

Prevenção da doença perinatal pelo estreptococo do grupo B: atualização baseada em algoritmos

Prevention of perinatal group B streptococcal disease: algorithm-based update

Tadeu Coutinho¹
 Conrado Milani Coutinho²
 Juliana Barroso Zimmermann³
 Renata Marques Marcato⁴
 Larissa Milani Coutinho⁵

Palavras-chave

Estreptococo do grupo B
 Cuidado pré-natal
 Assistência perinatal
 Septicemia
 Mortalidade perinatal

Keywords

Group B streptococcus
 Prenatal care
 Perinatal care
 Sepsis
 Perinatal mortality

Resumo

A infecção pelo estreptococo β -hemolítico do grupo B (EGB) ou *Streptococcus agalactiae* persiste como uma causa líder de morbimortalidade perinatal. A antibioticoprofilaxia da infecção pelo EGB, baseada no rastreio universal em gestações de 35 a 37 semanas, é mais efetiva do que a estratégia baseada em fatores de risco. A seleção do antibiótico deve se basear na suscetibilidade da cepa do EGB e na história materna de alergia ao medicamento. A penicilina G, administrada por via endovenosa (≥ 4 horas), continua sendo a droga de escolha para a profilaxia intraparto, enquanto a ampicilina é uma alternativa aceitável. A cefazolina é recomendada para gestantes alérgicas à penicilina, as quais apresentam baixo risco de anafilaxia, enquanto a clindamicina e a eritromicina são indicadas para os casos com alto risco de anafilaxia. A vancomicina deve ser utilizada nas gestantes alérgicas à penicilina, quando houver resistência à clindamicina e à eritromicina ou quando a sensibilidade a essas drogas for desconhecida. No entanto, devido à persistência da morbimortalidade perinatal e ao surgimento de novos dados relevantes nas áreas de epidemiologia, obstetrícia, neonatologia, microbiologia, biologia molecular e farmacologia, em 2010, o *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) publicou uma terceira revisão das suas diretrizes sobre a doença causada pelo EGB. Este artigo de atualização propõe-se a divulgar de forma comentada e sintética, baseada prioritariamente em algoritmos, as recentes diretrizes do CDC sobre o tema.

Abstract

Group B streptococcus (GBS) or *Streptococcus agalactiae* remains as a leading cause of perinatal morbidity and mortality. The antibiotic prophylaxis of GBS infection, based on universal screening in pregnancies from 35 to 37 weeks, is more effective than a strategy based on risk factors. The choice of antibiotic should be based on the susceptibility of the strain of GBS and on the maternal history of allergy to the medicine. Penicillin G, administered intravenously (≥ 4 hours), remains the drug of choice for intrapartum prophylaxis, while ampicillin is an acceptable alternative. Cefazolin is recommended for pregnant women allergic to penicillin, who present low risk of anaphylaxis, while clindamycin and erythromycin are recommended for cases with high risk of anaphylaxis. Vancomycin should be used in pregnant women allergic to penicillin when there is resistance to erythromycin and clindamycin, or the sensitivity to these drugs is unknown. However, due to the persistence of perinatal morbidity and mortality and the emergence of new relevant data in the fields of epidemiology, obstetrics, neonatology, microbiology, molecular biology and pharmacology, in 2010, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) published a third revision of the guidelines disease caused by GBS. This update article aims at disseminating the synthetic form – primarily based on algorithms – and commenting on these recent CDC guidelines.

¹ Professor-associado de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (FM-UFJF) – Juiz de Fora (MG), Brasil.

² Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Professora Adjunta de Obstetrícia da FM-UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁴ Professora Substituta de Obstetrícia da FM-UFJF – Juiz de Fora (MG), Brasil.

⁵ Médica Residente da Maternidade Odete Valadares (MOV) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Tadeu Coutinho – Rua Batista de Oliveira, 1.070/1.502 – Centro – CEP: 36010-532 – Juiz de Fora (MG), Brasil – E-mail: tcoutinhof@yahoo.com.br

Introdução

Até a década de 1970, os estreptococos β -hemolíticos do grupo B (EGB) eram conhecidos como agentes etiológicos da mastite bovina e, como consequência, receberam a denominação de *Streptococcus agalactiae*. A partir de então, quando foi reconhecido como um importante patógeno humano, a prevenção efetiva da morbimortalidade relacionada à infecção neonatal precoce, causada pelo EGB, persiste como um dos mais importantes desafios da Perinatologia.

No recém-nascido, a infecção pelo micro-organismo se caracteriza primariamente por sepse e pneumonia ou, mais raramente, meningite. A infecção neonatal precoce – com menos de sete dias de vida – é adquirida verticalmente por meio da exposição ao EGB, presente na vagina da gestante colonizada¹ (A). Ocorrem também complicações maternas que abrangem infecção do trato urinário, amnionite, endometrite, sepse e, menos frequentemente, meningite² (A).

Justifica-se, portanto, a divulgação das pesquisas empreendidas e da evolução das recomendações sobre a prevenção e o tratamento da infecção neonatal precoce causada pelo EGB. Com tal objetivo, este artigo de atualização propõe-se a divulgar de forma comentada e sintética, baseada prioritariamente em algoritmos, as mais recentes diretrizes do *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) sobre o tema, publicadas no final de 2010¹ (A). Na revisão do CDC, foram utilizadas principalmente informações baseadas nas evidências científicas disponíveis e, na insuficiência destas, em opiniões de especialistas. As recomendações foram aprovadas e também publicadas, em 2011, pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)² (A). Outras importantes entidades científicas aprovaram as novas orientações: *American Academy of Pediatrics* (AAP), *American College of Nurse-Midwives* (ACNM), *American Academy of Family Physicians* (AAFP) e *American Society for Microbiology* (ASM)¹ (A).

Discussão

Em 1996, nos Estados Unidos da América, o CDC publicou as primeiras diretrizes nacionais de consenso sobre a doença, com a colaboração do ACOG e da AAP. Foram admitidas, como alternativas aceitáveis para prevenção, tanto o rastreamento por meio de cultura vaginorretal tardia (35 a 37 semanas gestacionais) como a avaliação baseada em fatores de risco³ (A).

Em 2002, com base principalmente em novas evidências de um grande estudo de coorte retrospectivo, essas diretrizes foram atualizadas e recomendaram o rastreio antenatal, por meio de cultura vaginorretal com 35 a 37 semanas de gestação, como estratégia única para orientar a quimioprofilaxia intraparto da infecção precoce pelo

EGB⁴ (A). Este estudo demonstrou que a efetividade do rastreamento antenatal tardio, pela cultura para EGB, foi mais de 50% superior à da abordagem alternativa, baseada em fatores de risco⁵ (A). Como esperado, as diretrizes não surtiram nenhum efeito sobre a infecção neonatal tardia, que é resultante de transmissão nosocomial na maioria das vezes^{1,6} (A, B). Os casos de infecção tardia surgem após a primeira semana e são distribuídos de modo relativamente uniforme pelos primeiros 90 dias de vida.

Como consequência da realização da cultura vaginorretal e da antibioticoprofilaxia intraparto, nos últimos 15 anos ocorreu um declínio dramático da incidência da doença neonatal precoce pelo EGB (1,7/1.000 nascidos vivos *versus* 0,34 a 0,37/1.000 nascidos vivos) nos EUA¹ (A). As taxas de mortalidade neonatal, devido à infecção, também diminuíram de 50%, na década de 1970, para 4 a 6%, nos anos recentes, primariamente devido aos avanços nos cuidados neonatais^{1,7,8} (A, B, A). No entanto, as taxas de colonização materna permanecem estáveis desde 1970, e o micro-organismo persiste como a principal causa de morbimortalidade infecciosa entre os recém-nascidos nos EUA. Mundialmente, estima-se que cerca de 10 a 30% das gestantes são colonizadas de forma transitória, intermitente ou persistente e que, na ausência de qualquer intervenção, 1 a 2% dos recém-nascidos desenvolverão a infecção^{1,2} (A). No Brasil, alguns estudos revelaram que as prevalências de colonização pelo EGB nas gestantes estão dentro da variação relatada em outros países^{9,10} (B). No país, não existe consenso ou recomendação técnica oficial de âmbito nacional sobre o tema¹¹ (D).

Em decorrência desse contexto e na ausência de licenciamento de uma vacina contra o EGB, a nova revisão das diretrizes publicada pelo CDC manteve o rastreio universal, com 35 a 37 semanas de gravidez, e a quimioprofilaxia intraparto como bases da estratégia de prevenção da infecção neonatal precoce causada pelo micro-organismo^{1,2} (A).

Também não ocorreram mudanças em outras recomendações básicas já veiculadas pelas diretrizes anteriores. A penicilina G, administrada por via endovenosa, continua sendo a droga de escolha para a profilaxia intraparto, e a ampicilina é uma alternativa aceitável. Da mesma forma, além das mulheres com culturas positivas para EGB na gravidez atual, manteve-se a indicação de profilaxia intraparto para as gestantes com resultados desconhecidos das culturas e que apresentam os principais fatores de risco para a infecção no momento do trabalho de parto: gestação pré-termo (<37 semanas gestacionais), ruptura prolongada de membranas (≥ 18 horas), corioamnionite materna evidenciada por febre intraparto ($\geq 38,0^\circ\text{C}$), bacteriúria por EGB na gestação atual e história de recém-nascido prévio com a doença^{1,4} (A). Permanecem também citadas como condições de risco: a idade materna precoce, a raça negra e os níveis baixos de anticorpos anticapsulares EGB-específicos.

Devido à insuficiência de dados, persistiram ainda indefinições acerca dos riscos da realização de alguns procedimentos obstétricos, tais como: a colocação de eletrodos e a coleta de sangue no escalpe fetal, o descolamento digital das membranas ovulares e a amniotomia – na presença de colonização materna pelo EGB. Quando for possível, deve-se aguardar o período considerado ótimo (mínimo de quatro horas) de profilaxia intraparto para executar tais procedimentos. Porém, não devem ser adiados se houver uma indicação precisa para sua realização imediata¹ (A).

Entretanto, a terceira versão das diretrizes do CDC contém importantes alterações em relação às orientações de 2002. Suas recomendações se basearam na revisão dos procedimentos para coleta e transporte das amostras, na atualização das indicações para a profilaxia intraparto (Figura 1) e na constatação da necessidade de mudanças relevantes nos cuidados de prevenção e tratamento da doença neonatal precoce pelo EGB (Figuras 2, 3 e 4).

Nos próximos tópicos estão as principais modificações propostas pelas diretrizes de 2010¹ (A).

Ampliação das recomendações sobre os métodos laboratoriais para detecção do EGB

Há crescente interesse em testes de identificação rápida do EGB. A realização de um teste mais rápido de amplificação de ácidos nucleicos (NAAT, em inglês) para EGB tornou-se opcional nos casos de parturientes sem dados sobre a colonização pela bactéria (cultura não-realizada, incompleta ou com resultados desconhecidos) e sem fatores de risco intraparto. A quimioprofilaxia deve ser indicada se o resultado do NAAT for positivo ou se surgir um fator de risco intraparto, a despeito da negatividade do teste.

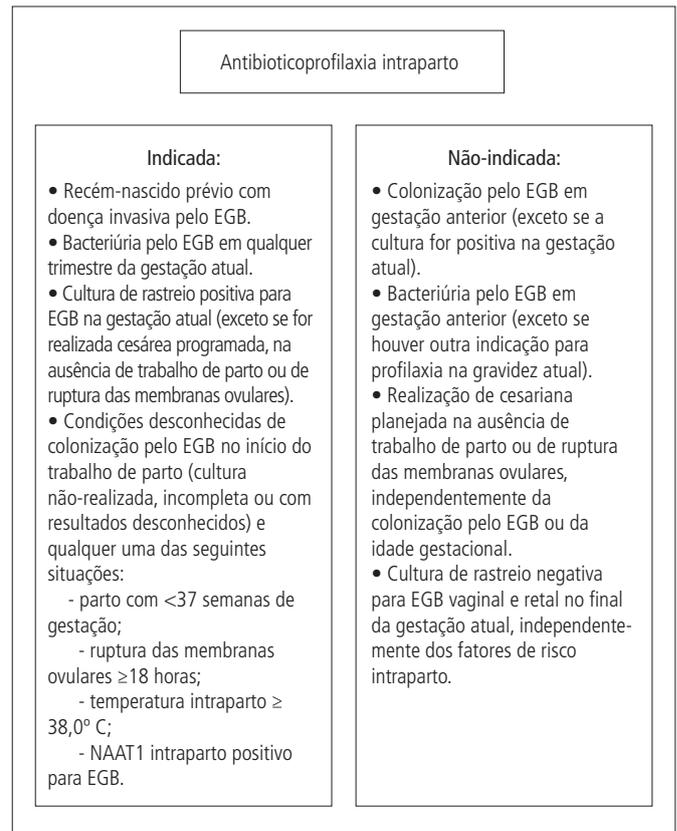
Determinação do número mínimo de colônias do EGB na urina da gestante que deve ser relatado no resultado laboratorial

Na pesquisa rotineira da bacteriúria assintomática na gestação, o laboratório deve rastrear e informar a presença de EGB em concentrações de $\geq 10^4$ unidades formadoras de colônias/mL, em cultura pura ou mista com um segundo micro-organismo.

Individualização e atualização dos algoritmos para rastreamento e quimioprofilaxia intraparto nos casos do trabalho de parto pré-termo e de ruptura prematura de membranas pré-termo

A profilaxia para mulheres com sinais e sintomas de trabalho de parto pré-termo deve ser descontinuada nos casos em que não se confirmar o diagnóstico inicial de trabalho de parto.

Nos casos de ruptura prematura de membranas pré-termo sem trabalho de parto, em que foram utilizados antibióticos para prolongar o período de latência, a profilaxia será con-



NAAT: teste de amplificação de ácidos nucleicos, em inglês.

Figura 1 - Recomendações para antibioticoprofilaxia intraparto da infecção neonatal precoce pelo estreptococo do grupo B^{1,2}.

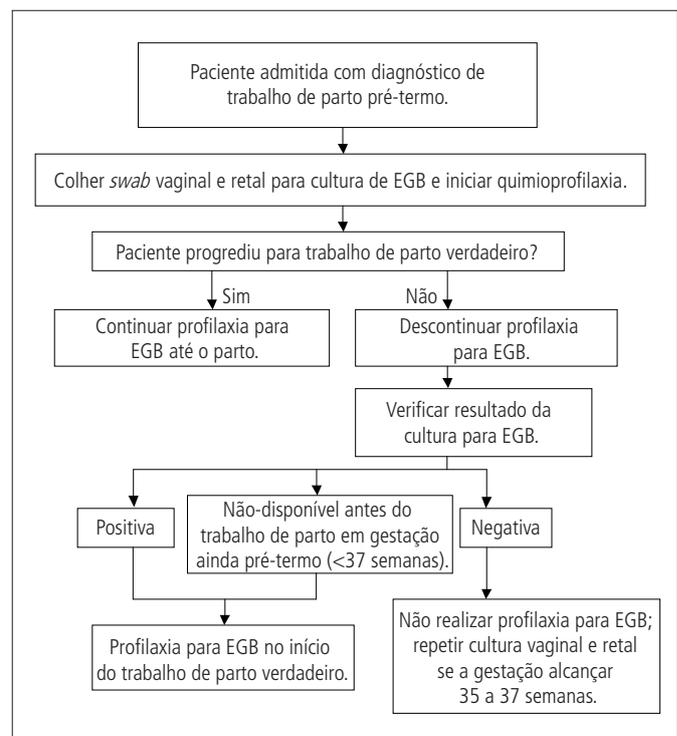
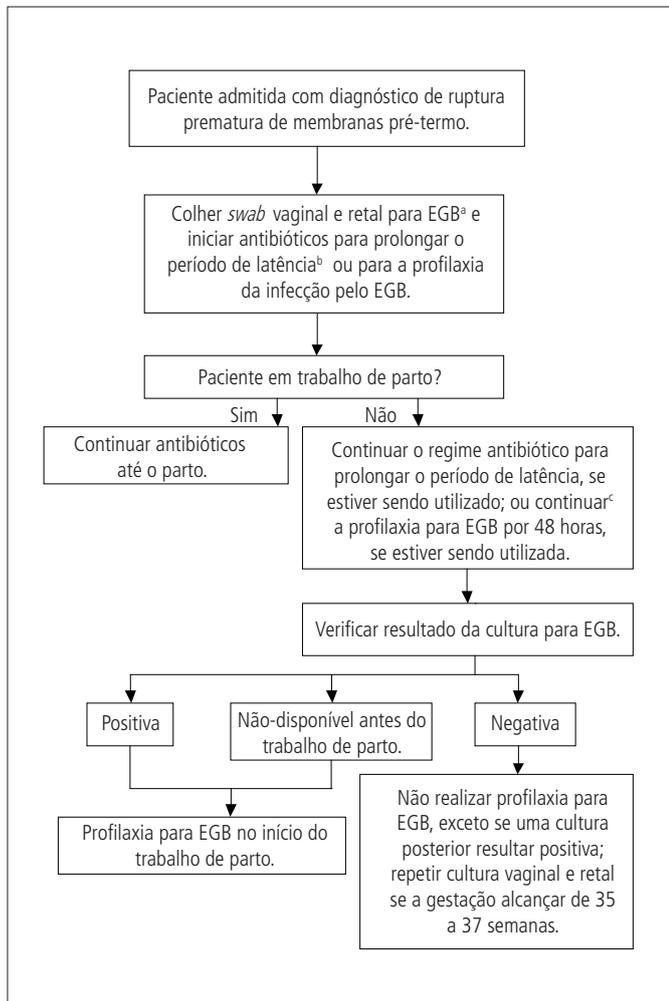


Figura 2 - Algoritmo proposto para profilaxia intraparto da infecção neonatal precoce pelo estreptococo do grupo B na presença de trabalho de parto pré-termo^{1,2}.



^a A profilaxia da infecção pelo EGB não está indicada se o resultado da cultura vaginorretal for negativo nas últimas cinco semanas. ^b São adequados para profilaxia da infecção pelo EGB apenas os regimes antibióticos utilizados para prolongar o período de latência, que incluem a ampicilina por via endovenosa, na dose inicial de 2 g, seguida de 1 g a cada seis horas por, no mínimo, 48 horas. Se outros regimes forem utilizados, a profilaxia do EGB deve ser iniciada em adição. ^c A profilaxia deve ser descontinuada se as pacientes com ruptura prematura de membranas pré-termo não progredirem para trabalho de parto após 48 horas.

Figura 3 - Algoritmo proposto para profilaxia intraparto da infecção neonatal precoce pelo estreptococo do grupo B na presença de ruptura prematura das membranas pré-termo^{1,2}.

siderada suficiente apenas se incluir a cobertura adequada contra o EGB (especificamente: ampicilina 2 g, por via endovenosa; a seguir, 1 g a cada 6 horas, por via endovenosa, durante 48 horas) e se o parto ocorrer durante sua utilização. A administração oral isolada de antibióticos não é adequada para profilaxia da infecção neonatal precoce pelo micro-organismo.

Nos casos de ruptura prematura de membranas pré-termo sem trabalho de parto, em que não foram utilizados antibióticos para prolongar o período de latência (ou que receberam antibióticos que não proporcionam cobertura adequada contra o EGB), a quimioprofilaxia deve ser administrada por 48 horas, exceto quando a cultura resultou negativa nas 5 semanas anteriores.

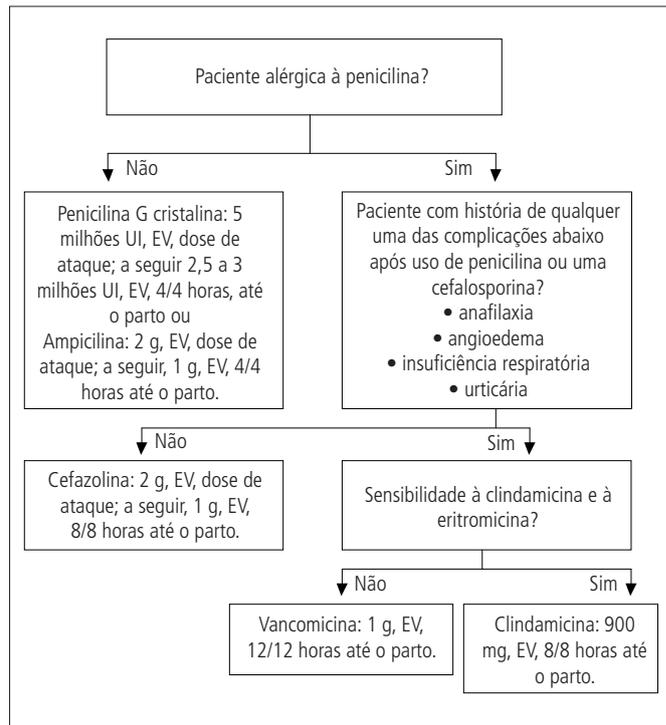


Figura 4 - Algoritmo proposto para os esquemas recomendados para profilaxia intraparto da infecção neonatal precoce pelo estreptococo do grupo B^{1,2}.

Alteração da dose de penicilina recomendada para a quimioprofilaxia intraparto

A flexibilização da dose de manutenção (2,5 a 3,0 milhões UI a cada quatro horas, por via endovenosa, até o parto) facilita a utilização das formulações já disponíveis da penicilina G, reduzindo a necessidade de preparo especial das dosagens recomendadas, e mantém os níveis adequados na circulação fetal e no líquido amniótico, prevenindo a neurotoxicidade. Não houve alteração na dose de ataque (5 milhões UI, por via endovenosa).

Atualização dos regimes de quimioprofilaxia para gestantes alérgicas à penicilina

As condições de alto risco para anafilaxia foram detalhadas: história de anafilaxia, angioedema, insuficiência respiratória ou urticária após utilização de penicilina ou cefalosporinas.

Devido às crescentes taxas de resistência do EGB à eritromicina, a droga não é mais uma alternativa aceitável para profilaxia intraparto da doença, causada pelo micro-organismo nas mulheres alérgicas à penicilina e com alto risco para anafilaxia. Porém, a cefazolina permanece como o antibiótico recomendado para profilaxia em gestantes alérgicas à penicilina, com baixo risco para anafilaxia.

Nos casos de alto risco para anafilaxia, quando disponível, o teste de indução da resistência à clindamicina – denominado

D-teste – deve ser realizado se a cepa isolada for resistente à eritromicina e sensível à clindamicina. Se o teste resultar negativo, a clindamicina pode ser empregada no lugar da vancomicina. No entanto, quando os testes de sensibilidade não foram realizados ou os resultados não estiverem disponíveis no momento do parto, a vancomicina é a droga recomendada para profilaxia intraparto na presença de alto risco para alergia à penicilina.

Atualização da assistência neonatal relacionada ao risco de infecção precoce pelo EGB

As recomendações para prevenção secundária da infecção devem ser aplicadas na assistência aos neonatos.

A quimioprofilaxia adequada consiste na administração endovenosa por ≥ 4 horas de penicilina (primeira opção), ampicilina ou cefazolina antes do parto. Todos os outros agentes e regimes profiláticos são considerados inadequados para as propostas de assistência neonatal.

Os recém-nascidos assintomáticos de mães que tiveram indicação, mas não receberam ou receberam de forma inadequada a antibioticoprofilaxia intraparto, podem ser observados por ≥ 48 horas, exceto se a idade gestacional for < 37 semanas ou se as membranas permaneceram rotas por ≥ 18 horas. Nestes casos, está recomendada uma avaliação limitada (solicitação – hemocultura ao nascer; e hemograma ao nascer e/ou 6 a 12 horas após), além da observação por ≥ 48 horas.

Os recém-nascidos assintomáticos de 35 a 36 semanas gestacionais, cujas mães receberam profilaxia intraparto adequada, não requerem avaliação diagnóstica rotineira.

Considerações finais

Diante do cenário atual, deve ser reconhecido que, além do custo elevado e das dificuldades inerentes à sua operacionalização, mesmo a completa implementação dessa estratégia complexa não eliminará todos os casos da doença neonatal precoce pelo EGB. Outro desafio importante será a implantação de sistemas locais de vigilância capazes de monitorar a incidência da doença, a emergência de infecções feto-maternas causadas por cepas resistentes da bactéria, e as demais complicações relacionadas à utilização disseminada de antibióticos, como as reações alérgicas graves.

É inquestionável que a solução definitiva inclui o desenvolvimento e a liberação para uso clínico de uma vacina eficaz contra o EGB, que deverá ser administrada antes da gestação em adolescentes e mulheres na idade fértil. Enquanto isso não ocorre, se os resultados da cultura não estiverem disponíveis, é recomendável que a profilaxia intraparto seja administrada quando estiverem presentes os principais fatores de risco para a infecção. Esta estratégia não prevenirá, no entanto, uma importante parcela dos casos da doença neonatal precoce causada pelo EGB.

Leituras suplementares

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease - revised guidelines from CDC, 2010. Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-10):1-36.
2. ACOG Committee Opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Number 485, April 2011. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):1019-27.
3. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR Recomm Rep.* 1996;45(RR-7):1-24.
4. 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.
5. Schrag S, 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):233-9.
6. Jordan HT, Farley MM, Craig A, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(12):1057-64.
7. Baker CJ, Barrett FF. Group B streptococcal infections in infants. The importance of the various serotypes. *JAMA.* 1974;230(8):1158-60.
8. CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations - United States, 2003-2005. *MMWR.* 2007;56(28):701-5.
9. Beraldo C, Brito ASJ, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalência de colonização vaginal e anorretal por estreptococo do grupo B em gestantes de terceiro trimestre. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(7):543-9.
10. Pogere A, Zoccoli CM, Tobouti NR, Freitas PF, D'Acampora AJ, Zunino JN. Prevalência de colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas no ambulatório de pré-natal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2005;27(4):172-8.
11. Ministério da Saúde. Pré-natal e Puerpério: atenção qualificada e humanizada - Manual técnico. Brasília; 2005.