



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Sandra Magano e Silva

Infeção Perinatal por *Streptococcus* do Grupo B:
Prevenção

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sandra Magano e Silva

Infeção Perinatal por *Streptococcus* do Grupo B:
Prevenção

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Realizado segundo as normas da revista científica:

Arquivos de Medicina

FMUP

Eu, Sandra Magano e Silva, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801126, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2017

Assinatura: Sandra Magano e Silva

Nome: Sandra Magano e Silva

Endereço eletrónico: med06126@med.up.pt

Telemóvel: (+351) 916858380

Número do Bilhete de Identidade: 13288296

Título da Monografia: Infeção Perinatal por *Streptococcus* do Grupo B: Prevenção

Orientador: Professora Doutora Maria Hercília Ferreira Guimarães Pereira Areias

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Pediatria

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2012

Assinatura: Sandra Magano e Silva

Título:

Infeção Perinatal por *Streptococcus* do Grupo B: Prevenção

Perinatal Infection with Group B *Streptococcus*: Prevention

Autores

Silva, Sandra Magano*

* Licenciatura em Ciências Básicas da Saúde. Estudante do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Departamento: Serviço de Pediatria/ Neonatologia

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Dados para Correspondência:

Sandra Magano e Silva

Correio eletrónico: med06126@med.up.pt

Telemóvel: (+351) 916858380

Contagem de Palavras:

Resumo: 198 palavras

Abstract: 180 palavras

Texto Principal: 4.989 palavras

Conflito de Interesses: Nada a declarar

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Hercília Guimarães** por todo o empenho e ajuda disponibilizada desde o início, pela competência académica e científica e pelos ensinamentos transmitidos.

Agradeço também a todas as pessoas que fazem parte da minha vida pelo apoio que sempre me deram.

**MD, PhD, Professora de Pediatria na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Presidente da Sociedade Europeia de Neonatologia e Perinatologia, Membro do Conselho Executivo da Fundação Europeia para Cuidados dos recém-nascidos, Ex-Presidente da Sociedade Portuguesa de Neonatologia, Orientadora do Projeto Opção – Mestrado Integrado em Medicina.

Resumo

O *Streptococcus* do grupo B (SGB) é a principal causa de *sepsis* e meningite neonatal, especialmente nos prematuros. Apesar dos avanços nos cuidados de saúde neonatais, está associado a elevada morbimortalidade neonatal, sendo essencial a implementação de estratégias de prevenção.

Após a introdução da quimioprofilaxia intraparto como medida preventiva, têm havido uma significativa redução dos casos de infecção estreptocócica neonatal de início precoce (DIP). Por isso, é de extrema importância a correta identificação das grávidas de alto risco, recorrendo para isso a duas estratégias distintas: uma baseada nos fatores de risco maternos e outra no rastreio cultural universal.

Embora nos últimos anos a DIP se tenha tornado relativamente incomum, as taxas de colonização materna por SGB e a doença estreptocócica neonatal de início tardio têm permanecido inalteradas.

Por isso, apesar dos progressos alcançados, são necessários esforços continuados para manter e melhorar os resultados obtidos, bem como monitorizar as potenciais consequências adversas do uso generalizado de antibióticos intraparto.

Atualmente, as estratégias alternativas de prevenção têm-se focado no desenvolvimento de vacinas, que embora apresentem resultados promissores, são ainda preliminares.

É pois importante que os obstetras e os neonatologistas estejam vigilantes quanto à prevenção e ao diagnóstico das infeções por SGB.

Palavras-chave: *Streptococcus* do grupo B; infecção; doença de início precoce; prevenção; rastreio; profilaxia intraparto

Abstract

Group B *Streptococcus* (GBS) is the leading cause of neonatal sepsis and meningitis, especially in premature infants. Despite advances in neonatal care, is associated with high morbidity and mortality. That is why it is essential to implement prevention strategies.

After the introduction of intrapartum chemoprophylaxis, as a preventive measure, there has been a significant reduction of early neonatal GBS infection. It is extremely important to correctly identify pregnant women at high risk, drawing on two different strategies: one based on maternal risk factors and another based on cultural universal screening.

Although in recent years, the early neonatal GBS infection has become relatively uncommon, the rates of maternal GBS colonization and neonatal streptococcal disease with late-onset have remained unchanged.

Despite progress, continued efforts are needed to maintain and improve the results, and to monitor the potential adverse consequences of widespread use of intrapartum antibiotics.

Currently, the alternative prevention strategies are focused on the development of vaccines, which although present promising results, are still preliminary.

Therefore, it is important that obstetricians and neonatologists be vigilant about prevention and diagnosis of GBS infections.

Keywords: Group B *Streptococcus*; infection; early-onset neonatal disease; prevention; screening; intrapartum prophylaxis

Índice

Lista de Abreviaturas.....	7
Lista de Figuras	7
Lista de Anexos.....	7
1. Introdução.....	8
2. Material e Métodos.....	10
3. Resultados	11
3.1. <i>Streptococcus</i> do Grupo B e Infecção Neonatal.....	11
3.2. Doença Estreptocócica de Início Precoce e de Início Tardio	11
3.3. Diagnóstico da Infecção Neonatal por <i>Streptococcus</i> do Grupo B	12
3.4. Fatores de Risco para Doença Estreptocócica de Início Precoce	13
3.5. Fatores de Risco para Doença Estreptocócica de Início Tardio	13
3.6. Prevenção da Doença Estreptocócica de Início Precoce	14
3.6.1. Prevenção Primária.....	14
3.6.1.1. Profilaxia Antibiótica Intraparto.....	14
3.6.1.1.1. Em Caso de Alergia Materna à Penicilina e Resistência Antibiótica do <i>Streptococcus</i> do Grupo B.....	15
3.6.1.1.2. Na Grávida	16
3.6.1.1.3. Em Caso de Parto Pré-termo	19
3.6.1.1.4. Em Caso de Bacteriúria.....	19
3.6.1.1.5. Em Caso de Cesariana	20
3.6.1.1.6. Potenciais Riscos Associados ao Uso Generalizada de Antibióticos Intraparto ...	21
3.6.1.2. Vacinas	22

3.6.2. Prevenção Secundária.....	23
3.6.3. Realidade Portuguesa	25
4. Discussão.....	26
5. Conclusão	27
6. Referências Bibliográficas	28

Lista de Abreviaturas

AI – Antibióticos Intraparto

ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists

AAP – American Academy of Pediatrics

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

DIP – Infecção por *Streptococcus* do Grupo B - Doença de Início Precoce

DIT – Infecção por *Streptococcus* do Grupo B - Doença de Início Tardio

EUA – Estados Unidos da América

GBS – Group B *Streptococcus*

EV – Via Endovenosa

LA – Líquido Amniótico

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

SGB – *Streptococcus* do Grupo B

Lista de Figuras

Figura 1- Esquemas recomendados para profilaxia antibiótica intraparto para prevenção da doença estreptocócica de início precoce.

Figura 2 – Algoritmo de atuação no recém-nascido para prevenção secundária da doença estreptocócica de início precoce.

Lista de Anexos

Anexo 1 – Protocolo de “Profilaxia da infecção neonatal por estreptococo do grupo B” do Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital São João.

Anexo 2 - Normas de publicação da revista científica de referência para a realização desta tese: “Arquivos de Medicina”.

1. Introdução

Descrito inicialmente em 1887 (1), o *Streptococcus agalactiae* ou *Streptococcus* do grupo B de Lancefield (SGB) foi pela primeira vez relatado como um sério patógeno humano em 1938 (2). Contudo, foi apenas durante a década de 70, nos Estados Unidos da América (EUA), que este diplococo Gram-positivo emergiu como a principal causa infecciosa de morbi-mortalidade neonatal (3, 4). O SGB foi identificado como a principal causa de *sepsis* e meningite neonatal em muitos países industrializados (5-7).

Nos recém-nascidos, a principal fonte de colonização por SGB é a mãe, sendo o trato gastrointestinal o reservatório natural de SGB e a fonte da colonização vaginal materna (8). A colonização retovaginal ocorre em 10 a 30% das gestantes (9, 10), sendo a sua maioria portadoras assintomáticas. Contudo, na grávida pode causar infecção do trato urinário, amnionite, endometrite e bacteriemia, e no recém-nascido, pode ser responsável por infecção sistêmica ou focal.

Os recém-nascidos podem adquirir o SGB durante o parto ou, mais raramente, *in utero* (11). Em 50 a 65% dos casos a transmissão ocorre durante o parto (10, 12).

No período neonatal, a doença perinatal estreptocócica apresenta dois padrões: doença de início precoce (DIP) e doença de início tardio (DIT) (13). A infecção que ocorre durante a primeira semana de vida é designada por DIP (14). Geralmente apresenta-se nas primeiras 24-48h de vida com *sepsis* ou pneumonia (5, 15, 16). Nos recém-nascidos colonizados por SGB, cerca de 1-2% dos nascidos a termo e 8% dos pré-termo vão desenvolver DIP. As taxas de mortalidade variam entre 5-20%, sendo superiores nos prematuros (9, 17).

A DIT ocorre nos recém-nascidos com idade superior a 1 semana; na maioria dos casos é evidente durante os primeiros 3 meses de vida (14).

Com o reconhecimento atual do potencial deste agente para causar complicações fatais em recém-nascidos, foram introduzidas estratégias para prevenir a infecção neonatal por SGB (18, 19). Foi demonstrado que a administração profilática de antibióticos intraparto (AI) nas mulheres colonizadas era eficaz na redução da incidência da DIP (20).

Embora, após o uso disseminado de AI, a incidência de DIP tenha diminuído de 1,7 para 0,34 infecções por 1.000 nados-vivos nos EUA (21, 22), a incidência de DIT manteve-se estável com uma média de 0,35/1.000 nados-vivos (23). Atualmente, e desde a introdução dos AI, ambas as síndromes apresentam uma incidência similar (24).

A identificação das grávidas com indicação para AI baseia-se nos fatores de risco ou nas culturas obtidas durante a gestação (8). Como os fatores de risco conhecidos só ocorrem em 40-50% dos casos, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomenda o rastreio universal efetuado durante o período pré-natal, aconselhando a quimioprofilaxia intraparto a todas as grávidas com culturas positivas para SGB (18).

Apesar do considerável esforço e recursos económicos despendidos para prevenir a DIP, os casos continuam a ocorrer. Puopolo et al. (25) relatou que a maioria destes casos ocorrem em crianças cujas culturas maternas para SGB foram negativas.

No entanto, e apesar dos avanços nas estratégias de prevenção perinatal, a infecção neonatal por SGB ainda é uma das principais causas de infecção neonatal grave. Por essa razão e porque as medidas preventivas e terapêuticas influenciam diretamente a morbi-mortalidade neonatal, este artigo de revisão tem por finalidade identificar e relatar quais as medidas preventivas existentes, bem como quais as mais indicadas, de acordo com a evidência disponível e a sua aplicabilidade.

2. Material e Métodos

Este artigo de revisão foi elaborado a partir da análise de artigos científicos pesquisados na base de dados *PubMed* da *MEDLINE* através dos seguintes termos *MESH*: [*infection*], [*perinatal*], [*group b streptococcus*], [*streptococcus agalactiae*], [*communicable diseases*], [*control*] e [*prevention*].

Foram incluídos os artigos publicados entre janeiro de 2006 e dezembro de 2011 e excluídos todos os artigos que não estavam escritos na língua inglesa ou portuguesa.

A bibliografia dos artigos obtidos, as orientações recentes relativas à prevenção da infecção perinatal por SGB publicadas pelo CDC em 2010, e o protocolo do Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital São João intitulado “Profilaxia da infecção neonatal por estreptococo do grupo B” (anexo 1) foram incluídos para complementar a informação recolhida.

3. Resultados

3.1. Streptococcus do Grupo B e Infecção Neonatal

O SGB é um diplococo Gram-positivo, que cresce tanto em condições aeróbicas como anaeróbicas. Vários serotipos SGB foram identificados: Ia, Ib, II-VIII. Os serotipos que frequentemente causam infecções neonatais são: Ia, III e V, sendo os mais comuns na DIP. Enquanto o tipo III domina na DIT. Pacientes infetados com o serotipo III têm um maior risco de meningite, enquanto aqueles com o tipo V apresentam uma maior taxa de mortalidade (6, 26, 27).

3.2. Doença Estreptocócica de Início Precoce e de Início Tardio

A DIP ocorre na primeira semana de vida, sendo as manifestações clínicas mais comuns a pneumonia e a *sepsis* (15, 16, 28). A deterioração clínica é rápida, com desconforto respiratório/apneia, instabilidade da temperatura corporal e insuficiência circulatória. Em aproximadamente 10% dos casos, a meningite surge como uma complicação do quadro clínico (15, 16, 28, 29).

A DIP é adquirida por transmissão vertical (30). O SGB pode ascender da vagina para o líquido amniótico (LA) durante o trabalho de parto. Uma vez no LA, a bactéria pode colonizar a pele e mucosas fetais, ou pode ser aspirada para os pulmões, levando a uma infecção invasiva. A exposição à bactéria também pode ocorrer durante a passagem pelo canal de parto.

Raramente, o SGB pode atravessar as membranas intactas, levando à infecção intrauterina do feto, o que pode resultar em morte fetal ou infecção avançada no momento do nascimento (31, 32).

A DIT apresenta-se entre a primeira semana e os três meses de vida. Nos EUA, a idade média de apresentação são os 36 dias (33).

A apresentação clínica é semelhante à da DIP, contudo o seu curso é menos fulminante. A meningite é comparativamente mais frequente, cerca de 25% dos casos de DIT (29, 33). A artrite séptica e a osteomielite, embora sejam relativamente raras, também podem ocorrer (38). No entanto, a *sepsis* é a síndrome clínica mais comum tanto na DIP como na DIT.

O SGB é uma causa comum e reconhecida de DIT. Contudo, um estudo revelou que aproximadamente 50% das crianças que desenvolveram DIT tinham mães colonizadas com o mesmo serotipo SGB no momento do nascimento, sendo incerto, onde os outros 50% adquiriram a sua infeção (34). Alguns estudos têm implicado o ambiente hospitalar (35) ou a presença de SGB no leite materno (36) como possíveis fontes de infeção.

3.3. Diagnóstico da Infeção Neonatal por *Streptococcus* do Grupo B

O diagnóstico clínico é dificultado pela falta de especificidade da sintomatologia. Contudo, a rápida progressão para doença grave, com septicemia e falência de órgãos, com necessidade imediata de cuidados intensivos pode ocorrer (37).

Dessa forma, além da avaliação clínica, é necessário efetuar o diagnóstico laboratorial que deve incluir, hemograma completo, nível de plaquetas, proteína C reativa, e dados microbiológicos, obtidos através do isolamento da bactéria ou deteção do antígeno no sangue, urina, líquido cefalorraquidiano, secreção traqueal e aspirado gástrico. Recentemente, a reação em cadeia da polimerase (PCR) realizada no sangue e urina mostrou especificidade e sensibilidade elevadas, podendo também ser utilizada (38). As culturas da mucosa orofaríngea, canal auditivo externo, umbigo ou região anorretal podem corroborar o diagnóstico, nos casos suspeitos de infeção SGB (39).

Outros exames podem ser necessários para monitorização, sendo a radiografia do tórax compatível com pneumonia num 1/3 das infeções por SGB.

3.4. Fatores de Risco para Doença Estreptocócica de Início Precoce

O principal fator de risco para DIP é a colonização retovaginal materna por SGB. A colonização pode ser transitória, intermitente ou persistente (40, 41). A bacteriúria materna é um marcador de alta colonização e sugere um risco aumentado de doença invasiva neonatal (14, 42).

Outros fatores que podem aumentar o risco para DIP são: idade gestacional inferior a 37 semanas completas, ruptura prematura ou prolongada de membranas, amnionite, febre intraparto, idade materna jovem, raça negra, baixos níveis maternos de anticorpo-SGB (43-47) e antecedente de DIP numa gestação anterior (48).

Apesar dos recém-nascidos pré-termo terem um risco muito maior de desenvolver DIP, aproximadamente 75% dos casos ocorrem nos bebês nascidos a termo (49, 50).

Alguns estudos observacionais têm relatado uma associação entre DIP e alguns procedimentos obstétricos, como o uso de dispositivos de monitorização fetal interna (47, 51) e a realização de mais de 5-6 exames digitais vaginais, após o início do trabalho de parto ou da ruptura de membranas (45, 51). No entanto, a falta de randomização nestes estudos pode resultar em desvios, pois estes procedimentos são realizados com maior frequência nos casos de alto risco (52).

3.5. Fatores de Risco para Doença Estreptocócica de Início Tardio

Os fatores de risco para a DIT não estão ainda bem caracterizados. A colonização materna, embora não esteja tão fortemente associada, é também um fator de risco para início tardio de *sepsis* por SGB. A prematuridade e a raça negra são também fatores de risco para a DIT (53).

3.6. Prevenção da Doença Estreptocócica de Início Precoce

3.6.1. Prevenção Primária

3.6.1.1. Profilaxia Antibiótica Intraparto

A utilização de AI intravenosos para prevenir a DIP foi pela primeira vez estudada em 1980. Diversos ensaios clínicos e estudos observacionais concluíram que a profilaxia antibiótica intraparto reduzia a transmissão vertical do SGB (54-56).

A eficácia dos AI é quase de 90% (48, 57), tendo sido demonstrado que a penicilina (56) e a ampicilina (20) são os agentes mais eficazes. Com poucas exceções, o SGB é sensível à penicilina (58), sendo o antibiótico de eleição para a profilaxia da infeção neonatal por SGB (16, 71). A penicilina é um fármaco barato e com um espectro de ação estreito, o que torna menos provável a seleção de microrganismos resistentes.

A fim de prevenir a transmissão de SGB e a DIP (57), é necessário iniciar, de forma intermitente, a quimioprofilaxia pelo menos 4 horas antes do parto (49). Contudo, debate-se atualmente, sobre qual a duração do período de administração de AI necessária para uma efetiva prevenção (59, 60).

As doses de penicilina e ampicilina usadas (figura 1) têm por objetivo alcançar rapidamente níveis adequados tanto na circulação fetal como no LA, evitando níveis séricos maternos e fetais potencialmente neurotóxicos (61-63).

Outras estratégias para reduzir a colonização materna e a transmissão vertical têm sido estudadas. Como a quimioprofilaxia intraparto por via intramuscular (54), a administração por via oral ou intramuscular de antibióticos durante o período pré-natal (64-66), e a lavagem vaginal com clorexidina (67, 68). No entanto, nenhuma destas alternativas é comprovadamente eficaz na prevenção de DIP.

3.6.1.1.1. Em Caso de Alergia Materna à Penicilina e Resistência

Antibiótica do *Streptococcus* do Grupo B

Cerca de 10% das grávidas afirmam ser alérgicas à penicilina (50). Contudo, as reações alérgicas ocorrem em apenas 0,7-4,0% de todos os casos em que o tratamento com penicilina foi aplicado, sendo a reação mais comum o exantema maculopapular (14).

Sendo assim, a maioria dos casos relatados são de baixo risco de anafilaxia (sem história prévia de anafilaxia, angioedema, dificuldade respiratória ou urticária após administração de uma cefalosporina ou penicilina), devendo ser administrada a cefazolina como AI de escolha. A cefazolina tem um espectro relativamente estreito de atividade, sendo a farmacocinética e dinâmica semelhantes à penicilina, atingindo também altas concentrações intra-amnióticas (69, 70). Contudo, cerca de 10% das pessoas com alergia à penicilina também têm uma reação de hipersensibilidade imediata às cefalosporinas (71).

Nos casos com alto risco de anafilaxia (história prévia de anafilaxia, angioedema, dificuldade respiratória ou urticária após administração de penicilina ou cefalosporina), os testes de sensibilidade antibiótica devem ser realizados. Se a sensibilidade à clindamicina se verificar, este fármaco é o recomendado. Nos casos de alergia à penicilina e resistência combinada à eritromicina e à clindamicina, a vancomicina é a alternativa (72). No entanto, os dados sobre a capacidade da clindamicina, eritromicina e vancomicina para alcançarem níveis bactericidas na circulação fetal e no LA são muito limitados (73-76).

Além disso, a taxa de resistência *in vitro* do SGB à clindamicina e à eritromicina tem aumentado nos últimos 20 anos. Nos EUA entre 2006-2009, a prevalência de SGB resistente à eritromicina variou entre 25-32% e à clindamicina entre 13-20% (29, 77). A resistência à eritromicina está frequentemente associada a resistência à clindamicina.

3.6.1.1.2. Na Grávida

Diversas estratégias têm sido desenvolvidas para identificar as grávidas portadoras de SGB, existindo duas estratégias principais.

A estratégia de rastreio universal do SGB exige que todas as grávidas façam a colheita retovaginal para cultura e pesquisa do patogénico entre as 35^o-37^o semanas de gestação. Se esta for efetuada dentro das 5 semanas que antecedem o parto, os valores preditivos positivos e negativos das culturas para a presença de SGB no canal de parto, são de 77-87% e 95-98%, respetivamente (78).

A sensibilidade deste método depende da técnica de colheita e dos métodos laboratoriais de cultura usados, devendo incluir um meio de cultura enriquecimento e seletivo. Além disso, os resultados obtidos em culturas de SGB no início da gravidez não conseguem prever o perfil SGB no momento do parto. Todas as grávidas com culturas SGB positivas no final do período pré-natal têm indicação para efetuar profilaxia intraparto (13).

A outra estratégia de seleção das grávidas a realizar quimioprofilaxia baseia-se na presença de qualquer um dos seguintes fatores de risco intraparto: idade gestacional inferior a 37 semanas, febre intraparto ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$), corioamnionite e rutura prematura ou prolongada das membranas (≥ 18 horas) (14).

Ambas as estratégias recomendam quimioprofilaxia nas grávidas: em trabalho de parto prematuro (<37 semanas de gestação e que não realizaram culturas SGB nas últimas 5 semanas); com bacteriúria SGB, detetada em qualquer momento durante a gestação atual, ou com antecedentes de DIP numa gestação anterior (13).

Nos EUA, um estudo de coorte retrospectivo envolvendo mais de 600.000 nados-vivos concluiu que a seleção efetuada tendo por base o rastreamento universal foi 50% mais eficaz na prevenção de DIP, do que a estratégia baseada nos fatores de risco (0,33 vs 0,59 por 1.000 nados-vivos, respectivamente) (48).

Isso levou em 2002 e novamente em 2010, o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), a recomendar o rastreamento universal como a estratégia de eleição para a prevenção da infecção neonatal por SGB, devendo recorrer-se à estratégia baseada nos fatores de risco apenas quando os resultados da cultura não estão disponíveis (14). As recomendações do CDC foram rapidamente adotadas, sendo atualmente as taxas de DIP nos EUA de 0,32-0,34 por 1.000 nados-vivos (29, 50).

Contudo, a estratégia baseada nos fatores de risco é ainda usada em muitos países europeus como método de seleção das candidatas para quimioprofilaxia. Apesar da evidência atual de que o programa de rastreamento previne um maior número de casos de infecção neonatal por SGB, alguns dos argumentos contra a sua implementação são os potenciais danos decorrentes do uso generalizado de penicilina profilática intraparto, tais como anafilaxia materna, o risco de aumento de reações alérgicas no bebê e o crescimento excessivo de patógenos penicilina-resistentes associados à mortalidade neonatal. Referem ainda, que a frequência da colonização materna, a incidência de DIP e a organização dos cuidados pré-natais variam entre os países (16, 52, 79, 80), o que pode influenciar o efeito de um programa de rastreamento.

Apesar do rastreamento universal poder identificar cerca de 20% das grávidas colonizadas a termo, que não têm nenhum dos fatores de risco mencionados, esta estratégia também é limitada pelos resultados falso-negativos (50).

Os valores preditivos das culturas de SGB na 35^ª-37^ª semanas de gestação nunca foram relatados como sendo de 100%, e a pesquisa neste período não fornece informações sobre a colonização SGB no caso de recém-nascidos pré-termo, altura em que a infecção neonatal por este agente tem consequências mais nefastas (81). Assim, algumas mulheres que estão colonizadas durante o parto não receberão AI, sujeitando os seus recém-nascidos ao risco de DIP.

Diversos estudos relataram que 4% a 11,6% das grávidas SGB-negativas durante o pré-natal tiveram culturas positivas durante o parto (9, 78, 81-83), enquanto que 13% a 54,7% das grávidas SGB-positivos obtiveram uma cultura negativa durante o parto (9, 17, 78, 81, 83). Estudos recentes revelaram que 61% a 82% dos recém-nascidos a termo com DIP nasceram de mães SGB-negativas (25, 50, 84).

Apesar do seu potencial, os métodos rápidos para detecção de SGB, incluindo ensaios e testes de amplificação dos ácidos nucleicos, tais como a PCR, tem atualmente poucas vantagens em relação aos métodos culturais usados (85, 86).

Recentemente, Kaambwa et al. estudou o uso da PCR e de imunoenaios para detecção de SGB materno, numa coorte de 1.418 mulheres, e concluiu que a PCR era mais precisa na identificação (87). A sensibilidade desta técnica aumenta para 92,5%-100,0%, se for efetuado o enriquecimento da amostra, antes de esta ser testada (85, 86).

Contudo, esta abordagem apresenta dois desafios: em primeiro lugar, o resultado do teste precisa de estar disponível para os clínicos mais de quatro horas antes do parto, para que, caso necessária, a profilaxia seja administrada corretamente; e segundo, o número de pessoal qualificado e o custo do equipamento são consideráveis (52). Por isso, apenas um número limitado de centros obstétricos tem acesso a estes recursos.

Para além disso, seria ainda necessário efetuar culturas para testar a suscetibilidade antimicrobiana, especialmente nas grávidas alérgicas à penicilina (88).

Contudo, as gestantes com resultados intraparto positivos nestes testes rápidos devem efetuar profilaxia antibiótica. Estes testes são opcionais, não estando disponíveis em todos os centros (14).

3.6.1.1.3. Em Caso de Parto Pré-termo

Como o parto pré-termo (< 37 semanas de gestação) é um importante fator de risco para a DIP, e porque o estado de colonização das grávidas é muitas vezes desconhecido (16), a gestão da profilaxia antibiótica intraparto nestes casos é um desafio.

Para além disso, os dados de alguns ensaios clínicos sugerem que os antibióticos administrados, aquando da rutura prematura de membranas ou do trabalho de parto precoce, podem estar associados a enterocolite necrotizante no recém-nascido (89) e outros efeitos neonatais adversos, como necessidade de oxigênio suplementar ou paralisia cerebral (90).

3.6.1.1.4. Em Caso de Bacteriúria

O SGB é encontrado na urina de 2-7% das grávidas (91, 92). A bacteriúria é um forte marcador de colonização do trato genital, estando associada a um risco aumentado de DIP (42, 92).

Embora algumas destas mulheres recebam antibioterapia durante a gravidez, os antibióticos não eliminam o SGB dos tratos geniturinário e gastrointestinal, sendo frequente a recolonização (66). Por isso, desde 1996 é uma das indicações para quimioprofilaxia intraparto (19).

O exame bacteriológico de urina está recomendado em todas as grávidas; todas as gestantes com SGB na urina devem efetuar profilaxia intraparto. Contudo, nas grávidas com uma cultura diagnóstica de infeção urinária (>10⁵ ufc/mL), além da quimioprofilaxia intraparto, devem também efetuar antibioterapia aquando do diagnóstico (14).

3.6.1.1.5. Em Caso de Cesariana

A realização de cesariana não impede a transmissão do SGB, porque este pode atravessar membranas amnióticas íntegras (31, 32). Se a grávida estiver colonizada, o risco de transmissão durante a cesariana existe. Contudo, a esmagadora maioria das infecções ocorrem após o início do trabalho de parto ou da ruptura das membranas.

Uma revisão dos CDC de dados de vigilância populacional, em 1998-1999 e 2003-2004, demonstrou que quando a cesariana é realizada antes do início do trabalho de parto numa gestante com membranas amnióticas intactas, a incidência da DIP nos bebês nascidos a termo é extremamente baixa (14). Sendo assim, nestas grávidas a profilaxia antibiótica pré-operatória não está indicada, independentemente do estado de colonização e da idade gestacional.

3.6.1.1.6. Potenciais Riscos Associados ao Uso Generalizada de Antibióticos

Intraparto

Existem três grandes preocupações, a primeira é a de que outros patógenos possam substituir o SGB como causa de *sepsis* neonatal. Em termos de incidência, a maioria dos estudos têm concluído que as taxas de *sepsis* causada por patógenos não-SGB estiveram estáveis (93, 94) ou a decrescer, durante o período de tempo em que o uso dos AI aumentou.

Contudo, verificou-se um aumento da taxa de infecções *E.coli* nos prematuros e nos recém-nascidos de baixo ou muito baixo peso (95). No entanto, não é claro se os esforços de prevenção de SGB contribuíram para este aumento observado, por isso a monitorização contínua é necessária.

A segunda preocupação é o aumento da resistência aos antibióticos entre os patógenos neonatais. Alguns estudos têm revelado uma proporção crescente de isolados ampicilina-resistentes nos recém-nascidos prematuros ou de baixo peso com *sepsis* causada por *E. coli*. (93, 95). No entanto, um grande estudo multicêntrico, não encontrou nenhuma alteração significativa na proporção de *Escherichia* ampicilina-resistente causadora de *sepsis* entre os recém-nascidos de muito baixo peso entre 1998-2000 e 2002-2003 (96). Além disso, a *Escherichia* ampicilina-resistente está a aumentar de uma forma geral (97). Por isso, não está claro até que ponto os AI tenham contribuído para as mudanças nos padrões de resistência.

Por último, a terceira preocupação recai na exposição de recém-nascidos saudáveis aos antibióticos, o que pode afetar o desenvolvimento da flora microbiana intestinal, sendo desconhecido o seu impacto sobre a programação imunológica e metabólica a longo prazo (13).

3.6.1.2. Vacinas

A imunização das mulheres pode ser a alternativa no futuro para a prevenção tanto da DIP como da DIT, através da transferência transplacentária de anticorpos IgG protetores. Além disso, esta vacina poderá ajudar na prevenção da morte neonatal e nas infecções maternas causadas por SGB (98).

Várias vacinas contra as proteínas de superfície do SGB têm vindo a ser desenvolvidas, e ensaios clínicos em fase I e II (entre não grávidas saudáveis), de vacinas que conjugam a proteína de superfície e os polissacarídeos capsulares específicos do tipo, sugerem que as vacinas são seguras, bem toleradas e imunogénicas (99). Porém, nenhuma vacina está ainda disponível.

Um estudo recente, randomizado e duplamente cego, de uma vacina conjugada contra o serotipo III do SGB, em mulheres não grávidas e em idade reprodutiva, revelou um atraso significativo na aquisição de colonização pelo serotipo da vacina nas recetoras da mesma (100).

No entanto, a distribuição desigual mundial dos serotipos do SGB torna difícil desenvolver uma vacina universalmente eficaz, embora uma vacina pentavalente (serotipos Ia, Ib, II, III e V) poderia potencialmente impedir > 90% da doença neonatal nos EUA, Austrália e Nova Zelândia (16, 29). É ainda de referir, que os ensaios clínicos em grávidas levantam diversas preocupações éticas e médico-legais.

3.6.2. Prevenção Secundária

A rápida detecção da infecção neonatal e o início do tratamento adequado são necessários para minimizar a morbi-mortalidade nos casos de DIP que ainda continuam a ocorrer. Os clínicos devem permanecer atentos aos sinais de DIP, visto que cerca de 60% dos casos ocorrem em recém-nascidos cujas culturas maternas para SGB foram negativas (25, 50, 84). Tal acontece, provavelmente porque as culturas foram obtidas antes das 35 semanas de gestação, as técnicas de colheita foram inadequadas ou a colonização foi um evento recente (50).

Sendo assim, os prestadores de cuidados neonatais devem ter em conta a aparência clínica da criança, a presença de fatores de risco maternos e a exposição aos AI (figura 2).

Em qualquer recém-nascido com sinais de *sepsis* deve ser efetuada uma avaliação diagnóstica completa e administrados antibióticos de largo espectro de ação, enquanto aguardam o resultado das culturas (14). É de salientar que os sinais clínicos são indicadores muito sensíveis de *sepsis*, independentemente do estado de colonização materno. Felizmente, vários estudos mostram que os AI não alteraram o modo de apresentação da DIP, sendo que as crianças continuam a apresentar sintomas nas primeiras 24 horas após o nascimento (101).

A corioamnionite materna é outro importante fator de risco para DIP, mesmo nos casos em que se efetuou quimioprofilaxia materna, pois pode refletir o início intrauterino da infecção neonatal (51, 102). Contudo, o tratamento intraparto de corioamnionite pode impedir a *sepsis* neonatal (103). O diagnóstico de corioamnionite é geralmente clínico, com base em sinais e sintomas, tais como, febre, sensibilidade uterina, taquicardia fetal, taquicardia materna e LA purulento ou fétido.

As diretrizes do CDC recomendam que todos os recém-nascidos de mães com suspeita de corioamnionite, mas que se encontrem bem de saúde, devem ser submetidos a uma avaliação diagnóstica breve e receber antibioterapia, enquanto aguardam os resultados culturais (14).

Por último, a monitorização de recém-nascidos, que estão bem de saúde, cujas mães colonizadas não receberam profilaxia intraparto ou esta foi inadequada (tempo de exposição aos AI antes do parto foi inferior a 4 horas ou foi utilizado um antibiótico com eficácia limitada), pode ser um desafio. As últimas orientações do CDC recomendam que, nos casos dos bebés de termo, estes devem ser observados durante 48 horas e nenhum teste diagnóstico deve ser realizado, enquanto os prematuros ou nos casos em que a rutura de membranas demorou mais do que 18 horas, devem ser observados durante 48 horas e uma breve avaliação diagnóstica deve ser efetuada (14).

3.6.3. Realidade Portuguesa

O conhecimento epidemiológico do SGB em Portugal é limitado, sendo por isso importante realizar estudos que permitam ampliar o conhecimento nesta área.

É importante referir que no nosso país existe um estudo publicado em 2008 acerca da prevalência da doença por SGB em crianças. Este trabalho mostrou algumas variações das taxas de incidência, de acordo com as áreas geográficas: 0,9/1.000 nados-vivos no Norte; 0,4/1.000 nados-vivos no Centro, Lisboa e Vale do Tejo; 0,1-0,2/1.000 nados-vivos no Algarve e Ilhas (104). Em 2002, 2003 e 2004 a incidência estimada da doença foi, respetivamente: 0,60; 0,58 e 0,38 por 1000 nados-vivos. O que demonstra um decréscimo significativo entre 2002 e 2004.

A taxa de mortalidade descrita neste estudo foi de 6,6%, sendo semelhante tanto para a DIP (6,7%) como para a DIT (6,3%), mas superior nos recém-nascidos pré-termo (15,2%) e com muito baixo peso (18%), quando comparada com os de termo (4,6%). A mortalidade de 6,6% é semelhante à descrita por estudos realizados noutros países da Europa: 9,7% no Reino Unido (5) e 4,3% na Alemanha (105).

A taxa de mulheres grávidas com cultura positiva para SGB varia entre 35% no Norte e 13% no Sul do país, pelo que se justifica a implementação do rastreio durante a gravidez, de modo a prevenir a infeção por SGB no recém-nascido.

Durante os últimos cinco anos, após a publicação dos protocolos internacionais e da Sociedade Portuguesa de Neonatologia (106), recomendando o rastreio universal a todas as gestantes, muitos hospitais iniciaram o rastreio materno de colonização por SGB, apesar da ausência dum protocolo nacional formal das organizações governamentais, um fato que explica o declínio observado na incidência desta infeção (104).

4. Discussão

Como resultado de estudos colaborativos entre clínicos, investigadores, organizações profissionais e a comunidade de saúde pública, em 1996 foram publicados pelas organizações de saúde americanas, ACOG e CDC (19), os protocolos com as recomendações para profilaxia intraparto como prevenção para a doença perinatal por SGB, e em 1997 pela AAP (7).

A aplicação dos protocolos alargou-se a vários países, incluindo Portugal (104), e fez baixar a taxa de mortalidade neonatal associada às doenças por SGB. Na década de 70, a taxa de mortalidade associada à DIP era de 50%, enquanto que a de DIT era de cerca de 20% (41). Os avanços e a melhoria dos cuidados de saúde neonatais levaram a que as taxas de mortalidade tanto de DIP como de DIT sejam atualmente de 4-6% (33, 37, 42). O uso profilático de AI diminuiu significativamente a DIP, mas não demonstrou igual eficácia na prevenção da DIT.

Como resultado dos esforços de prevenção, a incidência de SGB tem diminuído drasticamente nos últimos 15 anos, passando de 1,7/1.000 nados-vivos no início dos anos 90 para 0,34-0,37/1.000 nados-vivos atualmente. A incidência de doença invasiva de início precoce diminuiu cerca de 80% (14).

Após a emissão das recomendações da CDC em 2002, para rastreio cultural universal, nos EUA verificou-se um aumento de 48,1% de grávidas rastreadas em 1998-1999 para 85,0% em 2003-2004, sendo que um total de 98,4% teve o resultado disponível no momento do parto. Também se verificou que a proporção de mães com indicação para quimioprofilaxia e que a recebeu aumentou substancialmente, passando de 73,8% para 85,1% (14). Também se verificou que a penicilina e ampicilina foram os agentes mais comumente administrados (76,7% dos casos); e a clindamicina foi o agente mais usado nas grávidas alérgicas à penicilina (69,9% nos casos de baixo risco de anafilaxia e 83,5% nos de alto risco) (14).

5. Conclusão

O investimento na medicina preventiva é sempre uma mais-valia na saúde. A implementação de linhas orientadoras para o rastreio e profilaxia de infecção por SGB têm permitido alcançar resultados positivos ao nível do controlo da incidência de DIP no recém-nascido. Contudo, nenhuma estratégia é totalmente eficaz, por isso o SGB continua a ser uma importante causa de *sepsis* neonatal no século XXI, e está associado a considerável morbi-mortalidade, particularmente nos prematuros. Sendo assim, os clínicos devem permanecer alerta para sinais de *sepsis* em qualquer recém-nascido.

Como referido, o rastreio universal e a quimioprofilaxia intraparto não tiveram nenhum impacto mensurável sobre a DIT, existindo preocupações relativas ao possível desenvolvimento de resistência antimicrobiana. Por estas razões, o desenvolvimento de uma vacina é uma boa opção no futuro.

Enquanto não se desenvolve a tão desejada vacina, a alternativa passa por investimentos ao nível da deteção da bactéria, para facilitar a adequada execução da profilaxia intraparto. Nesse sentido, embora as empresas disponibilizem meios de cultura diferenciais cada vez mais sensíveis para a deteção do agente, o problema prende-se com o fato de no momento da colheita a grávida puder não apresentar colonização. A natureza intermitente da colonização materna por SGB significa que o rastreio materno deveria ser efetuado no início do trabalho de parto. Um teste rápido, para ser útil na prática, deverá ser suficientemente preciso e sensível quando comparado com o teste cultural, devendo fornecer os resultados ao clínico atempadamente.

É ainda essencial monitorizar as potenciais consequências adversas do uso de AI devido à emergência de resistência bacteriana e ao maior número e gravidade das infeções neonatais por outros agentes que não o SGB. A quimioprofilaxia é apenas uma solução provisória. Para reduzir o problema sério que é a infecção perinatal por SGB, um teste de diagnóstico rápido e de alta precisão, bem como o desenvolvimento de uma vacina e a sua rápida aplicação, devem ser uma prioridade.

6. Referências Bibliográficas

- (1) Nocard M. Sur une mammite contagieuse des vaches laitieres. *Ann Inst Pasteur*. 1887;1:109–27.
- (2) Fry R. Fatal infections by hemolytic streptococcus group B. *Lancet*. 1938;1:199–201.
- (3) Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. *The Journal of pediatrics*. 1973;82:707–18.
- (4) McCracken GH. Group B streptococci: The new challenge in neonatal infections. *The Journal of pediatrics*. 1973;82:703–6.
- (5) Heath PT, Balfour G, Weisner AM, Efstratiou A, Lamagni TL, Tighe H. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet*. 2004;363(9405):292-4.
- (6) Weisner AM, Johnson AP, Lamagni TL, Arnold E, Warner M, Heath PT, et al. Characterization of group B streptococci recovered from infants with invasive disease in England and Wales. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;38(9):1203-8.
- (7) Pediatrics AAo. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics*. 1997;99(3):489-96.
- (8) Valkenburg-van den Berg AW, Houtman-Roelofsen RL, Oostvogel PM, Dekker FW, Dorr PJ, Sprij AJ. Timing of group B streptococcus screening in pregnancy: a systematic review. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2010;69(3):174-83.
- (9) Boyer KM, Gadzala CA, Kelly PD, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. III. Interruption of mother-to-infant transmission. *The Journal of infectious diseases*. 1983;148(5):810-6.
- (10) Dillon HC, Jr., Gray E, Pass MA, Gray BM. Anorectal and vaginal carriage of group B streptococci during pregnancy. *The Journal of infectious diseases*. 1982;145(6):794-9.

- (11) El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC infectious diseases*. 2010;10:285.
- (12) Hickman ME, Rench MA, Ferrieri P, Baker CJ. Changing epidemiology of group B streptococcal colonization. *Pediatrics*. 1999;104(2 Pt 1):203-9.
- (13) Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *Journal of paediatrics and child health*. 2011.
- (14) Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease-- revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2010;59(RR-10):1-36.
- (15) Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *The Medical journal of Australia*. 1995;162(4):198-201.
- (16) Grimwood K, Darlow BA, Gosling IA, Green R, Lennon DR, Martin DR, et al. Early-onset neonatal group B streptococcal infections in New Zealand 1998-1999. *Journal of paediatrics and child health*. 2002;38(3):272-7.
- (17) Valkenburg-van den Berg AW, Sprij AJ, Oostvogel PM, Mutsaers JA, Renes WB, Rosendaal FR, et al. Prevalence of colonisation with group B Streptococci in pregnant women of a multi-ethnic population in The Netherlands. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;124(2):178-83.
- (18) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control*. 2002;51:1-22.

- (19) CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 1996;45(RR-7):1-24.
- (20) Boyer KM, Gotoff SP. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. The New England journal of medicine. 1986;314(26):1665-9.
- (21) Benitz WE, Gould JB, Druzin ML. Preventing early-onset group B streptococcal sepsis: strategy development using decision analysis. Pediatrics. 1999;103(6):76.
- (22) CDC. Early-onset and late-onset neonatal group b streptococcal disease—United States,1996–2004. Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep. 2005;54(47):1205–8.
- (23) CDC. Active Bacterial Core Surveillance Report, Emerging Infections Program Network, Group B Streptococcus, 2007. 2008.
- (24) Jordan HT, Farley MM, Craig A. Revisiting the need for vaccine prevention of late-onset neonatal group B streptococcal disease: a multistate, population-based analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27:1057–64.
- (25) Puopolo KM, Madoff LC, Eichenwald EC. Early-onset group B streptococcal disease in the era of maternal screening. *Pediatrics*. 2005;115:1240–6.
- (26) Fluegge K, Supper S, Siedler A, Berner R. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in infants: results from a nationwide active laboratory surveillance study over 2 years in Germany. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;40(5):760-3.
- (27) Harrison LH, Elliott JA, Dwyer DM, Libonati JP, Ferrieri P, Billmann L, et al. Serotype distribution of invasive group B streptococcal isolates in Maryland: implications for vaccine formulation. Maryland Emerging Infections Program. *The Journal of infectious diseases*. 1998;177(4):998-1002.
- (28) Heath PT, Balfour G, Weisner AM. Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet*. 2004;363:292–4.

- (29) Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, et al. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2008;299(17):2056-65.
- (30) Baker CJ, Barrett FF. Transmission of group B streptococci among parturient women and their neonates. *The Journal of pediatrics*. 1973;83(6):919-25.
- (31) Desa DJ, Trevenen CL. Intrauterine infections with group B beta-haemolytic streptococci. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1984;91(3):237-9.
- (32) Katz V, Bowes WA, Jr. Perinatal group B streptococcal infections across intact amniotic membranes. *The Journal of reproductive medicine*. 1988;33(5):445-9.
- (33) 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2008;27(12):1057-64.
- (34) Dillon HC, Jr., Khare S, Gray BM. Group B streptococcal carriage and disease: a 6-year prospective study. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(1):31-6.
- (35) Easmon CS, Hastings MJ, Clare AJ, Bloxham B, Marwood R, Rivers RP, et al. Nosocomial transmission of group B streptococci. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;283(6289):459-61.
- (36) Olver WJ, Bond DW, Boswell TC, Watkin SL. Neonatal group B streptococcal disease associated with infected breast milk. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2000;83(1):F48-9.
- (37) Andersen J, Christensen R, Hertel J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr*. 2004;93:1334-9.
- (38) Grassi MS, Diniz EM, Vaz FA. Métodos laboratoriais para diagnóstico da infecção neonatal precoce pelo *Streptococcus beta hemolítico do grupo B*. *Pediatria (São Paulo)*. 2001;23(3):232-40.
- (39) Pettersson K. Perinatal infection with Group B streptococci. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2007;12(3):193-7.

- (40) Hoogkamp-Korstanje JA, Gerards LJ, Cats BP. Maternal carriage and neonatal acquisition of group B streptococci. *The Journal of infectious diseases*. 1982;145(6):800-3.
- (41) Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian Mea. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(1):83-9.
- (42) Heath PT, Balfour GF, Tighe H, Verlander NQ, Lamagni TL, Efstratiou A. Group B streptococcal disease in infants: a case control study. *Archives of disease in childhood*. 2009;94(9):674-80.
- (43) Baker CJ, Edwards MS, Kasper DL. Role of antibody to native type III polysaccharide of group B *Streptococcus* in infant infection. *Pediatrics*. 1981;68(4):544-9.
- (44) Boyer KM, Gadzala CA, Burd LI, Fisher DE, Paton JB, Gotoff SP. Selective intrapartum chemoprophylaxis of neonatal group B streptococcal early-onset disease. I. Epidemiologic rationale. *The Journal of infectious diseases*. 1983;148(5):795-801.
- (45) Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):21-6.
- (46) Oddie S, Embleton ND. Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: case-control study. *BMJ*. 2002;325(7359):308.
- (47) Adair CE, Kowalsky L, Quon H, Ma D, Stoffman J, McGeer A, et al. Risk factors for early-onset group B streptococcal disease in neonates: a population-based case-control study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2003;169(3):198-203.
- (48) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *The New England journal of medicine*. 2002;347(4):233-9.

- (49) Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2002;51(RR-11):1-22.
- (50) Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, Thomas AR, Arnold KE, Craig AS, et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *The New England journal of medicine.* 2009;360(25):2626-36.
- (51) Adams WG, Kinney JS, Schuchat A, Collier CL, Papasian CJ, Kilbride HW, et al. Outbreak of early onset group B streptococcal sepsis. *The Pediatric infectious disease journal.* 1993;12(7):565-70.
- (52) Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1062–76.
- (53) Lin FC, Weisman LE, Troendle J, Adams K. Prematurity is the major risk factor for late-onset group B streptococcus disease. *J Infect Dis.* 2003;188:267–71.
- (54) Easmon CS, Hastings MJ, Deeley J, Bloxham B, Rivers RP, Marwood R. The effect of intrapartum chemoprophylaxis on the vertical transmission of group B streptococci. *British journal of obstetrics and gynaecology.* 1983;90(7):633-5.
- (55) Matorras R, Garcia-Perea A, Omenaca F, Diez-Enciso M, Madero R, Usandizaga JA. Intrapartum chemoprophylaxis of early-onset group B streptococcal disease. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* 1991;40(1):57-62.
- (56) Garland SM, Fliegner JR. Group B Streptococcus (GBS) and neonatal infections: the case for intrapartum chemoprophylaxis. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology.* 1991;31:119–22.
- (57) Lin FY, Brenner RA, Johnson YR, Azimi PH, Philips JB, 3rd, Regan JA, et al. The effectiveness of risk-based intrapartum chemoprophylaxis for the prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2001;184(6):1204-10.

- (58) Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008;52(8):2890-7.
- (59) Illuzzi JL, Bracken MB. Duration of intrapartum prophylaxis for neonatal group B streptococcal disease: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1254-65.
- (60) Barber EL, G. Z, Buhimschi IA, Iluzzi JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol* 2008. 2008;112(2 Pt 1):265–70.
- (61) Bloom SL, Cox SM, Bawdon RE, Gilstrap LC. Ampicillin for neonatal group B streptococcal prophylaxis: how rapidly can bactericidal concentrations be achieved? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996;175(4 Pt 1):974–6.
- (62) Colombo DF, Lew JL, Pedersen CA, Johnson JR, Fan-Havard P. Optimal timing of ampicillin administration to pregnant women for establishing bactericidal levels in the prophylaxis of Group B Streptococcus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(2):466-70.
- (63) Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2005;24(10):649-53.
- (64) Weeks JW, Myers SR, Lasher L, Goldsmith J, Watkins C, Gall SA. Persistence of penicillin G benzathine in pregnant group B streptococcus carriers. *Obstet Gynecol*. 1997;90(2):240-3.
- (65) Bland ML, Vermillion ST, Soper DE. Late third-trimester treatment of rectovaginal group B streptococci with benzathine penicillin G. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2000;183(2):372-6.
- (66) Baecher L, Grobman W. Prenatal antibiotic treatment does not decrease group B Streptococcus colonization at delivery. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2008;101:125–8.

- (67) Facchinetti F, Piccinini F, Mordini B, Volpe A. Chlorhexidine vaginal flushings versus systemic ampicillin in the prevention of vertical transmission of neonatal group B streptococcus, at term. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2002;11(2):84-8.
- (68) Stade B, Shah V, Ohlsson A. Vaginal chlorhexidine during labour to prevent early-onset neonatal group B streptococcal infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003520.
- (69) Allegaert K, van Mieghem T, Verbesselt R, de Hoon J, Rayyan M, Devlieger R, et al. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2009;200(2):170 e1-7.
- (70) Popovic J, Grujic Z, Sabo A. Influence of pregnancy on ceftriaxone, cefazolin and gentamicin pharmacokinetics in caesarean vs. non-pregnant sectioned women. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics.* 2007;32(6):595-602.
- (71) Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *The New England journal of medicine.* 2001;345(11):804-9.
- (72) Edwards MS. Issues of antimicrobial resistance in group B streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Seminars in pediatric infectious diseases.* 2006;17(3):149-52.
- (73) Pacifici GM. Placental transfer of antibiotics administered to the mother: a review. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics.* 2006;44(2):57-63.
- (74) Laiprasert J, Klein K, Mueller BA, Pearlman MD. Transplacental passage of vancomycin in noninfected term pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(5):1105-10.
- (75) Philipson A. Pharmacokinetics of antibiotics in pregnancy and labour. *Clinical pharmacokinetics.* 1979;4(4):297-309.
- (76) Muller AE, Mouton JW, Oostvogel PM, Dorr PJ, Voskuyl RA, DeJongh J, et al. Pharmacokinetics of clindamycin in pregnant women in the peripartum period. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2010;54(5):2175-81.

- (77) Borchardt SM, DeBusscher JH, Tallman PA. Frequency of antimicrobial resistance among invasive and colonizing group B streptococcal isolates. *BMC infectious diseases*. 2006;6:57.
- (78) Hiller JE, McDonald HM, Darbyshire P, Crowther CA. Antenatal screening for Group B Streptococcus: a diagnostic cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2005;5:12.
- (79) Law MR, Palomaki G, Alfirevic Z, Gilbert R, Heath P, McCartney C, et al. The prevention of neonatal group B streptococcal disease: a report by a working group of the Medical Screening Society. *Journal of medical screening*. 2005;12(2):60-8.
- (80) Bertini G, Dani C, Cianciulli D, Rubaltelli FF, Nicoletti P. A trial of preventing early- and late-onset Group B streptococcal sepsis with combined intrapartum chemoprophylaxis and universal neonatal screening. *Journal of perinatal medicine*. 2006;34(5):420-4.
- (81) Goodman JR, Berg RL, Gribble RK, Meier PR, Fee SC, Mitchell PD. Longitudinal study of group B streptococcus carriage in pregnancy. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 1997;5(3):237-43.
- (82) Edwards RK, Clark P, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis 2: positive predictive value of antenatal group B streptococci cultures and antibiotic susceptibility of clinical isolates. *Obstet Gynecol*. 2002;100(3):540-4.
- (83) Towers CV, Rumney RN, Asrat T. The accuracy of late third-trimester antenatal screening for group B Streptococcus in predicting colonization at delivery. *American journal of perinatology*. 2010;27:789 –90.
- (84) Pulver LS, Hopfenbeck MM, Young PC, Stoddard GJ, Korgenski K, Daly J, et al. Continued early onset group B streptococcal infections in the era of intrapartum prophylaxis. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2009;29(1):20-5.
- (85) Goodrich JS, Miller MB. Comparison of culture and 2 real-time polymerase chain reaction assays to detect group B Streptococcus during antepartum screening. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2007;59(1):17-22.

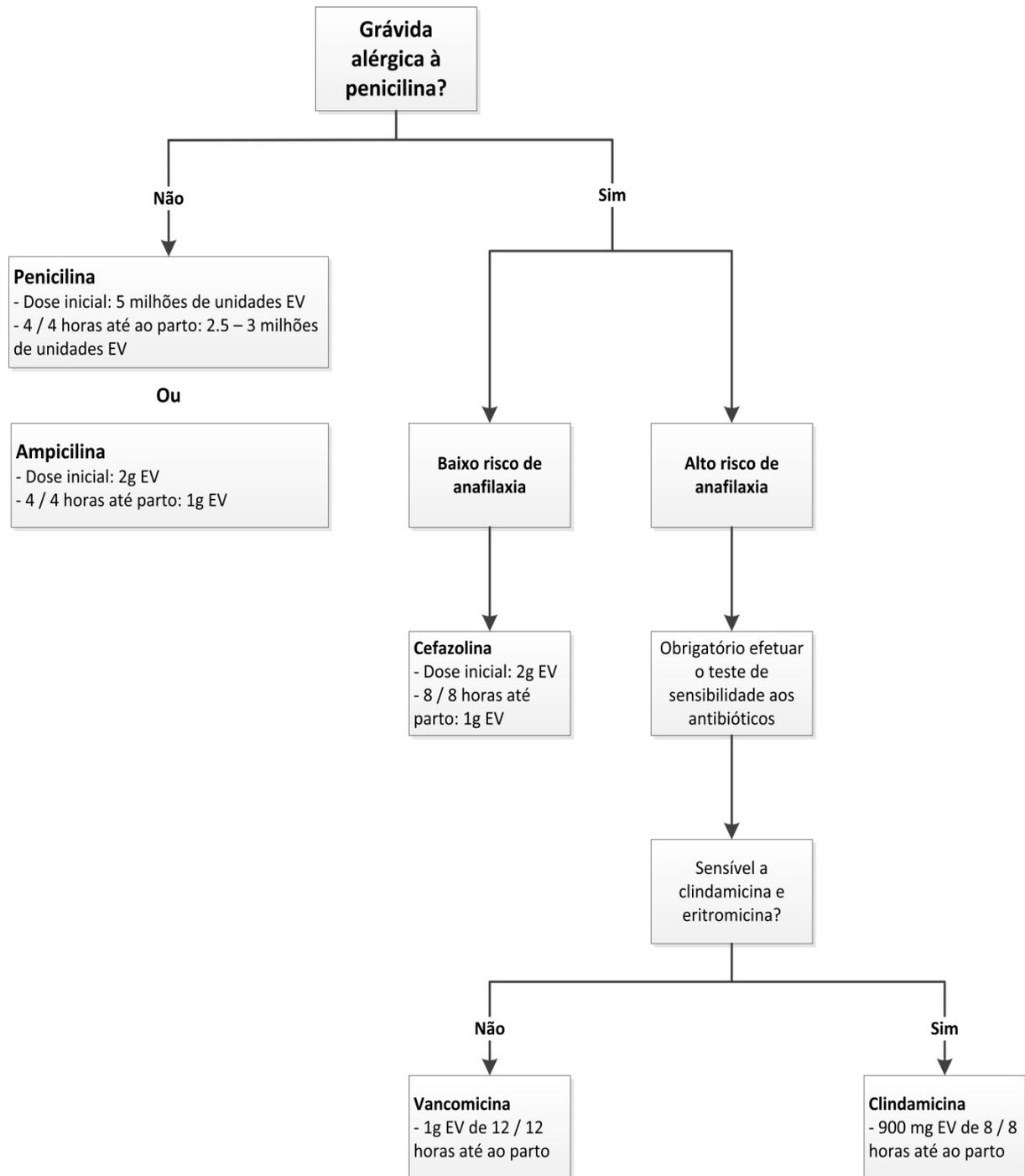
- (86) Block T, Munson E, Culver A, Vaughan K, Hryciuk JE. Comparison of carrot broth- and selective Todd-Hewitt broth-enhanced PCR protocols for real-time detection of *Streptococcus agalactiae* in prenatal vaginal/anorectal specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(11):3615-20.
- (87) Steer PJ, Plumb J. Myth: Group B streptococcal infection in pregnancy: comprehended and conquered. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2011;16(5):254-8.
- (88) Rallu F, Barriga P, Scrivo C, Martel-Laferriere V, Laferriere C. Sensitivities of antigen detection and PCR assays greatly increased compared to that of the standard culture method for screening for group B streptococcus carriage in pregnant women. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(3):725-8.
- (89) Owen J, Groome LJ, Hauth JC. Randomized trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1993;169(4):976-81.
- (90) Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, et al. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*. 2008;372(9646):1319-27.
- (91) Wood EG, Dillon HC, Jr. A prospective study of group B streptococcal bacteriuria in pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1981;140(5):515-20.
- (92) Moller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet*. 1984;2(8394):69-70.
- (93) Alarcon A, Pena P, Salas S, Sancha M, Omenaca F. Neonatal early onset *Escherichia coli* sepsis: trends in incidence and antimicrobial resistance in the era of intrapartum antimicrobial prophylaxis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2004;23(4):295-9.
- (94) Edwards RK, Jamie WE, Sterner D, Gentry S, Counts K, Duff P. Intrapartum antibiotic prophylaxis and early-onset neonatal sepsis patterns. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*. 2003;11(4):221-6.

- (95) Bizzarro MJ, Dembry LM, Baltimore RS, Gallagher PG. Changing patterns in neonatal *Escherichia coli* sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Pediatrics*. 2008;121(4):689-96.
- (96) Stoll BJ, Hansen NI, Higgins RD. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002–2003. *The Pediatric infectious disease journal*. 2005;24(7):635–9.
- (97) Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: a population-based study, 1998-2007. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;64(1):169-74.
- (98) Sinha A, Lieu TA, Paoletti LC, Weinstein MC, Platt R. The projected health benefits of maternal group B streptococcal vaccination in the era of chemoprophylaxis. *Vaccine*. 2005;23(24):3187-95.
- (99) Heath PT, Feldman RG. Vaccination against group B streptococcus. *Expert review of vaccines*. 2005;4(2):207-18.
- (100) Hillier S, Ferris D, Fine D, Ferrieri P. Women receiving group B Streptococcus serotype III tetanus toxoid (GBS III-TT) vaccine have reduced vaginal and rectal acquisition of GBS type III. Annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Philadelphia, Pennsylvania. 2009.
- (101) Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, Saunders B, Contreras R, Petitti DB. The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics*. 2000;106:244–50.
- (102) Gilstrap LC, 3rd, Leveno KJ, Cox SM, Burris JS, Mashburn M, Rosenfeld CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis: impact on neonatal sepsis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;159(3):579-83.
- (103) Gibbs RS, Dinsmoor MJ, Newton ER, Ramamurthy RS. A randomized trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):823-8.

- (104) Neto MT. Group B streptococcal disease in portuguese infants younger than 90 days. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2008;93:90-3.
- (105) Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al. Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. Pediatrics. 2006;117(6):e1139-45.
- (106) Almeida A, Agro J, Ferreira L. Estreptococo B Hemolítico do Grupo B. Protocolo de rastreio e prevenção de doença perinatal. Consensos Nacionais em Neonatologia Coimbra: Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. 2004.

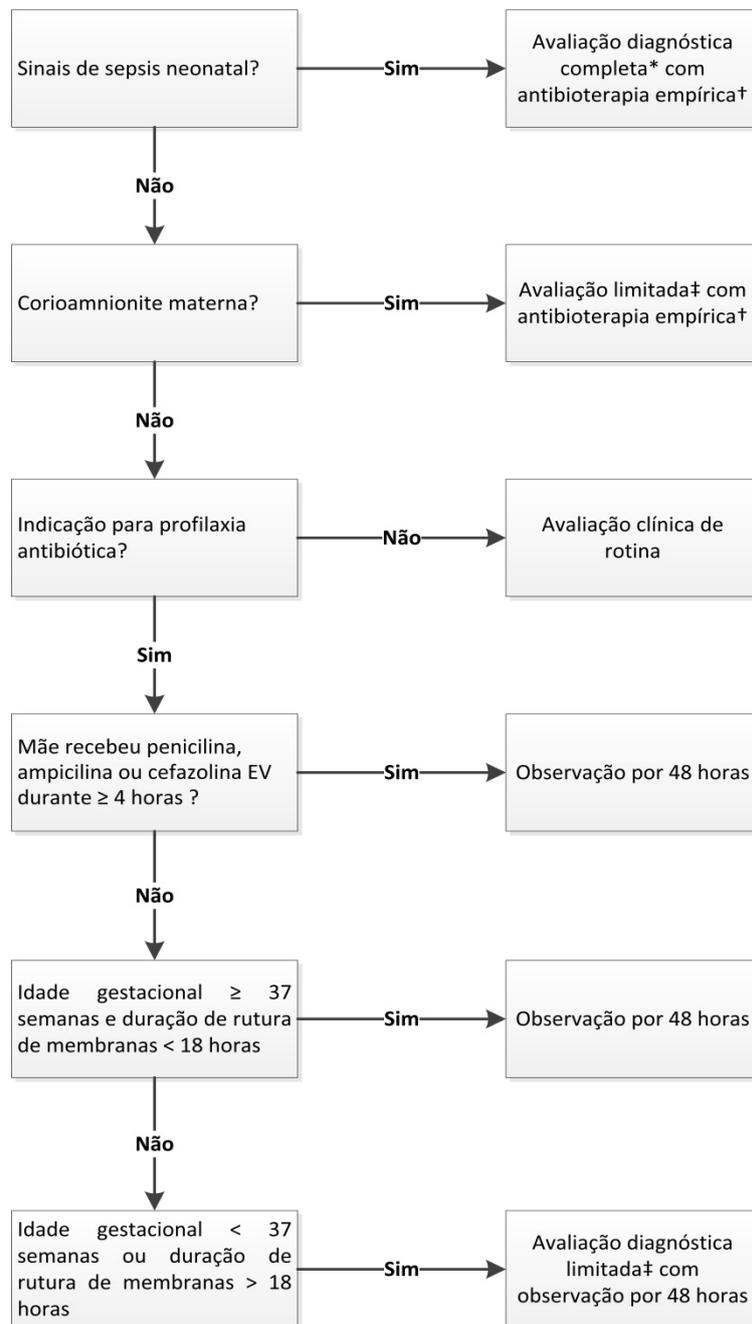
Figuras

Figura 1- Esquemas recomendados para profilaxia antibiótica intraparto para prevenção da doença estreptocócica de início precoce (baseado em (14)).



Abreviaturas: EV – via endovenosa

Figura 2 - Algoritmo de atuação no recém-nascido para prevenção secundária da doença estreptocócica de início precoce (baseado em (14)).



Abreviaturas: EV – via endovenosa

*Avaliação diagnóstica completa inclui: hemograma, proteína C reativa (PCR), hemocultura, radiografia do tórax, se alterações respiratórias, e colheita de líquido cefalo-raquidiano (LCR), se sinais de *sepsis*.

†Antibioterapia empírica compreende penicilina ou ampicilina e um aminoglicosídeo, variando conforme os resultados da hemocultura, LCR e evolução clínica do recém-nascido.

‡Avaliação limitada inclui: hemograma, PCR e hemocultura.

Anexos

Anexo 1 – Protocolo de “Profilaxia da infeção neonatal por estreptococo do grupo B” do Serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital São João.



Profilaxia da infecção neonatal por estreptococo do grupo B

INTRODUÇÃO

O estreptococo do Grupo B (EGB) (ou *Streptococcus agalactiae*) é uma causa importante de morbidade e mortalidade perinatal. A transmissão vertical do EGB durante o trabalho de parto pode originar sépsis, pneumonia ou meningite no RN, na 1^a semana de vida. Os factores de risco para a infecção são a colonização da vagina/recto da grávida, febre intraparto, rotura de membranas prolongada, parto pré-termo e grávidas com idade inferior a 20 anos. O risco é máximo para os RN de grávidas com filho anterior com infecção por EGB, níveis elevados de colonização ($\geq 10^4$ UFC) ou níveis baixos de anticorpos capsulares anti-EGB. As estratégias de prevenção da doença, recomendam a realização de profilaxia antibiótica intraparto com base no resultado da cultura rectovaginal para pesquisa do EGB.

METODOLOGIA

- Grávidas entre as 35 e 37 semanas
- Colheita de exsudado vaginal e rectal para cultura de EGB (1 zaragatoa do terço inferior da vagina e 1 zaragatoa da ampôla rectal)
- Não são recomendáveis as culturas cervicais e não deve ser utilizado espécuro
- Colocar zaragatoas em meio de transporte sem carvão (viabilidade EGB durante 4 dias)
- Na requisição para o laboratório especificar pedido de pesquisa de EGB
- Nas pacientes alérgicas à penicilina deve ser pedido teste de sensibilidade para clindamicina e eritromicina, se for isolado EGB
- Não realizar colheitas se bacteriúria por EGB ou se RN anterior com doença por EGB

QUEM FAZ PROFILAXIA INTRAPARTO

- RN anterior com doença por EGB
- Bacteriúria EGB na presente gravidez
- Cultura positiva para EGB na presente gravidez (excepto se cesariana electiva, na ausência de trabalho de parto ou rotura de membranas)
- Desconhecimento sobre colonização EGB (cultura não realizada, incompleta ou resultado desconhecido) e presença de: trabalho de parto < 37 sem, febre intraparto $\geq 38^\circ$ C ou rotura de membranas >12H

QUEM NÃO FAZ PROFILAXIA INTRAPARTO

- Cultura vaginal/rectal negativa para EGB, tardiamente na presente gravidez, independentemente dos factores de risco intraparto
- Cesariana electiva realizada antes do início do trabalho de parto ou de rotura de membranas (independentemente do resultado cultural)

TERAPÊUTICA

Apenas a via endovenosa é aceitável pelas maiores concentrações intraamnióticas. A profilaxia inicia-se no momento da admissão por trabalho de parto ou RPM e termina no momento do parto (laqueação do cordão).

- **Penicilina G:** 5 milhões U EV dose inicial e 2,5 milhões U EV de 4/4H até ao parto, ou
- **Ampicilina:** 2g EV dose inicial e 1g EV de 4/4H até ao parto

Se existir alergia à penicilina:

- **Clindamicina:** 900 mg EV de 8/8H até ao parto, ou
- **Eritromicina:** 500 mg EV de 6/6H até ao parto

Se EGB resistente à clindamicina/eritromicina:

- **Vancomicina:** 1g EV de 12/12H até ao parto

Se suspeita de amnionite o tratamento antibiótico de largo espectro (que também cubra o EGB) deve substituir a profilaxia.

Anexo 2 - Normas de publicação da revista científica de referência para a realização desta tese:
“Arquivos de Medicina”.

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

- 1) o título (conciso e descritivo);
- 2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);
- 3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);
- 4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;
- 5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;
- 6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;
- 7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

- 1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;
- 2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;
- 3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuíram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuíram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

- 1) a amostra em estudo;
- 2) a localização do estudo no tempo e no espaço;
- 3) os métodos de recolha de dados;
- 4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados numéricos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2 , e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em que a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como $p < 0,0001$.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em <http://www.nlm.nih.gov>.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

- 1) Título completo do manuscrito;
- 2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
- 3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
- 4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
- 5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
- 6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
- 7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
- 8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
- 9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheiro de Word[®], formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.