acesso em: 12 fev. 2008.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 45, n. RR-7, p. 01-24, 1996.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. - Revised Guidelines from CDC. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 51, n. RR-11, p. 01-22, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Early-Onset and Late-Onset Neonatal Group B Streptococcal Disease - United States, 1996--2004. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 54, n. 47, p. 1205-1208, 2005.

DECOSTER, L.; FRANS, J.; BLANKAERT, H.; LAGROU, K.; VERHAEGEN, J. Antimicrobial susceptibility of group B streptococci collected in two Belgian hospitals. **Acta Clinica Belgica**, Bruxelles, v. 60, n. 4, p.180-184, 2005.

EISENBERG, V. H.; RAVEH, D.; MEISLISH, Y.; RUDENSKY, B.; EZRA, Y.; SAMUELOFF, A.; EIDELMAN, A. I.; SCHIMMEL, M. S. Prevention of Early-Onset Neonatal Group B Streptococcal Infection: is Universal Screening by Culture Universally Applicable? **Israel Medical Association Journal**, Tel Aviv, v. 8, n. 10, p. 698-702, 2006.

EL BEITUNE, P.; DUARTE, G.; MAFFEI, C. M. L. Colonization by *Streptococcus agalactiae* During Pregnancy: Maternal and Perinatal Prognosis. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 3, p. 276-282, 2005.

- FACKLAM, R. What Happened to the Streptococci: Overview of Taxonomic and Nomenclature Changes. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 15, n. 4, p. 613-630, 2002.
- GARRITY, G. M.; BELL, J. A.; LILBURN, T. G. Taxonomic Outline of the Prokariotes. **Bergey's Manual of Systematic Bacteriology**. 2. ed. USA: Springer, 2003.
- GRAY, J. W. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. **Early Human Development**, Amsterdam, v. 83, n. 3, p. 157-163, 2007.
- HARDIE, J. M.; WHILEY, R. A. Classification and overview of genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. **Journal of Applied Microbiology**, Oxford, v. 83, n. 01s, p. 01s-11s, 1997.
- HEATH, P.T; SCHUCHAT, A. Perinatal group B streptococcal disease. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, London, v. 21, n. 3, p. 411-424, 2007.
- JIANG, J. H.; CHIU, N. C.; HUANG, F. Y.; KAO, H. A.; HSU, C. H.; HUNG, H. Y.; CHANG, J. H.; PENG, C. C. Neonatal sepsis in the neonatal intensive care unit: characteristics of early versus late onset. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Hong Kong, v. 37, n. 5, p. 301-306, 2004.
- JOHRI, A. K.; PAOLETTI, L. C.; GLASER, P.; DUA, M.; SHARMA, P. K.; GRANDI, G.; RAPPUOLI, R. Group B *Streptococcus*: global incidence and vaccine development. **Nature Reviews Microbiology**, London, v. 4, n. 12, p. 932-942, 2006.
- KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 17, n. 3, p. 638-80, jul. 2004.
- KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHERCKENBERGER, P. C.; WINN JR, W. C. **Diagnóstico Microbiológico**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- KONG, F.; MA, L.; GILBERT, G. L. Simultaneous detection and serotype identification of *Streptococcus agalactiae* using multiplex PCR and reverse line blot hybridization. **Journal of Medical Microbiology**, Edinburgh, v. 54, n. 12, p. 1133-1138, 2005.
- LANCEFIELD, R. C. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 57, n. 4, p. 571-595, 1933.
- LANCEFIELD, R. C. A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (Group B). **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 59, n. 4, p. 441-458, 1934.
- LAURENTI, R.; BUCHALLA, C. M. Maternal and child health indicators: implications of the tenth revision of the International Classification of Diseases. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, v. 2, n. 1, p.13-17, 1997.
- LEVY, S.B. The Challenge of Antibiotic Resistance. **Scientific American**, New York, v. 278, n. 3, p. 46-53, 1998.
- MIRÓ, E.; REBOLLO, M.; RIVERA, A.; ÁLVAREZ, M. T.; NAVARRO, F.; MIRELIS, B.; COLL, P. *Streptococcus agalactiae* altamente resistente a fluoroquinolonas. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, Barcelona, v. 24, n. 9, p. 562-563, 2007.
- MIURA, E; MARTIN, M. C. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**. São Paulo, v. 43, n. 5, p. 243-246, 2001.
- MOYO, S. R.; HÄGERSTRAND, I.; NYSTRÖM, L.; TSWANA, S. A.; BLOMBERG, J. BERGSTRÖM, S.; LJUNGH, A. Stillbirth and intrauterine infection, histological chorioamnionitis and microbiological findings. **International Journal of Gynaecology and Obstetrics**, Baltimore, v. 54. n. 2, p. 115-123, 1996.
- OLIVEIRA, A. I. F.; JÁCOMO, A. J. D.; CORREA FILHO, L.; SILVA, J. R.; CORDEIRO, D.; NEIOMAR, N. C.; TAVARES, H. P. Colonização em gestantes por estreptococo do grupo B. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 58, n. 6, p. 381-382, 1985.
- PELLEGRINI, R. Frequência de colonização por *Streptococcus agalactiae* em gestantes da cidade de Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 32, n. 4, p. 451-452, 1999.
- PETTERSSON, K. Perinatal infection with Group B streptococci. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, Amsterdam, v. 12, n. 3, p. 193-197, 2007.
- POGERE, A.; ZOCCOLI, C. M.; TOBOUTI, N. R.; FREITAS, P. F.; D'ACAMPORA, A. J.; ZUNINO, J. N. Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal. **Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 4, p. 174-180, 2005.
- SCHOENING, T. E.; WAGNER, J.; ARVAND, M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among *Streptococcus agalactiae* isolates in Germany. **Clinical Microbiology and Infection**, Oxford, v. 11, n.7, p. 579-582, 2005.
- SCHUCHAT, A.; ZYWICKI, S. S.; DINSMOOR, M. J.; MERCER, B.; ROMAGUERA, J.; O'SULLIVAN, M. J.; PATEL, D.; PETERS, M. T.; STOLL, B.; LEVINE, O. S. Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study. **Pediatrics**, Evanston, v. 105, n. 1, p. 21-26, 2000.
- SHARE, L.; CHAIKIN, S.; POMERANETS, S.; KIWI, R.; JACOBS, M.; FANAROFF, A. A. Implementation of Guidelines for Preventing Early Onset Group B Streptococcal Infection. **Seminars in Perinatology**, New York, v. 25, n. 2, p. 107-113, 2001.
- SILVA, L. J.; RICHTMANN, R. Vaccines under development: group B *Streptococcus*, herpes-zoster, HIV, malaria and dengue.

Jornal de Pediatria, Rio de Janeiro, v. 82, n. 3, suppl. p.115-124, 2006.

SIMÕES, J. A.; ALVES, V. M. N.; FRACALANZZA, E. L.; CAMARGO, R. P. S.; MATHIAS, L.; MILANEZ, H. M. B. P.; BROLAZO, E. M. Phenotypical characteristics of group B streptococcus in parturients. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 11, n. 2, p. 261-266, 2007.

SMÂNIA JÚNIOR, A.; BENCHETRIT, L. C.; SMÂNIA, E. F. A.; FRACALANZZA, S. E. L. Isolamento de estreptococos do grupo B, de gestantes e neonatos, em Florianópolis, Santa Catari-

na. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v.18, n. 4, p. 103-108, 1986.

VACIOTO, E.; RICHTMANN, R.; COSTA, H. P. F.; KUSANO, E. J. U.; ALMEIDA, M. F. B.; AMRO, E. R. A Survey of the Incidence of Neonatal Sepsis by Group B *Streptococcus* During a Decade in a Brazilian Maternity Hospital. **Brazilian Journal Infectious Diseases**, Salvador, v. 6, n. 2, p. 55-62, 2002.

VERGNANO, S.; SHARLAND, L.; KAZEMBE, P.; MWANSAMBO, C.; HEALTH, P. T. Neonatal sepsis: an international perspective. **Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition**, London, v. 90, p. 220-224, 2005.

Enviado em 17/03/2008

Aprovado em 18/06/2008