

Doença Perinatal Associada ao *Streptococcus agalactiae*: Aspectos Microbiológicos, Diagnóstico e Prevenção

Letícia Montes, Jacqueline Batista Sousa, Francielly Resende Fortunato, Isabel Cristina Rezende Lopes

Universidade de Uberaba

Trabalho de conclusão do curso de graduação em Biomedicina

Orientadora: Esp. Francielly Resende Fortunato

Co-orientadora: Profa. Me. Isabel Cristina Rezende Lopes

Resumo

Doença perinatal associada ao *Streptococcus agalactiae*: aspectos microbiológicos, diagnóstico e prevenção

Dentre as infecções neonatais graves, algumas se originam de mães com o trato inferior colonizado, sendo o principal meio para a infecção a promoção do patógeno para o líquido amniótico que pode ser aspirado pelo feto. Uma delas é o *Streptococcus agalactiae* ou Estreptococo do grupo B (EGB), que é causa frequente de pneumonia, sepse e meningite em neonatos.

Obteve-se do banco de dados do Instituto de Patologia Dr. Jorge Furtado Ltda. o número de isolados de *Streptococcus agalactiae* em amostras anal e vaginal de pacientes atendidas no período de 2005 a 2009, correlacionando com resultados obtidos em levantamento de bibliografias atuais os fatores de risco maternos envolvidos na sepse neonatal além de medidas internacionalmente adotadas para sua prevenção.

Foram avaliados resultados de 237 pacientes que realizaram a pesquisa para *Streptococcus agalactiae* dos sítios anal e vaginal, no período de janeiro de 2005 a junho de 2009, levantando o percentual total da pesquisa e positividade, além de revisão bibliográfica.

No levantamento realizado foram encontrados 237 pacientes que realizaram pesquisa para *Streptococcus agalactiae*. Destas, 220 realizaram a dupla coleta (anal e vaginal), conforme recomendações do CDC, enquanto que as demais (17) realizaram apenas a pesquisa no sítio vaginal. Após compilação dos resultados, obteve-se a faixa etária das pacientes atendidas entre 17 e 44 anos, com média de idade de 29,8 anos. Foram isolados EGB de 57 pacientes (24%). Quanto ao sítio de isolamento, 24 amostras (42,1%) foram somente do sítio vaginal, 10 amostras (17,5%) somente do sítio anal e 23 amostras (40,4%) em ambos os sítios de coleta.

No Brasil, a colonização anorretal e vaginal de gestantes pelo EGB ainda não é devidamente valorizada na etiologia de infecções em neonatos. É importante que a comunidade científica desenvolva estudos que incentivem as políticas públicas a adotarem estratégias de prevenção e diagnóstico precoce através do pré-natal.

Palavras-chave: *Streptococcus agalactiae*, resistência bacteriana, colonização, gestante

Summary

Perinatal disease associated with *Streptococcus agalactiae*: microbiological aspects, diagnosis and prevention

Among the serious neonatal infections, a few originate from mothers with the lower tract colonized and the main medium for the promotion of pathogen infection into the amniotic fluid can be aspirated by the fetus. One is *Streptococcus agalactiae* or group B *Streptococcus* (GBS) which is a common cause of pneumonia, sepsis and meningitis in neonates. We obtained from the database of the Institute of Pathology Dr. Jorge Furtado Ltda. the number of isolates of *Streptococcus agalactiae* in vaginal and anal samples from patients treated in the period of 2005 to 2009 and correlated with results obtained in a survey of current bibliographies maternal the risk factors involved in neonatal sepsis as well as internationally adopted measures for its prevention. We evaluated outcomes of 237 patients who performed the research for *Streptococcus agalactiae* from anal and vaginal sites, from January 2005 to June 2009, raising the total percentage of research and positivity, and literature review. In the survey we found 237 patients who underwent research for *Streptococcus agalactiae*. Of these, 220 underwent double collection (anal and vaginal), as recommended by the CDC, while the remaining 17 underwent only research in the vaginal site. After compiling the results, we obtained the age group of patients treated between 17 and 44 years old with a mean age of 29.8 years. GBS were isolated from 57 patients (24%). About the isolation of the site, 24 samples (42.1%) were only vaginal site, 10 samples (17.5%) only anal site and 23 samples (40.4%) in both sampling sites.

In Brazil, anorectal and vaginal colonization of pregnant women for GBS is not properly valued in the etiology of infections in neonates. It is important that the scientific community develop studies to encourage public policy to adopt strategies for prevention and early diagnosis through prenatal care.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, bacterial resistance, colonization, pregnant

Introdução

O controle pré-natal, segundo recomendações oficiais, deve ter início precoce, cobertura universal, ser realizado de forma periódica e integrado com as demais ações preventivas e curativas. O Ministério da Saúde recomenda, no mínimo, seis consultas pré-natais para uma gestação a termo, em gestantes sem fatores de riscos detectados, com início precoce, até o quarto mês de gestação. O intervalo entre duas consultas não deve ultrapassar oito semanas. Esse número é bem menor do que o recomendado pelo *American College of Gynecology and Obstetrics*, que recomenda de 11 a 14 consultas (9).

Melhorar a saúde materna e impedir mortes evitáveis é, ainda, um dos objetivos de maior interesse nacional e internacional no campo da saúde e dos direitos reprodutivos. Entretanto, é necessário conjugar a segurança de obter bons resultados com o bem-estar para a mulher e para o recém-nascido, respeitando-se os direitos constituídos (33).

Na gestação, o desequilíbrio da microbiota vaginal favorece a colonização por micro-organismos patogênicos. Um dos mecanismos de defesa contra o crescimento e a ascensão de patógenos é a flora cérvico-vaginal normal: os lactobacilos representam importante papel nesta defesa local, pois produzem substâncias antimicrobianas como ácido lático e peróxido de hidrogênio (20).

A infecção bacteriana é responsável por 40% de, aproximadamente, cinco milhões de óbitos de recém-nascidos (RN) por ano nos países desenvolvidos (28). No Brasil, estudos demonstraram infecção por *Streptococcus* em RN na ordem de 1 a 3 por 1.000 nascidos vivos (36).

Colonização pelo *Streptococcus agalactiae*

O *Streptococcus agalactiae* é causa frequente de pneumonia, seps e

meningite em neonatos, sendo mais comum que algumas doenças conhecidas como sífilis e rubéola (29). Apesar de ser o agente de diferentes tipos de infecção, pode ser também parte da microbiota normal do trato gastrointestinal e genital humano. O principal meio para a infecção neonatal é a promoção do patógeno para o líquido amniótico que pode ser aspirado pelo feto (12).

A prevalência de infecções neonatais graves origina-se de mães com o trato inferior colonizado, quando há a quebra da barreira imunológica. Há evidências de que alterações na microbiota vaginal levam ao aumento de citocinas (IL-6, IL-8) e a diminuição de imunoglobulina A (IgA) na região endocervical (20).

Na grávida, a taxa de colonização por *Streptococcus* varia de 10 a 40%, podendo causar infecção do trato urinário, amnionite e endometrite. A prevalência de colonização por EGB pode variar de acordo com a localização geográfica, inclusive flutuações regionais, além de estar também relacionada a outras variáveis como: grupo racial, idade, nível socioeconômico, hábitos culturais e idade materna (28). Há, porém, um estudo transversal desenvolvido no sul do Brasil que aponta para a não associação entre fatores de risco (primigestação, idade materna inferior a 20 anos e nível socioeconômico baixo) e a prevalência da infecção (3).

A transmissão de *Streptococcus* do grupo B (EGB) de mães de recém-nascidos durante o parto é a principal causa de seps e meningite neonatal. Embora as ferramentas de sorotipagem sejam capazes de identificar específicas linhagens filogenéticas, que são importantes na doença neonatal, pouco se sabe sobre a diversidade genética dessas linhagens, ou os papéis que desempenham recombinação e seleção na geração de genótipos emergentes (37).

Virulência

O nome *Streptococcus* foi usado pela primeira vez em 1874 por Billroth (11). Existem diversas espécies de *Streptococcus* causadores de infecções como em: bovinos, suínos, equinos, ovinos, aves, mamíferos aquáticos e até peixes, mas na maioria dos casos algumas espécies envolvidas não causam doenças em humanos. A espécie *Streptococcus agalactiae* recebeu este nome em 1896 devido a sua associação a infecções, causando mastite bovina, sendo isolados no leite (13).

Este patógeno bacteriano foi descrito inicialmente em 1887 como um agente patogênico animal. Infecções humanas causadas por esta bactéria foram relatadas na década de 1930, e desde a década de 1970 tem sido reconhecida como o principal patógeno neonatal no mundo desenvolvido (6).

O gênero *Streptococcus agalactiae* ou Estreptococo do grupo B de Lancefield são cocos Gram-positivos, catalase negativos, oxidase negativos, beta-hemolíticos e que apresentam em comum um polissacarídeo de membrana (31).

Nos últimos anos, a taxonomia dos estreptococos foi submetida a uma exaustiva revisão e ampliação. A localização taxonômica da família estreptococcaceae foi questionada e o número de diferentes espécies foi aumentado (19).

A maioria das espécies é constituída de anaeróbios facultativos e alguns crescem somente em atmosfera enriquecida com dióxido de carbono. As exigências nutricionais desses micro-organismos são complexas, necessitando da utilização de meios enriquecidos com sangue ou soro para seu isolamento (24).

A composição da parede celular do *Streptococcus* é similar a de outras bactérias Gram-positivas, sendo formada primeiramente de glicopeptídeo no qual estão inseridos diversos carboidratos, ácidos teicoicos, lipoproteínas e proteínas de superfície (19).

Streptococcus agalactiae é uma das principais causas de doença ou morte entre os recém-nascidos e uma emergente causa de infecção invasiva nos idosos. Nove distintos sorotipos capsulares têm sido descritos, porém, as principais doenças de isolados nos Estados Unidos e na Europa pertencem a apenas cinco sorotipos: Ia, Ib, II, III e V (39).

O sorotipo III de EGB, foi o que mais se observou entre os recém-nascidos doentes nos EUA, no Brasil houve o predomínio do sorotipo II e Ia, em gestantes de Jundiaí, São Paulo (2).

Diversos genes identificados como codificação de proteínas de superfície e produtos secretados pelo *S. agalactiae* são potenciais fatores virulência: SIP (SAG0032), fator CAMP (SAG2043), R5 proteína (SAG1331), enolase estreptocócica (SAG0628), hialuronidase (SAG1197) (27) e hemolisina/citolisina (cylE, SAG0669) e os genes: lmb, codificador da proteína ligadora de laminina (SAG1234) e scpB codificador da C5a peptidase (SAG1236). A proteína Rib tem sido detectada em cepas de sorotipos II e III, enquanto que o sorotipo V expressa um membro relacionado à proteína da família Alp3 (38).

A recombinação é importante para genes codificadores de virulência. Estudo realizado por Springman e colaboradores (37) mostrou evidências laterais para a troca de genes entre genótipos divergentes em alguns alelos. Estes dados sugerem que o EGB tem perfis distintos de genes de virulência, importantes para a patogênese da doença, como por exemplo a linhagem CC17, que está associada a doenças neonatais, a qual é relativamente homogênea e, portanto, parece ter divergido de forma independente com um conjunto exclusivo de características de virulência. Esses perfis podem ser utilizados como marcadores para a detecção rápida de cepas, bem como para a produção de vacinas.

O *Streptococcus agalactiae* produz dois polissacarídeos de superfície: o

carboidrato associado à parede celular que é comum a todas as cepas e o do tipo específico polissacarídeo capsular. Há no carboidrato do grupo B uma complexa estrutura de ramnose, glucitol fosfato, N-acetilglucosamina e galactose. Todos os nove polissacarídeos capsulares reconhecidos do *S. agalactiae* contêm resíduos de ácido siálico como parte de sua unidade, uma característica que contribui para a virulência através da inibição da ativação do complemento pela via alternativa (38).

Outro mecanismo de virulência é o ácido lipoteicoico. Ele foi inicialmente postulado para mediar a aderência do *S. agalactiae* as células epiteliais, mas estudos posteriores demonstraram que contêm propriedades citotóxicas e não adesivas contra células eucarióticas (32).

Análise de dados provenientes de diferentes regiões geográficas, realizada por Brochet e colaboradores (6), mostrou que isolados de cinco complexos clonais (CCs) são capazes de infectar e colonizar neonatos, dos quais o CC17 é um dos principais clones neonatais hiperinvasivos. A recente análise do genoma de oito sequências demonstrou que a estirpe de classificação não reflete a verdadeira diversidade genética descrita por toda a análise do genoma. Consistentemente, a alta variabilidade do genoma conduz ao conceito de um pan-genoma para a espécie *S. agalactiae*.

A adesão às células epiteliais por estreptococos é um evento chave no processo de infecção que permite a colonização das superfícies epiteliais. Após a colonização, as bactérias podem, eventualmente, penetrar na barreira epitelial e ir para a corrente sanguínea e tecidos mais profundos. Aderência é frequentemente mediada por interações específicas entre os estreptococos e os componentes proteicos da membrana celular do hospedeiro: uma estrutura tridimensional de glicoproteínas e contém as proteínas

de colágeno, laminina, fibronectina e fibrinogênio (32).

Estudos recentes têm caracterizado duas proteínas, FbsA e FbsB, envolvidas na adesão e invasão das células hospedeiras humanas por cepas de *S. agalactiae* através de uma ligação bacteriana ao fibrinogênio humano. Ao estudar uma coleção de 111 cepas de *S. agalactiae* humanos dos órgãos genitais e neonatal previamente identificadas por várias técnicas, quantificou-se a capacidade das cepas de se ligarem ao fibrinogênio humano e a correlação destas propriedades com as características genéticas FbsA e FbsB das cepas em um nível populacional (30).

O fibrinogênio também interfere na ativação do complemento, protegendo patógenos recobertos contra a opsonização e fagocitose (12).

Cepas apresentando níveis significativamente mais elevados da ligação ao fibrinogênio humano pertencem a um grupo filogenético de cepas associadas à meningite neonatal, atualmente conhecida como o ST-17 clone, que é composto por cepas do sorotipo III. Estes resultados indicam que cepas de *S. agalactiae* possuem uma ampla variedade de conteúdo Fbs (gene que influencia significativamente a capacidade de cepas para vincular ao fibrinogênio humano). Variações na configuração e na expressão das proteínas Fbs podem, portanto, em parte, explicar a variabilidade de virulência em espécies de *S. agalactiae* (30).

Estudo realizado por Buccato e colaboradores (7) mostrou que um plasmídeo inteiro codificador do pili pode ser transferido de um EGB para uma bactéria não patogênica. As bactérias recombinantes adquirem capacidade de produzir estruturas semelhantes ao pili em sua superfície, levando à noção de que o pili estreptocócico é codificado em plasmídeos mobilizados horizontalmente entre diferentes espécies. Isso explica a presença de pili em todos os estreptococos patogênicos.

Resistência aos antimicrobianos

As populações bacterianas estão sujeitas a processos complexos de diversificação que envolvem a mutação e a transferência horizontal de DNA mediada por transformação, transdução ou conjugação. Estudo realizado por Brochet e colaboradores em 2008 (6), demonstrou que grandes segmentos de DNA de até 334 kb do cromossomo do *S. agalactiae* podem ser transferidos através da conjugação de múltiplos sítios de iniciação. Desta forma, a análise dos polimorfismos de nucleotídeos entre os oito isolados demonstrou que cada cromossomo é um grande mosaico de fragmentos cromossômicos de antepassados diferentes, sugerindo que as trocas de DNA têm contribuído para a dinâmica do genoma na população natural.

O genoma do *S. agalactiae* revela substanciais semelhanças com os agentes patogênicos humanos como o *Streptococcus pyogenes* e *Streptococcus pneumoniae*, porém difere dos outros estreptococos em várias vias metabólicas relacionadas com sistemas de transporte de membrana, que provavelmente dizem respeito à adaptação a diferentes nichos em seus hospedeiros humanos e animais. Muitos genes estão associados com elementos móveis, incluindo bacteriofagia, transposições e inserções de sequências, podendo adquirir traços de virulência de outras espécies e permitindo a adaptação ambiental (38).

Estudo realizado pelo Instituto Pasteur no ano de 1976 mostrou a incipiente existência de dois plasmídeos que determinavam a resistência à tetraciclina (RIP500) e ao cloranfenicol e eritromicina (RIP501), isolados a partir de uma cepa de *Streptococcus agalactiae* (14). Em 2001, Murdoch e Reller (23) indicaram que a eritromicina e clindamicina não são mais alternativas confiáveis para o tratamento e prevenção de infecções estreptocócicas do grupo B após estudarem isolados de 192 pacientes com doença invasiva. Foram estudadas três cepas

de *Streptococcus agalactiae* altamente resistente às fluoroquinolonas, no Japão. Em comparação com cepas sensíveis, estas quinolona-resistentes tinham mutações de ponto duplo na resistência às quinolonas, regiões determinadas *gyrA* e *parC*.

Análise comparativa da sequência revelou a possibilidade de transferência de genes entre *S. agalactiae* e outro estreptococo beta-hemolítico: *Streptococcus difficile* (18).

Em 2009, Murayama e colaboradores (22) revelaram a existência de 45 cepas resistentes à levofloxacina ao estudarem isolados de 189 pacientes com infecções invasivas. As cepas foram analisadas por tipo capsular através de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Foram descritas no Brasil 189 cepas de *Streptococcus agalactiae* resistentes a antibióticos isoladas de bovinos (38 isolados) e humanos (151 isolados). Todas as amostras foram resistentes à tetraciclina (TET) e 16 (8,5%) também foram resistentes à eritromicina, correspondendo a 23,7% do TET-resistentes isolados de bovinos e 4,6% do TET-resistentes isolados de humanos (10).

As taxas de resistência à eritromicina e clindamicina entre cepas de *Streptococcus agalactiae* isoladas no Hospital Clínico San Carlos, na Espanha, aumentaram de 4,2 e 0,8% em 1993 para 17,4 e 12,1%, respectivamente em 2001, a resistência à eritromicina foi devido principalmente à presença da methylase Erm (B), enquanto o fenótipo M foi detectado em 3,8% das cepas. A telitromicina foi muito ativa contra cepas resistentes à eritromicina, independentemente dos seus mecanismos de resistência aos macrolídeos (4).

Produção de vacinas

Desenvolver vacinas eficazes contra doenças infecciosas que possuem relevância global é um desafio para a saúde pública. Vacinas contra os sorotipos de EGB que são predominantes nos Estados Unidos e Europa

não são plenamente eficazes contra os sorotipos comuns em outras partes do mundo. Novas tecnologias e abordagens inovadoras estão sendo usadas para identificar antígenos que superem a especificidade e que poderiam constituir a base de uma vacina eficaz globalmente (16).

Para a maioria das bactérias patogênicas, a vacina ideal seria provavelmente incluir uma proteína de superfície única, que evoca imunidade e é expressa por todos os isolados clínicos. Todo antígeno de superfície que é alvo para a imunidade protetora natural em infecções pode apresentar variação antigênica, necessitando o desenvolvimento de vacinas polivalentes. Como anticorpos protetores são transferidos via transplacentária, uma vacina destinada a proteger contra doença neonatal pode ser administrada a mulheres grávidas ou adolescentes (21).

A produção de vacinas para EGB tem incidido sobre duas linhas de pesquisa: a cápsula de polissacarídeo, um importante fator de virulência e as proteínas de superfície (34).

Em 2002, um estudo realizado por Hughes e colaboradores revelou êxito na utilização de técnica proteômica para identificar antígenos vacinais. Proteínas de superfície foram separadas por eletroforese bidimensional e identificadas através de sequenciamento de peptídeos e de metodologias de genética reversa. Seis destas proteínas, previamente identificados em EGB, foram sequenciadas e clonadas: carbamoiltransferase, ornitina, fosfoglicerato quinase, nonphosphorylating gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, purina nucleosídeo fosforilase, enolase, e glicose-6-fosfato isomerase. Estas proteínas purificadas foram utilizadas para produzir soros, sendo eficaz em modelos animais.

O polissacarídeo capsular do EGB é um importante fator de virulência, mas é uma variável imunogênica em seres humanos. Em 1992, estudo realizado por Paoletti e colaboradores

(27) aumentou a imunogenicidade do polissacarídeo capsular tipo II (cadeias laterais com terminações em ácido siálico) por acoplamento ao toxoide tetânico (TT). Soro de coelhos vacinados com tipo II-TT conjugado (II-TT) continha anticorpos específicos ao tipo de polissacarídeo II, bem como para TT, enquanto os coelhos vacinados com polissacarídeo do tipo II desacoplado não conseguiram produzir um tipo de resposta de anticorpos específicos.

Em 1996, Kasper e colaboradores (17) estudaram uma vacina para EGB sorotipo III, através do polissacarídeo capsular. Este estudo concluiu que o acoplamento do polissacarídeo com uma proteína transportadora resultou em uma vacina conjugada com a expressão de um epítipo conservado envolvendo o ácido sialílico e obteve uma imunogenicidade melhorada em relação ao polissacarídeo capsular não acoplado.

Tudo que precisa ser testado em larga escala em gestantes enfrenta um debate ético científico. Vários questionamentos, porém, ainda pairam em relação à vacina contra o EGB: Qual o número de doses ideal? Há necessidade de reforços? Qual sua real proteção na prática clínica? Quando conseguiremos desenvolver uma vacina pentavalente? Como aprovar e testar essa vacina em larga escala? Será possível e eficaz vacinar mulheres não gestantes em idade fértil? (34).

Importância do diagnóstico pré-natal para *Streptococcus agalactiae*

A sepse neonatal é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo. A cada ano, aproximadamente 30 milhões de recém-nascidos são acometidos e cerca de 1 a 2 milhões destes morrem (11).

Nos Estados Unidos, desde a instituição de estratégias preventivas recomendadas pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) do uso de antibiótico profilático no parto de gestantes em risco para infecção por

Estreptococo do grupo B, houve decréscimo de aproximadamente 70% dos casos de doença estreptocócica de início precoce no recém-nascido, diminuindo de 1,5 para 0,5 por 1.000 nascidos vivos (3).

No Brasil, o Estreptococo do grupo B ainda não é devidamente valorizado na etiologia de infecções em neonatos, apesar da gravidade da infecção e de a mesma ser passível de benefícios profiláticos (3).

Infelizmente, não há estratégias públicas de prevenção e tratamento direcionadas à redução 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 (11).

Com relação à qualidade da atenção dedicada ao pré-natal, os principais problemas apontados em estudos da literatura referem-se ao não-cumprimento das normas e rotinas por parte dos profissionais, ao não-preenchimento de registros e à constatação de que os cuidados dispensados são inversamente direcionados às necessidades (35).

A detecção de amostras resistentes aos antibióticos recomendados pelo *Center of Disease Control* (CDC) nos casos de alergia à penicilina, bem como a frequência relativamente elevada de colonização por EGB (19,2%), alertou para a importância de incluir, no exame pré-natal, a realização de cultura para pesquisa da colonização e a avaliação sistemática da suscetibilidade aos antimicrobianos, a fim de que haja uma escolha racional do antimicrobiano a ser utilizado na quimioprofilaxia, evitando a propagação da resistência bacteriana (5).

Objetivos

Objetivos gerais

Revisar a bibliografia atual sobre os fatores de virulência, abordar os

fatores de risco maternos envolvidos na sepse neonatal e resistência aos antimicrobianos do *Streptococcus agalactiae*, bem como as medidas adotadas internacionalmente para a sua prevenção.

Obter do banco de dados do Instituto de Patologia Dr. Jorge Furtado Ltda. o número de isolados de Estreptococo do grupo B em culturas de amostras por swab vaginal e anal de gestantes atendidas no período de 2005 a 2009.

Objetivo específico

Determinar, após compilação de resultados, que amostra clínica apresenta maior frequência de positividade para Estreptococo do grupo B. Comparar os resultados deste estudo com os resultados divulgados nas publicações atuais, obtidos através de revisão bibliográfica.

Metodologia

A princípio a metodologia empregada foi revisão bibliográfica de dados obtidos nas bases do Pubmed, Bireme e Scielo, escolhendo trabalhos renomados, de valor informativo e qualidade de publicação, considerando questões científicas e metodológicas do tema proposto. As palavras-chave utilizadas na identificação dos artigos foram: "diagnóstico pré-natal de *Streptococcus agalactiae*", "vacina para EGB", "*Streptococcus agalactiae*", "complicações infecciosas na gravidez", "perinatologia", "terceiro trimestre da gravidez" e suas traduções para língua inglesa.

Em seguida foi realizado o levantamento dos resultados do Banco de Dados do Instituto de Patologia Dr. Jorge Furtado Ltda., seguindo os critérios de inclusão percentual de cultura total realizada de janeiro de 2005 a junho de 2009 para pesquisa de EGB, percentual de amostras de swab anal e vaginal com suas respectivas positivities para *Streptococcus agalactiae*.

Resultados e Discussão

No presente estudo, foram avaliados 237 resultados de pacientes atendidas no Instituto de Patologia Clínica Dr. Jorge Furtado de Uberaba-MG, de 1º de janeiro de 2005 a 16 de junho de 2009, que realizaram a pesquisa do Estreptococo do grupo B (EGB).

Após compilação dos resultados, obteve-se a faixa etária das gestantes, que variou entre 17 e 44 anos, com média de idade de 29,8 anos.

Destas 237 gestantes, 220 realizaram a dupla coleta (anorretal e vaginal) conforme recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 2004). As demais 17 pacientes realizaram a pesquisa apenas no sítio vaginal, resultando na positividade de apenas duas amostras (11,8%).

A coleta dupla anorretal e vaginal é importante, pois aumenta consideravelmente a taxa de prevalência da colonização pelo EGB, até duas vezes mais que a coleta de apenas um dos sítios, de tal forma que a coleta de apenas um sítio tornaria o protocolo de profilaxia menos eficaz na redução da incidência de infecção neonatal (3, 5). Estudo realizado por Alves (1) demonstrou que se deixaria de detectar 56,5% de gestantes se a coleta fosse apenas anorretal e cerca de 20% se fosse utilizado apenas amostra vaginal.

Das 237 amostras estudadas, foram isolados EGB em 57 pacientes, resultando em 24% da população. Quanto ao sítio de isolamento, obtiveram-se os seguintes resultados: 24 amostras (42,1%) somente sítio vaginal, 10 (17,5%) somente sítio anal e 23 (40,4%) isolados em ambos os sítios de coleta, como demonstrado na Tabela 1 e na Figura 1.

Estudos realizados na Universidade Estadual de Londrina revelaram uma taxa de colonização de 14,9% (3). No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), em situações de rotura prematura

de membranas e trabalho de parto prematuro, 27,6% (26). No Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná, 15% (25) e no Hospital Universitário de Jundiaí, 14,6% (1). Estes estudos demonstram a grande variação dessas taxas na dependência da região em estudo.

A positividade para o presente estudo foi de 24,0%, como ilustrado na Figura 2, aproximando-se dos dados obtidos por Nomura (26).

Considerando-se que cerca de 50 a 75% dos recém-nascidos expostos ao EGB intravaginal tornam-se colonizados e que 1 a 2% de todos os recém-nascidos de mães portadoras irão desenvolver doença invasiva de início precoce (29), é de extrema importância que mães colonizadas sejam diagnosticadas em tempo hábil, visto que a positividade encontrada no presente estudo demonstrou um número elevado de gestantes portadoras do EGB. Observou-se também o aumento progressivo no número de pedidos médicos para o diagnóstico pré-natal de EGB a partir de 2008, como demonstrado na Figura 3, devido às recomendações do CDC e aos estudos realizados no Brasil, destinados a demonstrar a importância deste diagnóstico para a saúde materna e do recém-nascido, bem como para a saúde pública brasileira.

Considerações Finais

O Estreptococo do grupo B está associado à infecção materna puerperal, sendo de grande preocupação a sepse neonatal precoce, observada com menor frequência, porém com maior mortalidade entre prematuros. A colonização ocorre em metade dos recém-nascidos de mães portadoras, mas apenas 2% terão os quadros infecciosos neonatais. Se a prevalência de colonização materna nacional for de 20% em média, devemos ter uma incidência de dois casos para cada 1.000 nascidos vivos na ausência de intervenções profiláticas.

No Brasil ainda não existe a vigi-

lância de casos de sepse neonatal nem dados populacionais que permitam confirmar esta incidência.

O uso de antibiótico no trabalho de parto (penicilina intravenosa) é a intervenção profilática recomendada, porém para que não haja uso indiscriminado de antibióticos é necessário o exame microbiológico para seleção de mães portadoras de EGB, visto que apenas dois em cada 1.000 partos de gestantes colonizadas podem ter recém-nascidos acometidos pela sepse neonatal precoce.

A primeira estratégia proposta e adotada internacionalmente foi o uso de fatores de risco como parto prematuro, temperatura superior a 38°C durante trabalho de parto, ruptura de membranas por mais de 18 horas ou antecedente de feto anterior acometido por EGB e infecção urinária por EGB na gestação (3).

O debate sobre o uso de cultura pré-natal tardia em substituição aos fatores de risco é intenso. A mudança de conduta nos EUA seguiu as recomendações do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Em 1996, propunham-se as duas estratégias, fatores de risco no trabalho de parto ou triagem pré-natal, para orientar a profilaxia intraparto. Na publicação de 2002, decidiu-se pela exclusão da primeira estratégia, visto que metade dos casos de sepse precoce ocorria sem fatores de risco e que se conseguia uma melhor adesão à profilaxia pelos profissionais quando o resultado da cultura era disponível. Outras razões para uso da triagem incluíram o argumento de reduzir o uso de antibiótico desnecessário em mulheres não colonizadas, facilitar a recomendação e a definição de indicadores para avaliação da implementação da estratégia.

No Brasil, o projeto Diretrizes da Associação Médica Brasileira sugere realização de cultura no terceiro trimestre se houver fatores de risco, proposta diferente das que constam na literatura internacional. A prefeitura

Tabela 1. Distribuição das gestantes com cultura positiva para EGB, de acordo com o sítio anatômico da amostra

	Colonização pelo Estreptococo do Grupo B	
	N	%
Não colonizada	180	76%
Colonizada	57	24%
Sítio de isolamento		
Vaginal	24	42,1%
Anal	10	17,5%
Vaginal + Anal	23	40,4%

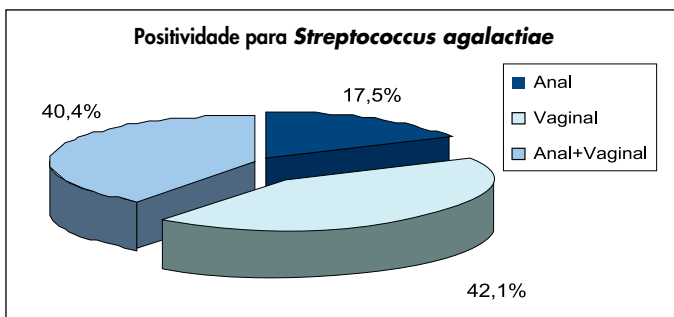


Figura 1. Porcentagem de pacientes colonizadas por EGB, de acordo com o sítio de coleta, obtida através da compilação dos resultados do banco de dados do Instituto de Patologia Clínica Dr. Jorge Furtado entre 2005 e 2009

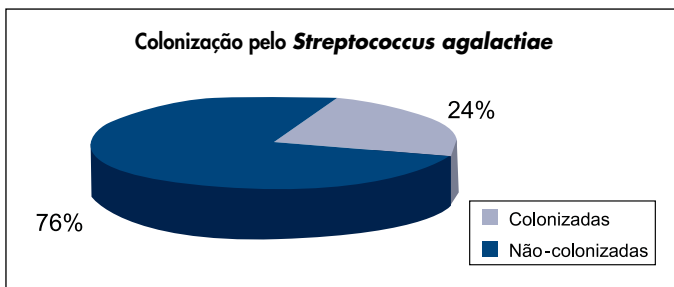


Figura 2. Comparação entre os resultados de positividade obtidos através do banco de dados do Instituto de Patologia Clínica Dr. Jorge Furtado entre 2005 e 2009

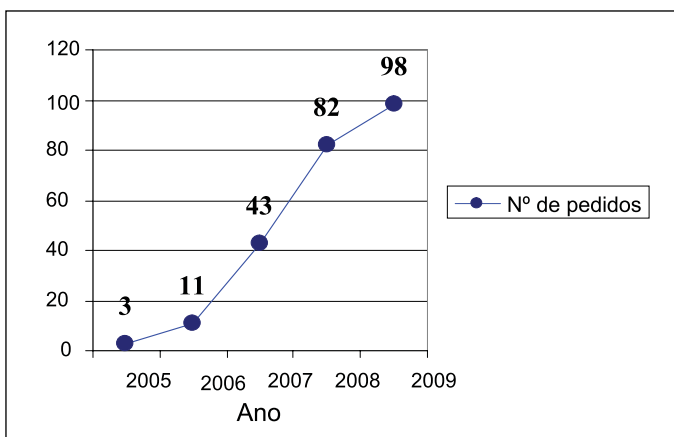


Figura 3. Número de pedidos médicos obtidos no período de janeiro de 2005 a junho de 2009, através do banco de dados do Instituto de Patologia Clínica Dr. Jorge Furtado

de São Paulo elaborou um encarte técnico de assistência obstétrica e pré-natal intitulado "Mãe Paulistana", onde há uma nota técnica sobre a prevenção da infecção neonatal pelo EGB. As diretrizes são destinadas à atenção básica e também às maternidades.

Diante da análise que realizamos podemos concluir que se faz necessário que a triagem do *S. agalactiae* em gestantes no nosso país tenha uma atenção maior por parte do Ministério da Saúde para que o mesmo inclua no protocolo do pré-natal esse tipo de exame, como aconteceu com as sorologias há tempos atrás. Pois o uso indiscriminado de antibióticos futuramente pode levar a uma situação mais agravada como o aumento de cepas resistentes e já é fato comprovado que a política de prevenção compensa muito mais do que a de tratamento, tanto em qualidade de vida aos atendidos quanto aos cofres públicos.

Correspondências para:

Leticia Montes
letsmontes@yahoo.com.br

Referências Bibliográficas

1. Alves VMN. Prevalência de Fatores associados à colonização retal e vaginal pelo Estreptococo do grupo B em parturientes e suas características fenotípicas. 2005. Tese (Mestrado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.
2. Amaral E. Estreptococo do grupo B: rastrear ou não rastrear no Brasil? Eis a questão. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Rio de Janeiro, 27(4). 2005.
3. Beraldo C et al. Prevalência da Colonização Vaginal e Anorretal por Estreptococo do Grupo B em Gestantes do Terceiro Trimestre. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Rio de Janeiro, 26(7). 2004.
4. Betriu C et al. Erythromycin and Clindamycin Resistance and Telithromycin Susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, 47(3). 2003.
5. Borger IL et al. *Streptococcus agalactiae* em gestantes: prevalência de colonização e avaliação da suscetibilidade aos antimicrobianos. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. Rio de Janeiro, 27(10). 2005.
6. Brochet M et al. Shaping a bacterial genome by large chromosomal replacements, the evolutionary history of *Streptococcus agalactiae*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Boston, 105(41). 2008.
7. Buccato S et al. Use of *Lactococcus lactis* Expressing Pili from Group B *Streptococcus* as a Broad-Coverage Vaccine against Streptococcal Disease. The journal of infectious disease. Chicago, 194(03). 2006.
8. Centers for Disease Control And Prevention (CDC). Laboratory practices 54 for prenatal group B Streptococcal screening-seven

- states, 2003. *MMWR Morb Mortal* 55 Wkly Rep. 53(23). 2004.
9. Coimbra LC et al. Fatores associados à inadequação do uso da assistência pré-natal. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, 37(4). 2003.
 10. Duarte RS et al. Distribution of Antimicrobial Resistance and Virulence-Related Genes among Brazilian Group B Streptococci Recovered from Bovine and Human Sources. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, 49(1). 2005.
 11. Filho DSC, Tibiriçá SHC, Diniz CG. Doença perinatal associada aos estreptococos do Grupo B: aspectos clínico-microbiológicos e prevenção. *HU Revista*. Juiz de Fora, 34(2). 2008.
 12. Gutekunst H, Eikmanns BJ, Reinscheid DJ. The novel Fibrinogen-Binding Protein FbsB Promotes *Streptococcus agalactiae* Invasion into Epithelial Cells. *Infection and Immunity*. American Society for Microbiology, 72(6). 2004.
 13. Hardie JM, Whiley RA. Classification and overview of the genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *Journal of Applied Microbiology Symposium Supplement*. Londres, 1997.
 14. Horodniceanu T et al. R Plasmids in *Streptococcus agalactiae* (Group B). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, 10(5). 1976.
 15. Hughes MJG et al. Identification of Major Outer Surface Proteins of *Streptococcus agalactiae*. *Infection and Immunity*, American Society for Microbiology, 70(3). 2002.
 16. Johri AK et al. Group B Streptococcus: global incidence and vaccine development. *Nature Reviews Microbiology*. New York, vol 4. 2006.
 17. Kasper LD et al. Immune response to type III group B streptococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *The journal of clinical investigation*. Harvard, 98(10). 1996.
 18. Kawamura Y et al. First *Streptococcus agalactiae* Isolates Highly Resistant to Quinolones, with Point Mutations in *gyrA* and *parC*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, American Society for Microbiology, 47 (11). 2003.
 19. Koneman EW et al. *Diagnóstico microbiológico*. Rio de Janeiro: MEDSI, 5 ed, 2001.
 20. Lajos JG et al. Colonização Bacteriana do canal cervical em gestantes com trabalho de parto prematuro ou ruptura prematura de membranas. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Rio de Janeiro, 30(8). 2008.
 21. Lindahl G, Carlemalm MS, Areschoug T. Surface Proteins of *Streptococcus agalactiae* and Related Proteins in Other Bacterial Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology, 18(1). 2005.
 22. Murayama SY et al. Capsular Type and Antibiotic Resistance in *Streptococcus agalactiae* Isolates from Patients, Ranging from Newborns to the Elderly, with Invasive Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, 53(6). 2009.
 23. Murdoch DR, Reller B. Antimicrobial Susceptibilities of Group B Streptococci Isolated from Patients with Invasive Disease: 10-Year Perspective. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology, 45(12). 2001.
 24. Murray PR. *Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 4ed, 2004.
 25. Mocelin CO et al. Isolamento de *Streptococcus agalactiae* de gestantes na região de Londrina, PR. *Rev. Bras. Ginecol. Obst.* Rio de Janeiro, 17(9). 1995.
 26. Nomura ML. Colonização materna e neonatal por estreptococo do grupo B em gestantes com trabalho de parto prematuro e/ou ruptura prematura pré-termo de membranas. 2004. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2004.
 27. Paoletti LC et al. Group B Streptococcus type II polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Infection and Immunity*. American Society for Microbiology, 60 (10). 1992.
 28. Pinheiro RS et al. Estudo dos fatores de risco maternos associados à sepse neonatal precoce em hospital terciário da Amazônia brasileira. *Rev. Bras. Ginecol. Obst.* Rio de Janeiro, 29(8). 2007.
 29. Pogere A et al. Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal. *Rev. Bras. Ginecol. Obst.* Rio de Janeiro, 27(8). 2005.
 30. Rosenau A et al. Evaluation of the Ability of *Streptococcus agalactiae* Strains Isolated from Genital and Neonatal Specimens To Bind to Human Fibrinogen and Correlation with Characteristics of the *fbsA* and *fbsB* Genes. *Infection and Immunity*, American Society for Microbiology, 75(3). 2007.
 31. Rojo P et al. Caracterización molecular en aislados chilenos de *Streptococcus agalactiae*. *Revista médica de Chile*. Santiago, 136(5). 2008.
 32. Schubert A et al. The Fibrinogen Receptor FbsA Promotes Adherence of *Streptococcus agalactiae* to Human Epithelial Cells. *Infection and Immunity*, American Society for Microbiology, 72(11). 2004.
 33. Serruya SJ, Cecatti JG, Lago TG. O Programa de Humanização no pré-natal e nascimento do Ministério da Saúde no Brasil: resultados iniciais. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 20(5). 2004.
 34. Silva LJ, Richtmann R. Vacinas em desenvolvimento: estreptococo do grupo B, herpes-zoster, HIV, malária e dengue. *Jornal de Pediatria*. Porto Alegre, 82(3). 2006.
 35. Silveira DS, Santos IS, Costa JSD. Atenção pré-natal na rede básica: uma avaliação da estrutura e do processo. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro, 17(1). 2001.
 36. Simões JA et al. Influência do conteúdo vaginal de gestantes sobre a recuperação do estreptococo do grupo B nos meios de transporte Stuart e Amies. *Rev. Bras. Ginecol. Obst.* Rio de Janeiro, 27(11). 2005.
 37. Springman AC. Selection, Recombination, and Virulence Gene Diversity among Group B Streptococcal Genotypes. *Journal of Bacteriology*. Washington, 191(17). 2009.
 38. Tettelin H et al. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Boston, 99(19). 2002.
 39. Tettelin H et al. Genome analysis of multiple pathogenic isolates of *Streptococcus agalactiae*: Implications for the microbial “pan-genome”. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Boston, 102(39). 2005.