



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Sépsis Neonatal Tardia por** *Streptococcus Agalactiae*

Isabel Alves Pereira Mina

---

**Junho, 2017**



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Pediatria

### **Sépsis Neonatal Tardia por** *Streptococcus Agalactiae*

Isabel Alves Pereira Mina

**Orientado por:**

Doutora Margarida Abrantes

---

**Junho, 2017**

## Resumo

A sépsis neonatal tardia é uma causa importante de morbidade e mortalidade. O *Streptococcus* do Grupo B de Lancefield, ou *Streptococcus agalactiae* é um agente importante de infecção bacteriana no recém-nascido, permanecendo a principal causa de sépsis e meningite nos países desenvolvidos. Tem duas principais formas clínicas de apresentação: precoce e tardia. Desta última, conhecem-se diferentes modos de transmissão nomeadamente materna, nosocomial ou adquirida na comunidade, embora seja ainda pouco compreendido o mecanismo exacto de infecção. O leite materno é uma possível fonte de infecção, com vários casos clínicos descritos na literatura.

Uma vez que os sinais e sintomas de sépsis neonatal são inespecíficos e as suas consequências devastadoras, é importante o diagnóstico e antibioticoterapia precoces. Os avanços no conhecimento dos fatores de risco, modo de transmissão e prevenção da sépsis tardia encontram-se estáticos desde há vários anos. O desenvolvimento de uma vacina contra o SGB é uma das medidas promissoras investigadas atualmente.

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o tema. Irá ser abordada a sépsis neonatal tardia por *Streptococcus agalactiae*, tendo como foco a etiologia, patogenia, diagnóstico clínico e laboratorial, tratamento e prevenção. A pesquisa de artigos foi efetuada nas bases de dados UpToDate e Pubmed e foram selecionados os artigos de maior interesse para o tema.

**Palavras-chave:** sépsis neonatal tardia, infecção, *Streptococcus agalactiae*, recém-nascido, profilaxia antibiótica intraparto, prevenção

## ABSTRACT

Neonatal sepsis is an important cause of morbidity and mortality. Lancefield group B streptococcus or *streptococcus agalactiae* is an important pathogen causing bacterial infection in the newborn, remaining the principal cause of sepsis and meningitis in developed countries. It has two main clinical presentation forms: early and late. From this last one, it is known different mechanisms of transmission which are maternal, nosocomial or community-acquired, although it still is poorly understood the exact mechanism of infection. The maternal milk is a possible infection origin, with several clinical cases described in the literature.

Once the signs and symptoms of neonatal sepsis are nonspecific and the consequences devastating, there is a huge concern about an early diagnosis and antibiotic therapeutic institution. The progresses made in the knowledge of the risk factors, transmission mode and prevention of late onset sepsis remain static throughout the years. The development of a vaccine against SGB its one of the most promising measures being investigated recently.

A bibliographic review was made about the theme. It will be addressed the *Streptococcus agalactiae* late onset sepsis, focusing on etiology, pathogeny, clinical and laboratorial diagnostic, treatment and prevention measures. The article research was performed using UpToDate and Pubmed databases and were selected the ones of major interest for the theme.

**Key-words:** late onset neonatal sepsis, infection, *Streptococcus agalactiae*, newborn, intrapartum antibiotic prophylaxis, prevention

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML

## Índice

<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>5</b>
<b>Resumo.....</b>	<b>5</b>
<b>Introdução .....</b>	<b>6</b>
<b>Bacteriologia.....</b>	<b>6</b>
<b>Fisiopatologia .....</b>	<b>7</b>
<b>Epidemiologia da sépsis neonatal .....</b>	<b>8</b>
<b>Patogenia.....</b>	<b>8</b>
<b>Leite materno – fonte de infecção subestimada? .....</b>	<b>9</b>
<b>Quadro Clínico .....</b>	<b>10</b>
<b>Diagnóstico.....</b>	<b>11</b>
<b>Complicações .....</b>	<b>13</b>
<b>Tratamento .....</b>	<b>13</b>
<b>Prevenção.....</b>	<b>15</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>16</b>
<b>Agradecimentos.....</b>	<b>18</b>
<b>Bibliografia .....</b>	<b>19</b>

**Lista de abreviaturas**

**SNP**- Sépsis neonatal precoce

**SNT**- Sépsis neonatal tardia

**SMT**- Sépsis muito tardia

**SGB**- *Streptococcus beta* hemolítico do grupo B de Lancefield; *Streptococcus agalactiae*

**LCR** - Líquido cefalorraquidiano

**SRIS** - Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (*Systemic inflammatory response syndrome*)

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**CDC** - *Centers for disease control and infection*

**UCI** - Unidade de Cuidados Intensivos

**VIH** – Vírus da imunodeficiência humana

**TNF** - Fator de necrose tumoral

**RN**- Recém-nascido

**PCR** – Proteína C reativa

**PL** – Punção Lombar

**CPS** – Cápsula polissacarídica

**MLST** -*Multi Locus Sequence Typing*

## Introdução

O *Streptococcus agalactiae* ou *Streptococcus* do grupo B de Lancefield (SGB) é um importante agente causador de doença invasiva nos primeiros meses de vida, permanecendo a principal causa de sépsis neonatal nos países desenvolvidos. A sépsis é, segundo a OMS, uma das principais causas de morte abaixo dos 5 anos de idade mundialmente.<sup>1 2</sup>

É possível dividir a sépsis neonatal por SGB em sépsis de início precoce (SNP), sépsis de início tardio (SNT), e sépsis de início muito tardio (SMT), tendo por base a altura em que a infecção surge e a presumível patogenia, havendo variações nesta mesma classificação, dependendo do autor. A sépsis de início precoce ocorre entre os 0 e os 6 dias de vida, ou para alguns autores nas primeiras 72 horas. A sépsis de início tardio define-se como a infecção após as 72 horas de vida, com autores a considerar o período entre os 7-90 dias. A sépsis de início muito tardio ocorre após os 90 dias de vida.<sup>1 3</sup>

O SGB é uma bactéria gram-positiva, encapsulada, que frequentemente coloniza o trato genito-urinário, gastrointestinal e respiratório alto de indivíduos saudáveis, tendo capacidade para produzir infecção invasiva em lactentes, grávidas, puérperas e idosos. No recém-nascido (RN), pode provocar infecção sistêmica ou focal (como por exemplo meningite e pneumonia).<sup>4 5 6</sup> Em grávidas, pode provocar infecção do trato urinário, corioamniotite, endometrite e bacteriemia, produzindo colonização assintomática durante a gestação em 20 a 30% das mesmas, de forma constante ou intermitente.<sup>7</sup> O risco de transmissão vertical é de aproximadamente 50%, mas a probabilidade de desenvolver doença sintomática é de apenas 1-3%.<sup>8</sup> SGB é ainda uma causa importante de prematuridade, mortalidade pré e intraparto, natimortalidade e sépsis em puérperas.<sup>1</sup>

A SNT por SGB apresenta-se tipicamente com sépsis ou meningite. A taxa de mortalidade por sépsis SGB é elevada, dada a gravidade da doença, sendo menor na SNT.<sup>9</sup>

As medidas implementadas de antibioterapia profilática intraparto para redução da transmissão vertical por infecção por SGB, reduziram a incidência da infecção precoce em cerca de 80%, no entanto não tiveram influência na prevenção da SNT.<sup>10 11</sup>

A dificuldade em estabelecer estratégias preventivas é agravada pela incerteza do modo de transmissão e dos fatores de risco que predisõem as crianças a esta infecção tardia. A infecção encontra-se provavelmente relacionada com a transmissão do agente após o nascimento, na comunidade ou em ambiente hospitalar, podendo haver no entanto transmissão vertical entre a progenitora e o filho.<sup>4</sup> Têm sido descritos casos de infecção através do leite materno contaminado por este agente.

Esta tese tem como objetivo melhorar a compreensão da sépsis neonatal tardia por SGB quanto à sua prevalência, fatores de risco, possíveis modos de transmissão, quadro clínico, abordagem diagnóstica, terapêutica e preventiva.

## Bacteriologia

O *Streptococcus agalactiae* é classificado habitualmente pelo polissacarídeo capsular específico em 10 serotipos: Ia, Ib, e II até IX. Alguns destes são mais prevalentes, mais concretamente os serotipos Ia e III, não só em estirpes causadoras de SNP, como também de SNT, salientando-se o tipo III como o mais comum em ambas as infeções.<sup>12</sup>

<sup>13</sup> Este último tem propensão para causar meningite, sendo responsável por um número elevado de infeções tardias.<sup>8</sup> Globalmente, 5 serótipos do SGB (Ia,Ib,II,III,V) são responsáveis por cerca de 94% da doença invasiva nos primeiros meses de vida.<sup>1 14</sup>

A distribuição mundial do genótipo do SGB, varia com o país e a região. A distribuição de serotipos e proteínas de superfície das estirpes de SGB tem importantes implicações no desenvolvimento de vacinas preventivas.

O SGB expressa inúmeros fatores de virulência que lhe permitem fazer a transição desde colonização até à doença invasiva. Entre eles, dá-se destaque à sua cápsula polissacarídica (CPS), o fator melhor estudado.<sup>15</sup> Para além da cápsula, a aderência às células epiteliais é um fator crítico na colonização materna e neonatal, e estruturas como as proteínas de superfície (como a Alfa C), promovem esta aderência. Os *pili* facilitam a adesão de *S. agalactiae* às células epiteliais e ao endotélio vascular. A *beta*-hemolisina promove a invasão das células epiteliais pulmonares, e subsequente invasão dos vasos sanguíneos. Uma vez na corrente sanguínea, é necessária a multiplicação intravascular e sobrevivência do organismo. Para isso, a CPS impede a fagocitose exceto quando haja níveis séricos suficientes de complemento e IgG maternas específicas da CPS para se dar a opsonização, fagocitose e morte intracelular. Para além disso, a libertação de citocinas pró-inflamatórias é crítica para a lesão celular, especialmente no SNC.<sup>16</sup> No caso da meningite é ainda necessária a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica.

A *Multi Locus Sequence Typing* (MLST) tem sido utilizada na caracterização molecular das estirpes de SGB, identificando-se 11 linhagens genéticas. Este método de tipagem envolve a sequenciação de fragmentos de sete genes do SGB que representam o "núcleo" estável do genoma ("core-genome"), sendo que a combinação dos sete loci atribui a cada uma das estirpes um perfil alélico ou sequence type (ST).<sup>17</sup> Foi identificado o clone ST17, associado a maior virulência, com capacidade de invasão nos RN independentemente do serotipo capsular, embora a maioria dos isolados ST17 sejam do serotipo III. Esta sequência apresenta tropismo meníngeo, com maior facilidade de migração através da barreira hemato-encefálica, e tem sido referido como o clone hipervirulento do SGB.<sup>18 15</sup> Constatou-se que o clone ST17 do SGB-III tem uma alta propensão para a persistência no trato intestinal em elevado número e por períodos prolongados, favorecendo a sua translocação intestinal e posterior septicémia.<sup>11 19 20</sup>

### **Fisiopatologia**

Embora a inflamação seja uma resposta essencial do hospedeiro, o início e a progressão da sépsis baseiam-se na desregulação da resposta normal, iniciando uma cadeia de eventos que leva a lesão tecidual generalizada. É habitualmente esta resposta desregulada, e não a presença do microrganismo infeccioso primário a responsável pelos resultados adversos na sépsis e disfunção múltipla de órgãos. Os mecanismos envolvidos são a resposta imunológica inata, a cascata inflamatória, as vias pro-coagulantes e anti-fibrinolíticas, alterações na sinalização e metabolismo celular e disfunção imunológica adquirida. A manifestação clínica de infeção depende assim quer da virulência do organismo, quer da resposta inflamatória corporal.<sup>21</sup>

Sépsis define-se então como síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS), na presença de infeção provável ou comprovada. Nos recém-nascidos e crianças em idade pediátrica, a SIRS manifesta-se por instabilidade térmica, disfunção respiratória, cardiovascular e alterações de perfusão.<sup>22 23 24</sup> Define-se SRIS pela presença de dois ou mais dos seguintes critérios (sendo um dos dois primeiros obrigatórios): leucocitose, leucopenia, ou >10% de neutrófilos imaturos em circulação; temperatura corporal >38.5°C ou <36°C; taquicardia ou bradicardia; dificuldade respiratória ou ventilação mecânica por doença pulmonar aguda.<sup>25</sup>

Quando o quadro de sépsis se associa a falência orgânica, nomeadamente compromisso cardiovascular, dificuldade respiratória ou disfunção de pelo menos dois outros órgãos à distância do foco infeccioso, considera-se sépsis severa.<sup>3 22</sup> Num estadio

avançado pode ocorrer choque séptico, quando existe compromisso circulatório, com taquicardia (ou bradicardia) e perfusão tecidual comprometida, com ou sem hipotensão, podendo ser refratário à administração de fluidos.<sup>21</sup> A cascata de lesão tecidual progressiva pode levar a falência orgânica multissistêmica e morte.

### **Epidemiologia da sépsis neonatal**

Atualmente, a incidência de doença invasiva neonatal por SGB varia entre 0.2-3,7/1000 nascimentos.<sup>26</sup> Antes da introdução de estratégias preventivas, a proporção de casos de doença por SGB era de 70-80% para a SNP e 20-30% para a SNT.<sup>6 27</sup> A incidência da SNP tem vindo a reduzir após a implementação do rastreio universal das grávidas da colonização por SGB e quimioprofilaxia intraparto em gestantes de risco de infecção perinatal. Houve um declínio na incidência da DNP de 1,8/1000 nascimentos (1990), para 0.25/1000 nascimentos em 2013.<sup>8 26</sup> No entanto, esta profilaxia antibiótica intraparto pouco impacto teve na incidência da sépsis tardia ou sépsis muito tardia.<sup>6 28 26</sup> Estudos existentes na literatura acerca da doença tardia diferem bastante. Dados relativos aos Estados Unidos da América demonstraram taxas relativamente estáveis da doença tardia por SGB, entre 0.3 e 0.4 por 1000 nados-vivos desde 1990, diminuindo para 0.27 por 1000 nados-vivos em 2013, apesar das medidas preventivas efetuadas.<sup>8</sup> A incidência da doença tardia na Europa varia desde 0.10 até 0.24 por cada 1000 nados-vivos (uma incidência 1.5-4 vezes menor que a doença de início precoce), sendo que a taxa de mortalidade por DNT varia entre 2% até 8%.<sup>29</sup>

Tal como acontece na SNP por SGB, existe disparidade racial na prevalência da doença, tendo as crianças de raça negra um risco significativamente maior de infecção do que as crianças caucasianas (0.73 versus 0.18 casos por cada 1000 nados-vivos, respetivamente).<sup>8</sup>

Amplas variações na incidência a nível mundial podem estar relacionadas com diversos fatores, tais como diferenças nas taxas de colonização por SGB nas mulheres, diferenças de suscetibilidade étnica ou racial à infecção, parto intra-hospitalar ou na comunidade, diferentes abordagens de diagnóstico e diferenças na virulência entre estirpes prevalentes de SGB.<sup>27</sup>

### **Patogenia**

A **doença precoce** resulta na maioria dos casos da transmissão vertical de microrganismos no período intra ou peri-parto, por ascensão e aspiração de líquido amniótico contaminado (*in útero*), ou durante o parto vaginal, após colonização ou infecção bacteriana do trato genital materno. A infecção intrauterina ocorre habitualmente após rutura de membranas, embora possa acontecer com estas intactas. O SGB no líquido amniótico pode colonizar a pele ou mucosas do feto ou ser aspirado até aos pulmões. Desde aí poderá ocorrer translocação bacteriana através do epitélio respiratório do neonato originando infecção sistêmica, frequentemente com manifestações respiratórias. Podem também ser expostos ao SGB durante a passagem pelo canal de parto, sendo colonizados a nível das mucosas do trato gastrointestinal ou respiratório.<sup>15</sup>

Os **fatores de risco para a doença precoce** encontram-se bem descritos: colonização materna por SGB detetada entre as 35 e 37 semanas de gestação, sendo este o principal fator de risco para a SNP (a colonização da grávida numa fase inicial da gestação não apresenta valor preditivo na infecção neonatal, visto que esta pode ser transitória, crónica ou intermitente); bacteriúria por SGB em qualquer período da gestação ( $>10^4$  cfu/mL); filho anterior com infecção a SGB; parto prematuro (idade gestacional  $< 37$  semanas); rutura de membranas prematura; rutura de membranas igual ou superior a 18 horas; temperatura materna intraparto igual ou superior a 38°C; corioamnionite; teste de amplificação de ácidos nucleicos positivo para SGB.<sup>6 30</sup>



A patogênese da **doença tardia** por SGB é pouco conhecida, sendo o modo de transmissão ainda controverso e mal compreendido. Frequentemente não se chega a conhecer a fonte de infecção.<sup>1 29</sup> Segundo a literatura parece ocorrer sobretudo por dois mecanismos principais:

- **Transmissão vertical materna**, resultando em colonização neonatal inicial, evoluindo posteriormente para infecção tardia. Uma possibilidade é haver colonização intestinal precoce por SGB, com proliferação intraluminal e posterior translocação através do epitélio intestinal até à corrente sanguínea.<sup>4</sup>

Sabe-se que em partos de termo, menos de 30% das progenitoras tinha culturas maternas pré-natais positivas para SGB, no entanto foram encontradas taxas superiores de culturas maternas positivas após o diagnóstico de SNT nas crianças. Apenas 1/3 das progenitoras cujas culturas foram negativas, mantiveram este estado negativo no período pós-parto. Estes achados podem ser atribuídos a resultados possíveis falsos-negativos ou mudanças no status de SGB, demonstrando que o status materno de SGB não pode ser usado como único fator para SNT por SGB.<sup>29</sup> O rastreio de rotina para colonização materna por SGB é feito entre as 35 e as 37 semanas de gestação, não tendo sido realizado em mães de recém-nascidos prematuros. Isto tem particular relevância dado que estes constituem a maioria dos casos diagnosticados com SNT. Quando o status e tipo de SGB das progenitoras era conhecido, apenas cerca de 50% das crianças com SNT tinha o mesmo serotipo que a mãe.<sup>29</sup> Este achado apoia uma abordagem multifacetada na investigação da fonte de infecção.

- **Transmissão horizontal** a partir de vários contactos (hospitalar, comunidade e materno).

A doença tardia pode refletir infecção retardada após colonização inicial, quer por transmissão vertical ou horizontal.<sup>26</sup> É ambíguo se a colonização mucocutânea da criança precede a doença invasiva por dias ou semanas, ou se a SNT ocorre após transmissão aguda da bactéria.<sup>15</sup>

Os **fatores de risco para a infecção tardia** são pouco compreendidos, sendo alguns deles semelhantes aos da infecção precoce, tais como a colonização materna por SGB e a prematuridade. Este último é um fator de risco bem estabelecido, sendo a SNT por SGB observada maioritariamente em prematuros. A imaturidade do sistema imunitário e a reduzida passagem de anticorpos maternos placentários, com reduzidos níveis de imunoglobulina G, torna os recém-nascidos, e especialmente os pré-termo relativamente imunocomprometidos.<sup>10 5 29 13</sup> A transferência de IgG maternas tem início às 17 semanas de gestação, ocorrendo principalmente após as 33 semanas de gestação. Assim, crianças que nasçam antes das 34 semanas têm maior probabilidade de ter quantidades diminuídas de IgG.<sup>15</sup>

Foi demonstrado que a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) nas progenitoras encontra-se associada a risco aumentado de doença neonatal por SGB, principalmente de doença tardia.<sup>15</sup>

A raça negra foi identificada como um fator de risco independente para SNT e SNT por SGB, não sendo a causa para esta prevalência aumentada totalmente explicada pela prematuridade, cuidados pré-natais adequados ou estatuto socioeconómico.<sup>23</sup>

#### Leite materno – fonte de infecção subestimada?

O **leite materno** é mundialmente reconhecido como um recurso nutritivo benéfico para a saúde do latente, com propriedades imunológicas múltiplas, evitando um crescimento excessivo de bactérias no trato digestivo e prevenindo infecções. No entanto, muitos agentes podem contaminar o leite humano. Este não é habitualmente esterilizado,

para manter os seus benefícios, pelo que pode ser uma forma de contaminação neonatal.<sup>19</sup>

Têm sido descritos diversos casos clínicos que apontam o leite materno como fonte possível de infeção neonatal tardia ou infeção recorrente provocadas por SGB, embora o seu papel seja ainda objeto de investigação. A contaminação assintomática do leite materno, embora rara, pode ser desta forma uma causa subestimada de infeção neonatal. Esta hipótese tem sido baseada no isolamento do mesmo serotipo ou clone de SGB no leite materno e em culturas da criança infetada. Esta contaminação pode ocorrer possivelmente com ou sem mastite, esta última resulta numa inoculação massiva de SGB no leite, o que pode levar a uma importante colonização neonatal.<sup>29 31</sup>

A patogénese ainda não está perfeitamente esclarecida. Levantou-se como hipótese a existência de um processo circular contínuo, em que se dá a colonização inicial da mucosa orofaríngea do recém-nascido no período perinatal por aspiração do SGB, transmitindo o agente para a progenitora no aleitamento, que se multiplica no interior dos ductos mamários, infetando-os. Assim, a carga microbiana vai aumentando no leite materno, voltando a reinfectar o recém-nascido durante o aleitamento.<sup>7 20</sup> Estas constatações fornecem apenas uma relação casual subtil entre SNT e a contaminação do leite materno.

### Quadro Clínico

As manifestações clínicas da sépsis neonatal são frequentemente inespecíficas, particularmente em prematuros, devendo-se estar atento a alterações do padrão normal de atividade ou alimentação do RN.<sup>2 5 32</sup>

Na infeção **precoce**, os sinais clínicos ocorrem nas primeiras 24h de vida em mais de 90% dos casos.<sup>8 33</sup> Esta apresenta-se tipicamente por sépsis (80-85%), pneumonia (10%) e mais raramente, meningite (7%).<sup>33</sup>

A **doença tardia por SGB** apresenta-se geralmente com bacteriemia sem foco de infeção (65%), sépsis, ou meningite (25 a 30%).<sup>8</sup> As infeções focais, embora raras, podem também ocorrer. Entre elas temos as infeções osteoarticulares: artrite e osteomielite (5%) e celulite e adenite (4%). Manifestações mais raras da doença tardia por este agente são endocardite, miocardite, pericardite, pielonefrite, endoftalmite e abscessos cerebrais, entre outros.<sup>8 13</sup>

Os sintomas de apresentação da SNT são semelhantes aos da SNP. De uma forma geral, o quadro clínico, pode variar de sintomas subtis até ao choque séptico. Os sinais e sintomas de sépsis podem incluir choro ou irritabilidade, letargia, dificuldade ou intolerância alimentar, instabilidade térmica (hipo- ou hipertermia), hipo- ou hiperglicemia ou acidose metabólica.<sup>23</sup> As manifestações respiratórias são comuns, ocorrendo em 85% dos recém-nascidos com SNT, apresentando sinais de dificuldade respiratória, incluído bradi- ou taquipneia, gemido, hipoxia, adejo nasal e tiragem. Estas podem ser as únicas manifestações de sépsis na presença ou ausência de pneumonia. A apneia é um sintoma clássico na SNT, embora menos comum, ocorrendo em 38% dos casos, mais frequentemente nos pré-termo.<sup>34</sup> Nas manifestações cardiovasculares incluem-se bradi- ou taquicardia, má perfusão periférica, aumento do tempo de preenchimento capilar, hipotensão e choque, nos casos mais graves. O choque é menos frequente do que na SNP.<sup>8 10</sup> As alterações neurológicas incluem letargia, hipotonia, irritabilidade e convulsões. As convulsões são uma forma de apresentação pouco comum na sépsis neonatal, ocorrendo em 20 a 50 % das crianças com meningite neonatal. Outros achados são icterícia (35%), hepatomegalia (33%), vômitos (25%), distensão abdominal (17%), diarreia (11%).<sup>23</sup> Um sinal muito importante, frequentemente referido apenas pelos

cuidadores é a descrição do recém-nascido que não está bem, com um padrão diferente do habitual.<sup>23 34</sup>

O quadro de meningite por SGB é caracterizado por um início agudo e rápida progressão e inclui febre, irritabilidade, letargia, dificuldade alimentar, taquipneia, convulsões e coma.<sup>8</sup> Antes dos 2 meses de idade, o SGB é responsável por 86.1% dos casos de meningites bacterianas e até 27% dos casos de SNT por SGB encontram-se associados a meningite pelo mesmo agente.<sup>18</sup>

Quanto às infecções osteoarticulares por SGB, a artrite séptica tem uma apresentação aguda, envolvendo sobretudo as extremidades inferiores. A osteomielite tem início insidioso, sendo mais frequente no fêmur, tíbia e úmero. Inicialmente os sintomas são inespecíficos, evoluindo com o aparecimento de dor, limitação funcional da extremidade envolvida, edema ou eritema da região, existindo bacteriemia concomitante em mais de metade dos casos. A febre está ausente na maioria dos RN.<sup>35</sup>

Relativamente à celulite-adenite por SGB, foi documentada bacteriemia em 91% dos casos, sendo a celulite facial e submandibular as apresentações mais comuns.<sup>36</sup>

Embora a profilaxia intraparto não afete a incidência da doença tardia, influencia o seu curso, tendo sido estabelecida uma associação entre o uso da profilaxia intraparto e uma SNT moderada, de menor gravidade, caracterizada por sintomas inespecíficos e de curta duração, sem infecção focal e sem necessidade de suporte respiratório: estes pacientes têm alta hospitalar habitualmente após um período igual ou inferior a uma semana. A doença moderada contrasta com a doença severa que inclui meningite, convulsões, lesões cerebrais, necessidade de ventilação mecânica ou suporte inotrópico, e morte. As crianças de mães que receberam antibioticoterapia intraparto têm menor probabilidade de desenvolverem sépsis, de necessitarem de ventilação assistida, ou de terem bacteriemia por SGB documentada.<sup>5 8 31</sup>

### **Diagnóstico**

Nos neonatos sintomáticos, a avaliação diagnóstica para SNT deve incluir: hemograma completo com contagem diferencial de leucócitos; proteína C reativa; hemocultura; punção lombar, caso haja estabilidade clínica (exame citoquímico e cultural); radiografia de tórax (na presença de sinais respiratórios); urocultura por método de colheita estéril (algaliação ou punção suprapúbica); cultura de outro local que possa ser potencial foco de infecção (drenagem de exsudado ocular purulento, pústulas).<sup>6 8</sup>

A execução de punção lombar (PL) em crianças com suspeita de sépsis e sem manifestação clínica específica do SNC é de grande importância, pois os sinais meníngeos podem estar ausentes nestes casos. Poderá existir crescimento cultural no líquido cefalorraquidiano (LCR), mesmo com hemoculturas negativas, especialmente em crianças de muito baixo peso à nascença.<sup>10</sup> A PL deve ser efetuada previamente à antibioticoterapia, a não ser que haja instabilidade clínica, sendo nesses casos adiada.<sup>8</sup>

Segundo a Academia Americana de Pediatria, é recomendada a realização de PL em crianças com qualquer uma das apresentações seguintes: um resultado de hemocultura positivo, achados clínicos altamente sugestivos de sépsis, dados laboratoriais sugestivos de sépsis e/ou agravamento do estado clínico apesar da antibioticoterapia.

As limitações inerentes à técnica de hemoculturas, nomeadamente a necessidade de um volume de sangue satisfatório e um período de 24 a 48 horas até obtenção de resultados, deram lugar a uma extensa investigação de biomarcadores para diagnóstico de SNT, de forma a identificar os recém-nascidos infetados. Alguns destes têm elevada sensibilidade, no entanto menor especificidade, que resulta num baixo valor preditivo. Atualmente, os marcadores de infecção melhor estudados são a proteína C reativa e a procalcitonina.

A **Proteína C Reativa** é um dos testes laboratoriais mais utilizados para o diagnóstico de sépsis neonatal, facilmente disponível, embora o seu valor preditivo negativo e a sensibilidade não sejam suficientemente fiáveis para que sozinha possa dar um diagnóstico definitivo. A sua sensibilidade aumenta quando a determinação sérica é feita 24-48h após o início da sintomatologia.<sup>34</sup> Como desvantagens tem o facto de a sua elevação poder dar-se por uma variedade de patologias inflamatórias não infecciosas (febre materna, sofrimento fetal, asfixia perinatal, aspiração de mecónio, hemorragia intraventricular), a influência da idade gestacional e peso à nascença na sua cinética e a necessidade de haver um período 10-12h após o início dos sintomas para que a sua elevação seja significativa (numa fase inicial da sépsis a sua sensibilidade é baixa). Atualmente, tem sido mais utilizada em determinações seriadas para avaliação da resposta à terapêutica, permitindo interrupção precoce de antibioticoterapia quando esta não está preconizada.<sup>8 34</sup>

A **procalcitonina** é um reagente de fase aguda produzido nos hepatócitos e macrófagos em resposta a toxinas bacterianas. As suas concentrações séricas começam a elevar-se 4h após a exposição à endotoxina, tendo um pico entre as 6 e as 8h, e permanecendo elevada pelo menos 24h. Sabe-se que ao contrário da PCR, esta não é afetada pela idade gestacional, e tem uma resposta mais rápida à infeção. A sensibilidade e especificidade é superior à da PCR, caso sejam feitas medições seriadas no nascimento, às 24h e as 48 de vida.<sup>34</sup> Como desvantagem, encontra-se elevada em recém-nascidos que necessitaram de reanimação neonatal e de mães com corioamnionite. É um meio de diagnóstico promissor que exige investigação de forma a determinar a sua eficácia no diagnóstico de infeções bacterianas.<sup>8 34</sup>

As **citocinas** são proteínas sintetizadas por diversas células (em especial os monócitos, macrófagos, células endoteliais e fibroblastos), que elevam as suas concentrações séricas rápida e precocemente em resposta a estímulos inflamatórios, como sépsis neonatal. Algumas das citocinas estudadas são a Interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleucina-2 (IL-2), Interleucina-4 (IL-4), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Interleucina-10 (IL-10) e o Fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A subida dá-se ainda antes de haver sinais ou sintomas de sépsis ou da positividade dos testes laboratoriais já descritos. Como limitação para uso no diagnóstico destaca-se a baixa disponibilidade para a prática diária, e elevado valor comercial.<sup>34</sup>

Outras moléculas intervenientes na cascata inflamatória têm sido estudadas, no entanto ainda nenhuma provou ser suficientemente específica e sensível para o diagnóstico eficaz, e a pesquisa de um biomarcador ou painel de biomarcadores ideal continua a ser feita. Um marcador ideal teria que cumprir alguns requisitos, tais como a necessidade de um pequeno volume de sangue, elevada especificidade e sensibilidade, altos valores preditivos positivos e negativos, tempo curto de avaliação laboratorial, acessibilidade ao teste durante as 24h e um preço razoável. A combinação de múltiplos parâmetros, como número total de neutrófilos, razão de neutrófilos imaturos: totais, e proteína C reativa, permitem um diagnóstico rápido e preciso.<sup>37</sup>

A realização de exames complementares imagiológicos para confirmar a fonte de infeção é recomendada em alguns casos. Caso haja suspeita de infeção osteoarticular, deve ser feito um estudo mais alargado que pode incluir radiografia do local envolvido, ressonância magnética, biópsia óssea, aspiração de líquido intra-articular com cultura e teste de sensibilidade.<sup>8</sup>

O isolamento do agente em hemocultura é considerado a ferramenta definitiva para diagnóstico da sépsis neonatal. No entanto, este método *gold-standard* nem sempre nos auxilia, sendo necessárias entre 24 a 48 horas até obtenção de resultados.<sup>34</sup> O diagnóstico definitivo pode ser feito com uma única hemocultura positiva, sendo a

sensibilidade desta de cerca de 90%.<sup>23</sup> Para além da hemocultura, nenhum outro teste identifica com confiança sépsis neonatal.

Por vezes o diagnóstico definitivo não é possível, sendo a administração de terapêutica prioritária. A avaliação diagnóstica nunca deve atrasar a implementação de antibioticoterapia empírica. Assim, o diagnóstico baseia-se sobretudo na clínica e complementa-se com dados laboratoriais.

Aproximadamente 30 a 75% das crianças com sépsis não têm etiologia infecciosa identificada por cultura. Como os testes de diagnóstico existentes podem não ser suficientemente sensíveis para detetar o agente em todos os casos, recentemente, novos métodos de diagnóstico molecular, como a *polymerase chain reaction*, têm o potencial de aumentar a taxa de identificação dos microrganismos, com um número resultados positivos superiores aos da hemocultura.<sup>25</sup>

O diagnóstico diferencial de sépsis neonatal inclui inúmeras patologias que podem ter apresentação semelhante, algumas delas também infecciosas como infeções sistémicas por vírus, fungos e parasitas, mas também outras causas como hipoglicémia, hipertermia ambiental, convulsões, taquipneia transitória, cardiopatia congénita, arritmias (nomeadamente taquicardia supraventricular), miocardite ou cardiomiopatia primária, doenças metabólicas, hiperplasia congénita da supra-renal, malrotação intestinal com volvo, invaginação, estenose pilórica, válvulas uretrais posteriores, enterocolite necrotizante, gastroenterite com desidratação, exposição a tóxicos, e encefalopatia aguda da bilirrubina.<sup>23 25</sup>

### **Complicações**

Existem grandes diferenças na apresentação e gravidade da sépsis por SGB, podendo a forma tardia ter complicações devastadoras, com deterioração muito rápida do estado clínico do RN. A taxa de mortalidade para a DNT por SGB varia entre 1-2% nos RN de termo, e 5-6% nos pré-termo.<sup>8</sup>

A meningite é uma complicação comum da SNT por SGB, ocorrendo em até 27% dos RN, com taxas de mortalidade até 10%, tendo 25-35% das crianças afetadas sequelas neurológicas permanentes a longo prazo (numa proporção superior à da SNP).<sup>8 18</sup> Dados do Reino Unido demonstraram que 22% dos sobreviventes de meningite neonatal ficavam com sequelas ligeiras a moderadas (hidrocefalia, epilepsia, dificuldades de aprendizagem, paralisia cerebral) e 14% com sequelas severas (paralisia cerebral grave, atraso global do desenvolvimento, dificuldades de aprendizagem significativas) aos 9-10 anos. Um estudo epidemiológico efetuado nos Estados Unidos da América descreveu percentagens semelhantes de sequelas neurológicas a longo prazo.<sup>15</sup>

A SNT encontra-se associada a atraso no neurodesenvolvimento nos primeiros dois anos de vida em RN pré-termo com muito baixo peso à nascença.<sup>38</sup>

Outra forma de apresentação da infeção tardia por SGB e possível complicação de sépsis é a osteomielite, afetando entre 0.2 a 1.6 por cada 1000 crianças anualmente. O SGB é a terceira bactéria mais prevalente em culturas de infeções osteoarticulares.<sup>18</sup>

A sépsis neonatal pode complicar-se com outros focos de infeção metastáticos, coagulação intravascular disseminada, insuficiência cardíaca congestiva e choque.<sup>34</sup>

### **Tratamento**

A escolha de um antibiótico é de extrema importância na sépsis ou meningite por SGB. Na suspeita de sépsis, deve iniciar-se terapêutica empírica o mais precocemente possível com antibióticos intravenosos de largo espectro.<sup>31</sup> Esta é influenciada por diversos fatores entre os quais se incluem, o agente etiológico mais provável (deve incluir agentes que sejam eficazes quer contra o SGB, mas também outros agentes de sépsis, como *E.coli* e outros gram-negativos), seu padrão de suscetibilidade conhecido, ser

infecção adquirida na comunidade ou hospitalar (tendo em conta os agentes mais comuns em unidades de cuidados intensivos neonatais, onde existe risco superior da doença ser causada por bactérias multirresistentes, bem como os padrões de resistência antibiótica local), os fatores de risco individuais do RN e a presença de envolvimento do SNC.<sup>3 37</sup>

Pode ser necessário a instituição de medidas de suporte ventilatório, para adequada oxigenação e ventilação (nomeadamente entubação endotraqueal e ventilação mecânica), cardíaco (através de bólus de volume e inotrópicos), manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico, tratamento de anemia, controlo de convulsões, prevenção da hipoglicémia e acidose metabólica. Deve ser feito o internamento em unidade de cuidados intensivos.<sup>31 21</sup>

Na **SNT adquirida da comunidade** é recomendada como terapêutica de primeira linha a combinação de ampicilina com aminoglicosídeo como gentamicina, ou ampicilina com cefotaxime.<sup>39</sup> Quando existe suspeita de meningite, na presença de alterações no exame citoquímico da LCR, deve ser adicionado ao esquema antibiótico com ampicilina e gentamicina, uma cefalosporina de terceira geração, como cefotaxime.<sup>39</sup>

Nas crianças hospitalizadas desde o nascimento, existe maior risco de **infecção nosocomial** pelo que deve ser feita a substituição da ampicilina pela vancomicina, num esquema de gentamicina com vancomicina.<sup>39</sup>

Encontra-se descrita uma elevada sensibilidade do SGB para a penicilina e vancomicina, mas uma resistência crescente para a eritromicina e clindamicina.<sup>10</sup>

A antibioticoterapia empírica deve ser mantida até que o agente causal seja identificado e se possa adaptar a terapêutica ou até que a hemocultura e/ou a cultura do líquido cefalorraquidiano seja estéril.<sup>8</sup>

Quando o *Streptococcus do grupo B* é identificado, deve-se substituir a antibioticoterapia empírica por penicilina G em monoterapia. Se diagnóstico de meningite por SGB, deve repetir-se a punção lombar 24 a 48 horas após início de terapêutica empírica para se documentar a esterilização do LCR, antes de alterar a terapêutica antimicrobiana.<sup>8 39</sup> Até à data, o SGB é suscetível à penicilina G, ampicilina, penicilinas de largo espectro, cefalosporina de primeira e segunda geração e vancomicina, sendo a penicilina G o agente de espectro mais alargado e ativo contra o agente, *in vitro*. Embora tenha sido demonstrada resistência *in vitro* do SGB à gentamicina, esta tem atividade sinérgica com a penicilina ou ampicilina na terapêutica inicial.<sup>8</sup>

O curso de antibioticoterapia típico para sépsis tem duração de 10 dias, mas na presença de foco de infecção específico é necessário tratamento mais prolongado: na meningite e artrite séptica durante 14 a 21 dias; na osteomielite de 21 a 28 dias.<sup>31 39</sup>

Caso ocorra contaminação através do aleitamento materno, é controverso o tratamento materno, bem como a necessidade de suspender o aleitamento. Demonstrou-se que o tratamento com diferentes esquemas de antibióticos (amoxicilina, rifampicina), foi eficaz na erradicação do SGB no leite, especialmente nos casos em que o SGB era responsável por mastite. Dada a possibilidade de existir colonização materna intermitente, é possível que existam altas taxas de erradicação espontânea do microrganismo. É ainda pouco claro se se deve suspender o aleitamento materno quando se isola o SGB, mas a existência de infecções recorrentes pelo microrganismo, cuja origem pode ser a ingestão persistente deste, tornam recomendável a vigilância epidemiológica e repetição da cultura do leite materno, sem reintroduzir o mesmo até se comprovar a negatividade da cultura.<sup>7</sup>

## Prevenção

Nos últimos 30 anos, tem sido demonstrada a eficácia da profilaxia antibiótica intraparto na redução da transmissão vertical de SGB, com diminuição na taxa de incidência de infecções precoces neonatais de cerca de 80%.<sup>25</sup> No entanto, estas medidas não previnem a infecção tardia, cuja incidência se tem mantido inalterada nos últimos 20 anos. São ainda escassos os dados existentes acerca da prevenção e profilaxia da infecção tardia. A prevenção da prematuridade é uma das estratégias mais significativas, sendo este um fator bem estabelecido para infecção tardia.<sup>1 4</sup>

Nas infecções por SGB associadas aos **cuidados de saúde**, a prevenção exige que sejam cumpridas medidas de controle de infecção hospitalar, como higienização das mãos pelos profissionais de saúde, manipulação mínima do recém-nascido com especial atenção aos cateteres centrais, e redução de procedimentos invasivos ao mínimo em UCI's. Além disso, as crianças admitidas em qualquer unidade hospitalar por suspeita de infecção por este agente, devem estar em isolamento.<sup>8 37</sup>

A **vacina** contra o SGB tem sido apontada como uma das estratégias de prevenção mais recentes e eficazes, pelo que o seu desenvolvimento tem sido o foco primário.

Encontram-se em investigação vacinas de diferentes composições, entre elas as vacinas conjugadas de polissacáridos capsulares e as de composição proteica. As conjugadas usam os polissacáridos capsulares como alvo primário e potenciam a imunogenicidade através de uma conjugação covalente de um transportador proteico, tal como o toxoide tetânico ou CRM197 (mutante não tóxico da toxina diftérica). As vacinas glicoconjugadas oferecem proteção apenas contra os tipos de polissacarídeos capsulares incluídos na vacina ou serotipos muito semelhantes, pelo que podem ser vulneráveis a trocas de serotipos. Como alternativa ou complemento a estas vacinas conjugadas, têm sido desenvolvidas vacinas proteicas que utilizam as proteínas do SGB como alvo (diferentes tipos de proteínas, comuns a todas as estirpes, são identificadas na superfície bacteriana do SGB, pelo que também são potenciais alvos da ação de vacinação) e têm o potencial de conferirem ampla proteção entre os vários serotipos. Podem ser menos complexas e menos dispendiosas de elaborar que as anteriores.<sup>14 15</sup>

As vacinas polisacarídicas capsulares têm sido as mais estudadas, estando as formulações de vacinas glicoconjugadas contra o SGB em estadios avançados de investigação, tendo já passado por ensaios clínicos de fase I e II. Ainda não existe, no entanto, plano para estas vacinas avançarem para estudos de fase III.<sup>1 15</sup>

Uma vez que a maioria dos casos de doença de início precoce nas crianças ocorre antes das 24h, a imunização materna torna-se mais relevante do que a vacinação direta do recém-nascido na prevenção de doença.<sup>15</sup> A imunização de grávidas com uma vacina contra o SGB é uma das estratégias a ser investigadas para proteção de recém-nascidos e crianças, através da transferência de anticorpos transplacentários e possivelmente da redução da colonização vaginal. A imaturidade do sistema imunitário dos RN, torna-os mais suscetíveis às infecções. Sabe-se que os neutrófilos têm uma capacidade de armazenamento menor na altura do nascimento, e respondem menos aos quimioatratores nesta fase. Os monócitos neonatais, que se transformam em macrófagos, são deficientes na sua capacidade de eliminar o SGB intracelular. Existe também uma capacidade diminuída de produção de anticorpos em geral, e mais particularmente a resposta contra antígenos polissacarídeos capsulares específicos do SGB é ineficaz. Tudo isto faz com que a capacidade de proteção contra estes últimos seja maioritariamente determinada pela transferência placentária de anticorpos maternos IgG. Assim, o objetivo da imunização materna é de induzir níveis de anticorpos específicos contra SGB na progenitora de forma a atingir níveis destes na criança que ofereçam proteção nos primeiros 3 meses de vida. Foi demonstrado que a imunização materna com vacinas glicoconjugadas resulta num

aumento dos níveis de anticorpos capsulares polissacarídeos específicos nas crianças, que persistem por cerca de 2 a 3 meses.<sup>15</sup> Estima-se que a imunização materna realizada no terceiro trimestre possa vir a prevenir aproximadamente 46% das infecções tardias por SGB.<sup>5 15</sup> Existe ainda incerteza quanto à altura exata de administração da imunização materna, de forma a otimizar a proteção da criança contra a doença nos primeiros meses de vida.<sup>15</sup>

### Conclusão

A SNT por SGB permanece uma doença grave e devastadora com elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

Existem várias lacunas na compreensão da **etiopatogenia e fatores de risco**. A **transmissão** do SGB pode ocorrer por diversas formas entre as quais materna, nosocomial ou adquirida na comunidade. A infecção recorrente pelo leite materno contaminado é uma entidade rara, que deve ser pesquisada na presença de infecção tardia ou recorrente. Uma vez que é escassa a literatura relacionando infecção tardia e leite materno, serão necessários estudos sistemáticos envolvendo análise de SGB no leite, para melhor compreensão da prevalência e papel fisiopatológico exacto da colonização do sistema de ductos mamários e transmissão via aleitamento.<sup>20</sup>

O **diagnóstico** no recém-nascido é difícil, pois os sinais e sintomas são geralmente inespecíficos e as hemoculturas nem sempre isolam algum agente. Além disso, a SNT pode ter formas de apresentação e gravidade diversas. Deve ser usada a combinação de dados clínicos, hematológicos e microbiológicos para auxílio no diagnóstico. O sucesso do **tratamento** depende de um diagnóstico precoce e da célere implementação de antibioticoterapia, que deve ser direcionada ao agente específico e o mais criteriosa possível, dado o reservado prognóstico da sépsis neonatal, tanto a curto como a longo prazo. Intervenções em unidades de cuidados intensivos como ventilação mecânica e vasopressores são medidas cruciais na prevenção da morbidade e mortalidade relacionadas com a sépsis.

Seria importante a identificação de **marcadores de inflamação** sensíveis e específicos e/ou o desenvolvimento de testes de diagnóstico rápidos e específicos, para detecção precoce de sépsis neonatal por SGB. Isto tornaria possível uma maior precisão no diagnóstico, impedindo que a antibioticoterapia fosse administrada nos casos em que a sépsis é pouco provável.<sup>34</sup>

Ainda que tenha havido uma redução drástica da doença precoce por SGB com a implementação de estratégias de quimioprofilaxia intraparto e rastreio de colonização recto-vaginal materna, as formas tardias de infecção permanecem relativamente estáveis desde há décadas. Em contraste com a infecção precoce, **medidas de prevenção** eficazes para a SNT não foram estabelecidas, uma vez que existem vários aspetos da doença que permanecem pouco compreendidos. Por isso, medidas como higienização das mãos e a redução de procedimentos invasivos nas UCI's, têm um peso de relevo na diminuição da incidência da SNT.<sup>37</sup>

A **importância** da doença perinatal por este agente, incluindo a mortalidade, sequelas neurológicas permanentes entre os sobreviventes de meningite e hospitalizações prolongadas, tornam urgente a existência de um método preventivo que não seja dependente da suscetibilidade futura do SGB à penicilina e do acesso à antibioticoterapia intravenosa (doença de início precoce) e que possa ter impacto nas formas tardias da infecção por este agente.<sup>16</sup>

O desenvolvimento, avaliação e implementação de um programa de **vacinação global** contra SGB é um desafio promissor, que pode vir a ter um grande impacto na doença por este microorganismo. Vacinas glicoconjugadas são uma das apostas principais



na prevenção desta doença. As vacinas têm potencial de prevenir toda a doença neonatal por SGB, quer a de início precoce como tardio, evitando dificuldades no rastreio e uso de antibioticoterapia intraparto, sendo possivelmente a abordagem mais benéfica, em termos de eficácia e custos. Estima-se que uma vacina conjugada que incorporasse os 5 serotipos capsulares mais prevalentes (Ia,Ib,II,III,V) pudesse evitar 85% da doença global por SGB em crianças com idade inferior a 3 meses.<sup>1</sup>

Enquanto o modo de transmissão nas formas tardias permanece desconhecido e a vacina se encontra ainda em desenvolvimento, é importante que os clínicos estejam atentos às diferentes apresentações que a SNT por SGB pode tomar, bem como as possíveis complicações.

Fatores maternos, neonatais e ambientais encontram-se associados com o risco de infeção, sendo importante desta forma, uma combinação de estratégias de prevenção, uma eficaz avaliação neonatal e um início precoce de instituição da terapêutica, para que se consiga evitar resultados adversos.<sup>10</sup> Seria importante a implementação de algumas medidas com uma maior formação dos clínicos para o tema, a adoção de algoritmos de atuação comuns (como a criação de um sistema de pontuação prático sobre sépsis neonatal baseado nos fatores de risco e biomarcadores comuns), e outros programas inter-hospitalares para que possamos reduzir o impacto da sépsis na idade pediátrica. Seria ainda importante apostar numa maior investigação nesta área de forma a completar algumas zonas desconhecidas para que possa haver uma melhor compreensão da sépsis neonatal tardia, o que permitiria a implementação de estratégias preventivas eficazes. Nomeadamente, os fatores que determinam a progressão desde a colonização até à doença de início tardio, relação entre a colonização materna e os partos pré-termo, a diferença dos fatores de risco para a SNT comparando com a SNP.<sup>14</sup>

### **Agradecimentos**

A elaboração desta tese só se tornou possível graças ao contributo de várias pessoas importantes na minha vida, às quais gostaria de deixar o meu agradecimento sincero.

À minha orientadora, Doutora Margarida Abrantes, um agradecimento especial, pelo tempo dedicado, pela sua total disponibilidade, atenção e paciência em todas as fases do trabalho.

Aos meus amigos, que me acompanharam ao longo destes anos, pela amizade, companheirismo e confiança. Sem eles tudo teria sido mais difícil.

À minha família, em particular aos meus pais, irmãs, Avó Manuela e Tia Clara, por serem o meu maior pilar e por acreditarem em mim. Muito obrigada pela força e carinho de sempre. À minha mãe, pela dedicação e apoio incondicional, presença constante em todos os momentos deste longo percurso.

**Bibliografia**

1. Edmond, K. M. *et al.* Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* **379**, 547–56 (2012).
2. Shah, B. A. & Padbury, J. F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence* **5**, 170–8 (2014).
3. Bulkowstein, S. *et al.* Comparison of early onset sepsis and community-acquired late onset sepsis in infants less than 3 months of age. *BMC Pediatr.* **16**, 82 (2016).
4. Escolano Serrano, S., Ruiz Alcántara, I., Alfonso Diego, J., González Muñoz, A. & Gastaldo Simeón, E. Infección tardía por estreptococo grupo B en gemelos nacidos mediante cesárea. *An. Pediatria* **82**, e95-7 (2015).
5. Zeng, S. J. *et al.* Clinical analysis of cases of neonatal Streptococcus agalactiae sepsis. *Genet. Mol. Res.* **15**, 1–7 (2016).
6. Areal, A. *et al.* Infecção perinatal por Streptococcus agalactiae pode ser evitada : Prevalência da colonização em parturientes no Hospital São Marcos , factores de risco e a sua relação com a infecção perinatal . *Acta Pediatr Port* **41**, 16–21 (2010).
7. Collado, M. B. *et al.* Sepsis neonatal tardía por estreptococo del grupo B. Transmisión a través de lactancia materna. *Rev. Enfermedades Infecc. en Pediatr.* **25**, 17–21 (2011).
8. Puopolo, K. M. & Baker, C. J. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. *UpToDate* (2015).
9. Nuccitelli, A., Rinaudo, C. D. & Maione, D. Group B Streptococcus vaccine: state of the art. *Ther. Adv. vaccines* **3**, 76–90 (2015).
10. Camacho-gonzalez, A. *et al.* Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis Andres. **60**, 367–89 (2015).
11. Le Doare, K. & Heath, P. T. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine* **31**, D7–D12 (2013).
12. Kumasaka, S., Shima, Y., Mine, M., Nakajima, M. & Migita, M. Neonatal case of late-onset sepsis involving group B Streptococcus type Ib. *J. Nippon Med. Sch.* **80**, 384–6 (2013).
13. Juncosa-Morros, T. *et al.* La infección neonatal tardia por Streptococcus agalactiae en el rea de Barcelona (1996-2010). *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **32**, 574–8 (2014).
14. Kobayashi, M. *et al.* WHO consultation on group B Streptococcus vaccine development: Report from a meeting held on 27–28 April 2016. *Vaccine* (2016). doi:10.1016/j.vaccine.2016.12.029
15. Kobayashi, M. *et al.* Group B Streptococcus vaccine development: present status and future considerations, with emphasis on perspectives for low and middle income countries. *F1000Research* **5**, 2355 (2016).
16. Baker, C. J. The spectrum of perinatal group B streptococcal disease. *Vaccine* **31**, D3–D6 (2013).
17. Silvestre, I. F. P. Evolução de genótipos de Streptococcus agalactiae associados a colonização na grávida. (2013).
18. Dudek, C. J., Shah, C. & Rathore, M. H. The Many Faces of Late Onset Group B Streptococcus Infection Pediatric Infectious Diseases : Open Access. 1–8 (2016).
19. Filleron, a *et al.* Group B streptococci in milk and late neonatal infections: an analysis of cases in the literature. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **99**, F41-7 (2014).
20. Elling, R. *et al.* Synchronous recurrence of group B streptococcal late-onset sepsis

- in twins. *Pediatrics* **133**, e1388-91 (2014).
21. Em, S., Pediátrica, I. & Zilhão, D. C. Mestrado Integrado em Medicina SEPSIS IN THE PEDIATRIC AGE SEPSIS IN THE PEDIATRIC AGE. (2011).
  22. RMM, K., BMDM, S., SG, J. & Nina S, E. *Nelson's Textbook of Pediatrics. 20th.* (2015).
  23. Morven S Edwards, M. Clinical features and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate* (2011).
  24. Cortese, F. *et al.* Early and Late Infections in Newborns: Where Do We Stand? A Review. *Pediatr. Neonatol.* **57**, 265–73 (2015).
  25. Pomerantz, W. J. & Weiss, S. L. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis in children: Definitions, epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. *UpToDate* (2016).
  26. Silva, G. *et al.* Infecção recorrente neonatal por Estreptococo do grupo B. *Soc. Port. Pediatr.* **41**, 98–100 (2010).
  27. Melin, P. Neonatal group B streptococcal disease: from pathogenesis to preventive strategies. *Spec. Issue Infect. pregnancy.* **17**, 1294–1303 (2011).
  28. Cantey, J. B., Baldrige, C., Jamison, R. & Shanley, L. A. Late and very late onset group B Streptococcus sepsis: One and the same? *World J. Pediatr.* **10**, 24–8 (2014).
  29. Berardi, A. *et al.* Group B Streptococcus Late-Onset Disease: 2003-2010. *Pediatrics* **131**, e361–8 (2013).
  30. Huang, F. K., Chen, H. L., Yang, P. H. & Lin, H. C. Bird's Eye View of a Neonatologist: Clinical Approach to Emergency Neonatal Infection. *Pediatr. Neonatol.* **57**, 167–73 (2016).
  31. Ramjattan, K. C. Late-onset group B streptococcus disease in the late-preterm neonate. *J. Pediatr. Heal. Care* **28**, 361–5 (2014).
  32. Bekhof, J., Reitsma, J. B., Kok, J. H. & Van Straaten, I. H. L. M. Clinical signs to identify late-onset sepsis in preterm infants. *Eur. J. Pediatr.* **172**, 501–8 (2013).
  33. Heath, P. T. & Jardin, L. Neonatal infections: group B streptococcus. *Clin. Evid. (Online).* **2**, 1–9 (2014).
  34. Ns, S. Neonatal sepsis. **5594**, 1–11 (2016).
  35. Krogstad, P. Hematogenous osteomyelitis in children: Clinical features and complications. (2016).
  36. Baker, C. J. Group B streptococcal infection in neonates and young infants. 1–15 (2010).
  37. Dong, Y. & Speer, C. P. Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **100**, F257-63 (2015).
  38. Hentges, C. R. *et al.* Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J. Pediatr. (Rio. J).* **90**, 50–7 (2014).
  39. Kaplan, S. L. Management and outcome of sepsis in term and late preterm infants. 1–22 (2015).





