

**Secretaria de Estado da Saúde
Coordenadoria de Controle de Doenças
Instituto Adolfo Lutz**

**Curso de Especialização
Vigilância Laboratorial em Saúde Pública**

Nathália de Lima Martins Abichabki

**IMPORTÂNCIA DO *Streptococcus agalactiae* COMO AGENTE
ETIOLÓGICO DE MENINGITE NEONATAL**

Ribeirão Preto

2019

Nathália de Lima Martins Abichabki

**IMPORTÂNCIA DO *Streptococcus agalactiae* COMO AGENTE ETIOLÓGICO DE
MENINGITE NEONATAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de
Especialização apresentado ao
Instituto Adolfo Lutz – Unidade do
Centro de Formação de Recursos
Humanos para o SUS/SP – Doutor
Antônio Guilherme de Souza como
requisito parcial para obtenção do
título de Especialista em Vigilância
Laboratorial em Saúde Pública

Orientador: Prof. Dr. Paulo da Silva

Ribeirão Preto

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pelo Centro de Documentação – Coordenadoria de Controle de Doenças/SES-SP

©reprodução autorizada pelo autor, desde que citada a fonte

Abichabki, Nathália de Lima Martins
Importância do Streptococcus agalactiae como Agente
Etiológico de Meningite Neonatal/ Nathália de Lima Martins
Abichabki– Ribeirão Preto, 2019.
41 f. il

Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização-Vigilância
Laboratorial em Saúde Pública)-Secretaria de Estado da Saúde de São
Paulo, CEFOR/SUS-SP, Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, 2019.

Área de concentração: Vigilância Epidemiológica em Laboratório
de Saúde Pública
Orientação: Prof. Dr. Paulo da Silva

1-Streptococcus agalactiae; 2-Meningite
Neonatal; 3-Meningite Bacteriana

SES/CEFOR/IAL-24/2019

Dedico este trabalho a todas as pessoas
que apoiam minhas escolhas e me
incentivam a realizar meus sonhos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me proporcionar a oportunidade de realização deste curso.

Aos meus familiares e todas as pessoas que estiveram ao meu lado, pela paciência e compreensão.

Ao meu orientador, Dr. Paulo da Silva, pelas dicas, atenção e apoio.

A todas as pessoas do Instituto Adolfo Lutz CLR VI – Ribeirão Preto, pelo acolhimento, atenção e ensinamentos.

RESUMO

A meningite bacteriana é uma importante causa de morbidade e mortalidade, sendo mundialmente reconhecida como problema de saúde pública. Em neonatos, a ocorrência da doença logo nas primeiras semanas de vida sugere a possibilidade de transmissão vertical, observada em muitos casos de infecção pelo *Streptococcus agalactiae*. O *S. agalactiae* é considerado um dos principais causadores de meningite neonatal, sendo esta a manifestação clínica de 16% das infecções de início precoce e de 43% das de início tardio. São descritos diversos fatores de virulência que contribuem para a patogenicidade da bactéria e o desenvolvimento da meningite, sendo os neonatos muito suscetíveis à doença invasiva em decorrência das deficiências qualitativas e quantitativas relacionadas à fagocitose, anticorpos específicos e vias clássica e alternativa do complemento. Com isso, este trabalho teve como objetivo a avaliação da ocorrência dos casos de meningite por *S. agalactiae* abordando seus aspectos microbiológicos e condutas de prevenção, a fim de ressaltar a importância deste agente na vigilância das meningites bacterianas e de contribuir para a aplicabilidade destes conhecimentos na vigilância da meningite neonatal causada por esse agente bacteriano. Para tanto, foi realizada uma revisão bibliográfica a partir de livros, manuais, teses, portais eletrônicos e artigos científicos indexados nas principais bases de dados, utilizando os descritores: *Streptococcus agalactiae*, *Group B Streptococcus*, Estreptococo do Grupo B, meningite bacteriana, *meningitis*, neonatal. Apesar do emprego de medidas profiláticas contra a infecção pelo *Streptococcus agalactiae*, ainda podem ser observados diversos casos de meningite causada por este patógeno em todo o mundo. Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, os dados referentes aos casos de meningite pelo *S. agalactiae* são escassos ou muito antigos e a incidência da doença é afetada por vieses, de forma que os resultados relatados são provavelmente subestimados, inclusive no Brasil, onde são observados poucos relatos de casos em alguns estudos.

Palavras-chaves: *Streptococcus agalactiae*, Estreptococo do Grupo B, meningite bacteriana, meningite neonatal.

ABSTRACT

Bacterial meningitis is an important cause of morbidity and mortality, being recognized worldwide as a public health problem. In neonates, the occurrence of the disease in the first weeks of life suggests the possibility of vertical transmission, observed in many cases of *Streptococcus agalactiae* infection. *S. agalactiae* is considered to be a major cause of neonatal meningitis, which is the clinical manifestation of 16% of early-onset infections and 43% of late-onset infections. Several virulence factors that contribute to the pathogenicity of the bacteria and the development of meningitis are described, and neonates are very susceptible to invasive disease due to qualitative and quantitative deficiencies related to phagocytosis, specific antibodies and classical and alternative pathways of complement. The objective of this study was to evaluate the occurrence of *S. agalactiae* meningitis cases, in order to highlight its importance in the surveillance of bacterial meningitis and to contribute to the applicability of this knowledge in the surveillance of neonatal meningitis caused by this bacterial agent. For this purpose, a bibliographic review was carried out using the following descriptors: *Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*, bacterial meningitis, meningitis, neonatal. Despite the use of prophylactic measures against *Streptococcus agalactiae* infection, several cases of meningitis caused by this pathogen can still be observed worldwide. In underdeveloped and developing countries, data on cases of *S. agalactiae* meningitis are scarce or very old and the incidence of the disease is affected by biases, so that the reported results are probably underestimated, including in Brazil, where there are observed few case reports in some studies.

Keywords: *Streptococcus agalactiae*, Group B *Streptococcus*, bacterial meningitis, neonatal meningitis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Transmissão vertical do <i>S. agalactiae</i> em gestantes colonizadas	20
Figura 2. Teste do Fator CAMP	28
Figura 3. D-test positivo para uma cepa de <i>Streptococcus agalactiae</i>	30

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	<i>Center of Disease Control and Prevention</i>
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MB	Meningite Bacteriana
MBN	Meningite Bacteriana Neonatal
SNC	Sistema Nervoso Central
ITU	Infecções do Trato Urinário

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
mm	Milímetro
°C	Grau Celsius
mL	Mililitro
µg	Micrograma

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	11
1.1.	Meningite Bacteriana	11
1.2.	Meningite Bacteriana Neonatal	11
2.	OBJETIVOS	13
2.1.	Objetivo geral	13
2.2.	Objetivos específicos	13
3.	METODOLOGIA	13
4.	REVISÃO DE LITERATURA	13
4.1.	Gênero <i>Streptococcus</i>	13
4.2.	<i>Streptococcus agalactiae</i>	14
4.2.1.	Infecção Neonatal pelo <i>S. agalactiae</i>	19
4.2.2.	Infecção por <i>S. agalactiae</i> em Outras Faixas Etárias	22
4.2.3.	Medidas de Profilaxia Contra a Meningite Neonatal por <i>S. agalactiae</i>	23
4.2.4.	Diagnóstico Laboratorial do <i>S. agalactiae</i>	27
4.2.5.	Tratamento da Infecção pelo <i>S. agalactiae</i> e Resistência a Antimicrobianos	30
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
6.	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

1.1. Meningite Bacteriana

A meningite bacteriana (MB) é uma infecção das meninges, podendo ser causada por qualquer espécie de bactéria. Os quadros infecciosos apresentados são muito graves e responsáveis por significativa morbidade e mortalidade, sendo mundialmente reconhecidos como problemas de saúde pública. Se não tratada, a infecção pode ser fatal em 50% dos casos e mesmo com um diagnóstico precoce e tratamento adequado, cerca de 8 a 15% dos pacientes vão a óbito, a maioria entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas (OORDT-SPEETS et al., 2018). No Brasil, as meningites são doenças de notificação compulsória, devendo ser informadas imediatamente à Secretaria Municipal de Saúde e à Secretaria de Estado da Saúde (BRASIL, 2016).

Os agentes etiológicos de MB de maior importância epidemiológica são *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*, os quais possuem vários sorotipos que, quando prevalentes, podem definir esquemas de vacinação, bem como o tratamento do paciente e a quimioprofilaxia dos comunicantes (BRASIL. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE, 2003). A ocorrência de MB pode estar ligada a vários fatores como a localização geográfica, condições socioeconômicas, disponibilidade de vacinação e faixa etária (VAN SORGE; DORAN, 2012). Determinadas patologias, idade e até situações de catástrofe podem favorecer a predominância de alguns agentes infecciosos (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

1.2. Meningite Bacteriana Neonatal

Em geral, a meningite bacteriana neonatal (MBN) ocorre entre o nascimento e o 28º dia de vida, podendo incidir de 0,3 a um caso por 1000 nascidos vivos, principalmente nos países em desenvolvimento. Nesse período de vida, a meningite bacteriana apresenta-se com muitas peculiaridades, já que a etiologia, assim como o quadro clínico e a morbimortalidade, diferenciam-se do quadro geral observado em idades superiores (HAUSSEN et al., 2005). Com relação a *N. meningitidis*, *H. influenzae* tipo B e *S. pneumoniae*, sua ocorrência em neonatos pode ser considerada ocasional, contrariando suas altas incidências em crianças de até dois

anos de idade (FIGUEIREDO; BROUWER; VAN DE BEEK, 2018; HAUSSEN et al., 2005).

As bactérias mais comumente encontradas nos casos de MBN são a *Escherichia coli* (antígeno K1), *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*. O quadro infeccioso está associado à sepse neonatal em aproximadamente 75% dos casos, nos quais os agentes etiológicos atingem o Sistema Nervoso Central (SNC), geralmente por via hematogênica. Dessa maneira, as espécies bacterianas que causam a sepse no neonato são geralmente as causadoras de MBN nos mesmos, prevalecendo aquelas que apresentam predileção pelo SNC (DE FARIA; FARHAT, 1999; FIGUEIREDO; BROUWER; VAN DE BEEK, 2018; HAUSSEN et al., 2005).

Na América Latina, as enterobactérias são os principais causadores de MBN, enquanto que na América do Norte e em países europeus o *S. agalactiae* aparece como agente predominante, se destacando como um dos principais causadores mundiais de MBN, atingindo principalmente crianças até um ano de idade (COTTON; RABIE, 2012; DE FARIA; FARHAT, 1999; FIGUEIREDO; BROUWER; VAN DE BEEK, 2018; OORDT-SPEETS et al., 2018). A idade do neonato é o principal fator para sugerir a forma de aquisição e o agente etiológico da meningite. A ocorrência da infecção já na primeira semana de vida evidencia a possibilidade de transmissão vertical da doença, sendo que o *S. agalactiae* aparece como um dos principais agentes (HEATH; YUSOFF; BAKER, 2003).

S. agalactiae tem sido relatado como causa de infecções invasivas, sendo identificado como agente etiológico de doenças neonatais, pneumonia e principalmente meningite, em decorrência da contaminação vertical em gestantes colonizadas pela bactéria. Em adultos, é considerado um patógeno oportunista, levando a infecções invasivas em pacientes imunocomprometidos.

Dessa forma, é importante ressaltar que o *S. agalactiae* deve ser considerado na investigação dos casos de meningite, especialmente em recém-nascidos, atendendo a meta do Plano Estadual de Saúde quanto ao aprimoramento da estrutura das sub-redes por agravos ou programas prioritários. O Instituto Adolfo Lutz faz parte da rede de Laboratórios de Saúde Pública, participando da investigação dos agravos e doenças de notificação compulsória, incluindo a meningite, possibilitando ações de vigilância.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a ocorrência de casos de meningite por *S. agalactiae*, abordando seus aspectos microbiológicos e condutas de prevenção.

2.2. Objetivos específicos

Ressaltar a importância deste agente na vigilância das meningites bacterianas e contribuir para a aplicabilidade destes conhecimentos na vigilância da meningite neonatal causada por esse agente bacteriano.

3. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica realizada a partir de livros, manuais, teses, portais eletrônicos e artigos científicos indexados nas bases de dados: Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior (CAPES), *National Library of Medicine and National Institutes of Health* (MEDLINE), Literatura Latino Americana em Ciências de Saúde (LILACS), *Scientific Eletronic Library Online* (SCIELO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), *U. S. National Library of Medicine* (PUBMED), *Science Direct*, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e Google Acadêmico. Foram utilizadas os descritores: *Streptococcus agalactiae*, *Group B Streptococcus*, Estreptococo do Grupo B, meningite bacteriana, *meningitis*, neonatal. Foram incluídas as referências que abordaram a temática buscada, independente do idioma de publicação.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Gênero *Streptococcus*

O gênero *Streptococcus* está classificado no Filo *Firmicutes*, na Ordem *Lactobacillales* e pertence à Família *Streptococaceae* (SPELLERBERG; BRANDT, 2015), compreendendo atualmente 129 espécies (LPSN, 2018).

Diferentes espécies de estreptococos podem ser encontradas com frequência como parte da microbiota de mucosas, colonizando os tratos gastrointestinal, urinário e vaginal de forma assintomática (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014). Entretanto, essas bactérias podem possuir alto potencial de virulência, levando a infecções (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

4.2. *Streptococcus agalactiae*

O *Streptococcus agalactiae* foi primeiramente descrito em 1886 por Lehmann and Neumann (LPSN, 2018), isolado de leite bovino e identificado como a etiologia da mastite bovina (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Rebecca Lancefield desenvolveu, em 1933, uma classificação para os estreptococos baseada nas características antigênicas do carboidrato C da parede celular (LANCEFIELD, 1933). Em 1934, ela classificou o *S. agalactiae* como pertencente ao grupo B, a partir da diferenciação sorológica, de modo que o antígeno B é limitado para esta espécie (LANCEFIELD, 1934; SPELLERBERG; BRANDT, 2015). Esse antígeno corresponde a um polissacarídeo, cuja estrutura central é composta por ramnose, glucose e fosfato e cadeias laterais por ramnose, galactose e N-acetilglicosamina (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Com isso, essa bactéria recebeu a denominação de Estreptococo do Grupo B de Lancefield.

Na década de 1930, foi relatada a presença do *S. agalactiae* em secreções vaginais de pacientes assintomáticas e sua relação com casos de sepse e pneumonia puerperal e em neonatos. Em meados dos anos 1970, foi confirmada sua atuação como patógeno em seres humanos. Desde então, esse micro-organismo tem sido relatado como causador de doenças invasivas em recém-nascidos, adultos imunocomprometidos e idosos (SPELLERBERG; BRANDT, 2015; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A superfície celular do *S. agalactiae* conta com uma cápsula polissacarídica e com estruturas polissacarídicas ou proteicas associadas à parede celular. Essas estruturas podem ser relacionadas ao grau de virulência da espécie, de forma que são focos de estudos epidemiológicos, de patogenicidade e de desenvolvimento de vacinas. Os polissacarídeos capsulares são polímeros compostos por sete unidades monossacarídicas repetidas de galactose, glicose, N-acetilglicosamina e ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico); e definem o sorotipo de cada bactéria de acordo com sua reatividade imunológica (RUSSELL et al., 2017; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

São conhecidos 10 sorotipos do *S. agalactiae*, denominados Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII e IX (SPELLERBERG; BRANDT, 2015), expressos em ao menos 90% das amostras isoladas de seres humanos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Sua tipagem não é determinante para decisões clínicas ou terapêuticas, sendo realizada

em laboratórios de referência com finalidade de estudos epidemiológicos (SPELLERBERG; BRANDT, 2015). Todos os 10 sorotipos têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, sendo frequentemente relatadas meningites causadas pelos sorotipos Ia, Ib, III e V. O sorotipo III é o mais relacionado à meningite, sendo responsável por mais de 80% dos casos de meningite neonatal (PATTERSON et al., 2012). Um fator essencial para a patogenicidade do sorotipo III é a presença de ácido siálico, sendo que as cápsulas com elevados níveis deste composto inibem a ativação do complemento ao impedir a deposição de C3b (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Além disso, cepas do sorotipo III que contêm o gene de manutenção do metabolismo celular, denominadas ST-17, são consideradas hipervirulentas, sendo observada forte associação à ocorrência de MBN, principalmente após a primeira semana de vida. Proteínas de superfície dessas cepas, como HvgA e Srr, contribuem para o aumento da virulência e do tropismo ao SNC (ARANTES; MIYAMOTO, 2016; LENTINI et al., 2018; TAZI et al., 2010). A adesina HvgA promove uma adesão mais eficiente às células epiteliais do intestino, do plexo coroide e da barreira hematoencefálica em comparação a cepas que não expressam essa proteína. As proteínas ricas em serina, denominadas Srr-1 e Srr-2, são glicoproteínas relacionadas à adesão e invasão das células do endotélio microvascular cerebral. Estudos sugerem que a expressão de Srr-2 seja restrita a cepas do sorotipo III ST-17, contribuindo para a hipervirulência delas (ARANTES; MIYAMOTO, 2016; TAZI et al., 2010).

São descritos diversos fatores de virulência (FV) que contribuem para a patogenicidade da bactéria e o desenvolvimento de meningite, sendo a maioria relacionada à invasão intracelular e à evasão imunológica. São considerados FV a cápsula e outros componentes da superfície celular, assim como o ácido lipoteicoico e proteínas adesinas. A cápsula é responsável pela proteção da bactéria da fagocitose dependente de complemento e pela aderência às células epiteliais para posterior invasão (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013; PATTERSON et al., 2012). A invasão celular e a sobrevivência do *S. agalactiae* no interior das células são essenciais para a patogênese, pois a partir disso a bactéria tem acesso à circulação sanguínea, possibilitando sua disseminação (DORAN et al., 2005; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Outra condição para a patogênese é a de aderência aos componentes da membrana basal, necessária para a colonização do

epitélio danificado, tornando a bactéria capaz de aderir-se de maneira eficiente ao epitélio vaginal, placenta, epitélio e endotélio alveolares e a células epiteliais da boca e faringe (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). A aderência máxima ocorre ao epitélio vaginal, favorecido pela acidez natural dessa região (ARANTES; MIYAMOTO, 2016).

O ácido lipoteicoico é responsável pela produção de citocinas e aderência às células epiteliais (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Foi descrito que isolados clínicos de *S. agalactiae* provenientes de crianças com infecções invasivas precoces e tardias possuem quantidades significativamente maiores de ácido lipoteicoico associado às células do que em amostras isoladas de mucosas de crianças colonizadas assintomáticas (DORAN et al., 2005). A bactéria possui ainda o operon Dlt, responsável pelo aumento da incorporação de resíduos de D-alanina nas moléculas de ácidos lipoteicoicos da parede celular, conferindo diminuição da eletronegatividade e da afinidade dos antimicrobianos catiônicos (MAISEY; DORAN; NIZET, 2008).

Dentre as adesinas encontram as proteínas C, BibA, Rib, R28, Alp2, FbsA, R e X. A proteína C contém a subunidade beta que participa da resistência à fagocitose e à morte intracelular por leucócitos polimorfonucleares na ausência de anticorpos específicos. A subunidade alfa interage com moléculas de glicosaminoglicanas presentes na superfície das células epiteliais do hospedeiro, a fim de promover a internalização da bactéria (MAISEY; DORAN; NIZET, 2008). As proteínas Rib, R28 e Alp2 estão incluídas na família de proteínas Alp (*alpha-like protein*), as quais são responsáveis pela indução de anticorpos protetores específicos e são potenciais candidatos no desenvolvimento de vacinas (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Já a proteína Rib tem sido encontrada na maioria das cepas do sorotipo III, e foi relatada a possibilidade dela estar relacionada com a suscetibilidade do neonato à infecção pelo *S. agalactiae* (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013).

Diversas proteínas adesinas, incluindo pili, têm sido descritas como participantes do processo de formação de estruturas semelhantes a biofilmes, cuja formação parece estar relacionada a condições ambientais e tem sido investigada *in vitro*. A formação do *biofilm-like* pode facilitar a sobrevivência e proliferação bacteriana, favorecendo a adesão às superfícies epiteliais mucosas e aumentando a resistência às defesas imunológicas do hospedeiro. *In vivo*, este FV pode estar relacionado à colonização assintomática e à disseminação a fim de causar doenças

invasivas, porém são necessários maiores estudos no intuito de confirmar os achados *in vitro*. Anticorpos anti-pili podem evitar o desenvolvimento dos biofilmes, de forma que a confirmação do papel dos biofilmes nas infecções por *S. agalactiae* pode resultar no conhecimento de novos alvos terapêuticos e profiláticos (ROSINI; MARGARIT, 2015). Os pili do *S. agalactiae* possuem três subunidades, incluindo duas proteínas auxiliares e uma adesina, além de um componente de ancoragem à parede celular. São considerados importantes FV, ao atuar na aderência às células epiteliais e na promoção da migração transepitelial (MELIN; EFSTRATIOU, 2013)

No processo de invasão celular, as proteínas FbsA (ligante ao fibrinogênio humano), proteína hidrolítica sobre o ácido hialurônico e CspA (protease A da superfície celular, com atividade proteolítica sobre o fibrinogênio e evasão da fagocitose) aumentam a permeabilidade tecidual. Também, há a presença da enzima gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase (GAPDH), que ativa o plasminogênio e é responsável pelo aumento da degradação da matriz extracelular (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013; MAISEY; DORAN; NIZET, 2008). A produção de uma toxina, a beta-hemolisina/citolisina, no local da infecção, pode ser responsável por lesões pulmonares. Além disso, ela promove a sinalização de quimiocinas para neutrófilos no endotélio da barreira hematoencefálica, estimulando a expressão de genes ligados ao recrutamento e ativação de neutrófilos, como IL-8 e ICAM-1, facilitando a migração neutrofílica e aumentando a permeabilidade tecidual com o dano às células epiteliais (DORAN; LIU; NIZET, 2003; LUO et al., 2017; MAISEY; DORAN; NIZET, 2008; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008; VAN SORGE; DORAN, 2012). O aumento da produção dessa toxina está associado com uma maior capacidade de infecção das meninges (VAN SORGE; DORAN, 2012).

Ainda no processo de invasão celular, foi descrito que a bactéria é capaz de provocar rearranjos no citoesqueleto da célula hospedeira, desencadeados pelas GTPases da família Rho e pelas vias de sinalização PI3K/AKT e FAK. Além disso, pode ocorrer invasão de células vizinhas a partir da translocação paracelular, na qual a bactéria atravessa a barreira epitelial (MAISEY; DORAN; NIZET, 2008).

A bactéria apresenta, ainda, as enzimas C5a peptidase (ScpB) e CspA, além do pigmento carotenoide, que são FV relacionados à evasão do sistema imune que interferem na ação do sistema complemento. A enzima C5a peptidase cliva e inativa o fragmento C5a, um dos principais quimioatrativos para neutrófilos, reduzindo o

fluxo dos mesmos aos sítios de infecção. A proteína CspA tem como alvo o fibrinogênio do hospedeiro, a partir do qual obtém produtos que ligados à superfície bacteriana dificultam a opsonização mediado pelo complemento. O pigmento carotenoide tem atividade antioxidante, evitando que as espécies reativas de oxigênio geradas na fagocitose levem à morte bacteriana (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013; MAISEY; DORAN; NIZET, 2008). Adicionalmente, a proteína PBP1a e a ação dos pili (subunidade PilB) contribuem para a resistência antimicrobiana (MAISEY; DORAN; NIZET, 2008).

O processo patogênico da infecção pelo *S. agalactiae* é então baseado na invasão intracelular, lesões citolíticas diretas e danos induzidos aos tecidos através do recrutamento da resposta imune do hospedeiro (ARANTES; MIYAMOTO, 2016).

A entrada e sobrevivência nas células epiteliais respiratórias representam o meio pelo qual a bactéria chega à corrente sanguínea, a partir da qual se dissemina até outros tecidos, incluindo as meninges (OHRI et al., 2018). Altos níveis de bacteremia estão relacionados com a habilidade da bactéria atingir a barreira hematoencefálica e invadir o SNC. No desenvolvimento da meningite, o *S. agalactiae* infecta as células do epitélio cerebral microvascular especializado, constituintes da barreira hematoencefálica. Com isso, induz a ativação da resposta inflamatória aguda que rompe a barreira, permitindo o acesso da bactéria ao SNC (LUO et al., 2017; PATTERSON et al., 2012; VAN SORGE; DORAN, 2012).

Os fatores de risco (FR) para a infecção pelo *S. agalactiae* são, principalmente, a idade, a colonização materna e a ocorrência de imunodeficiências ou imunossupressões (DENG et al., 2018; FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013; FIGUEIREDO; BROUWER; VAN DE BEEK, 2018; SEARNS et al., 2018). Quanto à idade, o risco é maior em recém-nascidos de até 3 meses de vida, embora já tenham sido relatados casos em crianças, adultos e idosos (FIGUEIREDO; BROUWER; VAN DE BEEK, 2018; SEARNS et al., 2018; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). A colonização materna é considerada o principal FR para a infecção ou colonização de neonatos. Recém-nascidos de mães colonizadas possuem risco de 50% de colonização e 1 a 2% de chance de desenvolvimento de doença invasiva (FILHO; TIBIRIÇÁ; DINIZ, 2008; HEATH, 2016).

A colonização pelo *S. agalactiae* pode ser transitória, intermitente ou persistente; sendo mais comum entre gestantes, na microbiota de cerca de 10 a

37% destas de forma assintomática. A colonização vaginal é mais frequente ao final da adolescência, sendo incomum na infância (MELIN; EFSTRATIOU, 2013). Gestantes com colonização maciça ou bacteriúria por *S. agalactiae*, menores de 20 anos, diabéticas, com histórico de filho com doença invasiva causada pelo *S. agalactiae* ou que apresentam febre intraparto representam maior risco de infecção ao neonato (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013). O status imunológico do paciente está também relacionado ao desenvolvimento das infecções invasivas, tanto em neonatos quanto nas outras faixas etárias, de modo que pacientes imunodeprimidos são mais suscetíveis às infecções além da colonização pela bactéria (DENG et al., 2018; SEARNS et al., 2018).

4.2.1. Infecção Neonatal pelo *S. agalactiae*

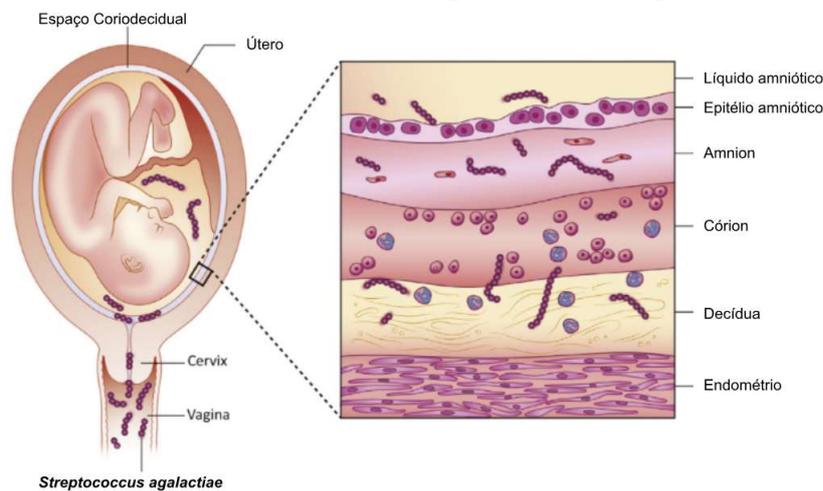
Esse agente bacteriano é mundialmente reconhecido como uma das principais causas de meningite neonatal. Os neonatos são muito suscetíveis à doença invasiva em decorrência de deficiências quantitativas e qualitativas relacionadas à fagocitose, anticorpos específicos e vias clássica e alternativa do complemento (MAISEY; DORAN; NIZET, 2008; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

A colonização neonatal pela bactéria pode resultar da transmissão vertical, horizontal ou nosocomial. Quanto à transmissão vertical, esta requer que a gestante esteja colonizada e pode ocorrer antes do parto, com a aspiração de líquido amniótico infectado; no momento do parto, através do contato com o canal vaginal colonizado; ou pela aspiração de secreções vaginais pelo neonato (ARANTES; MIYAMOTO, 2016). A colonização vaginal por *S. agalactiae* aumenta o risco de infecção ascendente durante a gravidez, envolvendo o trânsito bacteriano da vagina conduzindo finalmente à invasão bacteriana das membranas placentárias (córion e âmnion), a cavidade amniótica e feto (VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017).

A ruptura precoce das membranas placentárias favorece a colonização fetal, porém é relatado que a bactéria pode atravessar a placenta íntegra (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). Desta forma, embora reduzido, o risco de transmissão quando o parto é realizado por cirurgia cesariana não é nulo (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

Com a aspiração do líquido amniótico ou secreções contaminadas, o pulmão do recém-nascido se torna o foco inicial da infecção. No momento em que a bactéria entra em contato com os pulmões, ocorre o recrutamento da resposta imune. O bebê, especialmente se prematuro, apresenta pequena quantidade de macrófagos alveolares, além da quimiotaxia de neutrófilos reduzida e deficiências quantitativas no sistema complemento. A ausência de anticorpos específicos e de complemento reduz a eficiência da fagocitose. Dessa forma, a disseminação da bactéria pelo organismo é facilitada, de modo a atingir a corrente sanguínea e se proliferar em diferentes tecidos, entre os quais as meninges (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

Figura 1. Transmissão vertical do *S. agalactiae* em gestantes colonizadas



Fonte: Adaptado de (VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017)

A infecção em recém-nascidos pode se manifestar de forma precoce ou tardia. A primeira situação ocorre entre o nascimento e os primeiros sete dias de vida e é a forma mais frequente de infecção pelo *S. agalactiae*, representando em torno de 80% das infecções por este patógeno (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014). Além disso, apresenta mortalidade duas vezes maior que a infecção tardia (EDMOND et al., 2012). O risco de morte é cerca de oito vezes maior em prematuros (COTTON; RABIE, 2012). É decorrente da transmissão vertical (**Figura 1**), de modo que a colonização materna é o principal fator de risco e requisito para a infecção. Os sintomas aparecem logo após o nascimento, com desconforto respiratório em 35 a 55% dos pacientes, podendo evoluir com bacteremia, sepse, pneumonia e meningite. Os casos de meningite representam de 5 a 15% das infecções, podendo levar ao óbito dentro de 48 horas. Em casos de infecção

intrauterina, em que os neonatos já se apresentam doentes ao nascer, a mortalidade é de 15 a 20% (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014).

A infecção tardia, por sua vez, ocorre entre sete e 89 dias após o nascimento, em média em torno do 20º dia (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014). Pode ser adquirida através da transmissão vertical, horizontal ou nosocomial. As fontes de infecção mais comuns são a mãe ou outras crianças doentes (TRABULSI; ALTERTHUM, 2008), porém é descrito que a transmissão pode ocorrer também a partir de familiares, profissionais da saúde e outras pessoas que entrem em contato com o recém-nascido, sendo que essas pessoas podem possuir o *S. agalactiae* colonizando a orofaringe. Embora sejam ainda necessárias maiores investigações quanto à relação da infecção neonatal com este modo de transmissão, foi descrito que a bactéria coloniza a orofaringe de uma em cada cinco pessoas em contato direto com o recém-nascido (ROLOFF; STEPANYAN; VALENZUELA, 2018).

Raramente, a bactéria pode ser transmitida através do leite materno (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Esse modo de transmissão deve ser considerado nos casos de infecções neonatais tardias (BRANDOLINI et al., 2014; NICOLINI et al., 2018). A presença de *S. agalactiae* no leite materno tem sido associada à maciça colonização do neonato, de modo a ocorrer uma transmissão de forma retrógrada: a bactéria presente na orofaringe do bebê passaria a colonizar a glândula mamária da mãe durante a amamentação. Com isso, a bactéria se multiplicaria no leite, retornando ao recém-nascido. Esta hipótese é sustentada por relatos de casos de leite materno contaminado proveniente de mães com culturas negativas para *S. agalactiae*. Outros estudos consideram que a bactéria pode também atingir a glândula mamária através da disseminação via linfática (NICOLINI et al., 2018; ZIMMERMANN; GWEE; CURTIS, 2017). Apesar destes achados, os benefícios da amamentação são superiores ao risco de transmissão, pois o leite materno é fonte de componentes antimicrobianos e imunomodulatórios, incluindo anticorpos IgA que inibem a adesão do *S. agalactiae* às células epiteliais da nasofaringe (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010; ZIMMERMANN; GWEE; CURTIS, 2017).

Podem ocorrer casos recorrentes de infecção tardia por *S. agalactiae* em até 3% das crianças infectadas. Normalmente, a primeira manifestação da doença ocorre em 10 dias de vida, retornando em torno do 42º dia. A segunda manifestação

é geralmente causada por cepas genotipicamente idênticas às da primeira. Nascimentos prematuros e deficiências imunológicas são fatores de risco para a reinfecção, que pode ocorrer em decorrência da colonização persistente das mucosas, terapia antibiótica com posologia ou duração inadequadas ou ainda do contato com uma cepa diferente. A transmissão pelo leite materno também tem sido associada aos casos de infecção tardia recorrente (ZIMMERMANN; GWEE; CURTIS, 2017).

Dentre as manifestações clínicas mais comuns da infecção tardia pelo *S. agalactiae* estão a bacteremia, atingindo 40% dos casos, e a meningite, que afeta de 30 a 40 % dos pacientes. Outras manifestações menos frequentes são a artrite séptica, em 5 a 10% dos casos, e mais raramente osteomielite e onfalite (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014). A bacteremia assintomática pode ser considerada um fator de risco para doenças invasivas de início tardio. Assim, recém-nascidos de mães com fatores de risco que não receberam adequada profilaxia podem ser identificados a partir da realização de hemocultura, possibilitando o tratamento precoce a fim de evitar o desenvolvimento da doença tardia (FASSINA; PIMENTA-RODRIGUES, 2013). As infecções tardias são menos letais em comparação com as infecções precoces, porém podem resultar em sequelas neurológicas em cerca de 30% dos pacientes (ZARDETO; GUILLEN; CAMACHO, 2014). Os sobreviventes deste tipo de meningite podem sofrer, em longo prazo, convulsões, perda de audição e deficiências de memória e aprendizado (BARICHELLO et al., 2013).

4.2.2. Infecção por *S. agalactiae* em Outras Faixas Etárias

Embora não seja causador predominante de meningites em crianças maiores de um ano, adultos e idosos, o *S. agalactiae* tem sido relatado como causa de infecções invasivas nessa população (SPELLERBERG; BRANDT, 2015; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008; WESTON, 2017). Foram relatados 90 casos de infecções invasivas entre os anos de 1999 e 2005 nos EUA em crianças com idade entre um e 14 anos, das quais 44% apresentavam fatores de risco como neoplasias, doenças renais ou outras condições de imunossupressão. Houve outro relato de um caso de meningite em uma criança de quatro anos, que possuía uma imunodeficiência primária. (SEARNS et al., 2018).

Cerca de 30% de adultos saudáveis são colonizados pela bactéria e são descritos anualmente mais de cinco mil casos de infecção em americanos com idade superior a 65 anos (SEARNS et al., 2018; WESTON, 2017). Normalmente, essas infecções em adultos ocorrem como infecções pós-parto ou em imunocomprometidos, atingindo pacientes diabéticos, com distúrbios neurológicos, cirrose, infecção pelo HIV ou câncer. Em geral, as manifestações clínicas são: pneumonia, bacteremia, meningite, endocardite, infecções do trato urinário (ITU), infecções cutâneas e dos tecidos moles e osteomielite. Em parturientes, pode ocorrer ITU, muitas vezes assintomáticas, até os quadros de sepse grave, endocardite e meningite. Em idosos, ocasiona principalmente ITU e prostatite (SPELLERBERG; BRANDT, 2015; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008). O modo de transmissão do *S. agalactiae* em adultos não-parturientes é desconhecido (CDC, 2018a).

4.2.3 Medidas de Profilaxia Contra a Meningite Neonatal por *S. agalactiae*

A transmissão vertical da bactéria pode ser evitada a partir da administração de antibióticos por via intravenosa (IV) com no mínimo quatro horas de antecedência ao parto (CDC, 2018b). Os primeiros estudos relacionados à profilaxia antibiótica IV intraparto foram na década de 1980, quando testes clínicos e estudos observacionais concluíram que a colonização do neonato e a incidência de doença neonatal de início precoce diminuíram com a administração dos antibióticos. Estudos posteriores indicaram uma taxa de efetividade entre 86 e 89% (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Embora possa ainda ocorrer doença por *S. agalactiae* após o uso da profilaxia, as chances são baixas e esta não deve ser considerada falha, devendo ser observadas as doses e frequências, das quais a profilaxia é dependente (ANSONG et al., 2009). Podem ser utilizados os antibióticos penicilina ou ampicilina. A posologia deve ser adequada para atingir rapidamente os níveis necessários no líquido amniótico e na circulação do feto, evitando concentrações plasmáticas neurotóxicas. Em caso da gestante apresentar alergia às penicilinas, antibióticos alternativos como cefazolina, clindamicina, eritromicina e vancomicina podem ser utilizados. A cefazolina é capaz de atingir altas concentrações intra-amnióticas, sendo similar à penicilina e ampicilina quanto à farmacocinética, farmacodinâmica e ao espectro de ação. A clindamicina e a eritromicina, porém, podem não atingir os

tecidos do feto (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). A administração de penicilina com menos de quatro horas antes do parto diminui significativamente sua efetividade (KRISTEVA; TILLMAN; GOORDEEN, 2017).

Existem dois tipos de abordagens para a indicação da profilaxia antibiótica intraparto em gestantes: i) baseada em fatores de risco; ii) ou a partir da triagem com cultura para *S. agalactiae* (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

Vários países desenvolveram diretrizes com o objetivo de prevenção das doenças neonatais causadas pelo *S. agalactiae*. Nos EUA, as diretrizes elaboradas pelo *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) junto a *American College of Obstetricians and Gynaecologists*, *American Academy of Paediatrics* e *American Society of Microbiology* (2012) recomendam a pesquisa da bactéria em todas as gestantes entre a 35^a e 37^a semana de gestação. A pesquisa de *S. agalactiae* é também recomendada na Itália, Alemanha, França, Espanha, Bélgica, Japão, Suíça, Polônia e Brasil, com algumas variações entre as diretrizes de cada país. Em outros países, como Nova Zelândia, Austrália, Dinamarca, Reino Unido e Holanda, a profilaxia é recomendada somente para gestantes que apresentarem fatores de risco para a colonização e transmissão da bactéria (MELIN; EFSTRATIOU, 2013; SÃO PAULO, 2010; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde, por meio do Manual Técnico do Pré-Natal e Puerpério (2010), recomenda cultura específica do *S. agalactiae* a partir de amostra ano-vaginal coletada entre a 35^a e 37^a semana de gestação. Essa recomendação também é descrita no Manual de Consulta Rápida para os Profissionais de Saúde, publicado em 2017 por iniciativa da Secretaria de Estado de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP), a fim de diminuir a morbimortalidade associada à gravidez, parto e puerpério. No entanto, não existem no país consensos a respeito da indicação de profilaxia antibiótica nos casos de cultura positiva (JORGE et al., 2017; SÃO PAULO, 2010).

A Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo divulgou em 2008 uma nota técnica recomendando o rastreamento com a pesquisa de *S. agalactiae* para todas as gestantes incluídas no Programa Mãe Paulistana. A antibioticoprofilaxia intraparto é indicada para todas as gestantes que tiverem cultura de secreção vaginal positiva para *S. agalactiae* ou com bacteriúria ao longo da gestação. Gestantes cujo primeiro filho foi acometido com doença invasiva por *S. agalactiae* devem receber a profilaxia

antibiótica, sem a necessidade de pesquisa pela bactéria na gestação atual. Nos casos em que a cultura não foi realizada, seu resultado não foi disponibilizado ou com amostras colhidas há mais de cinco semanas da data do parto, a profilaxia é indicada baseada nos fatores de risco: trabalho de parto ou ruptura das membranas anteriormente à 37^a semana de gestação, ruptura das membranas ovulares há pelo menos 18 horas ou temperatura materna no momento do parto igual ou superior a 38°C. Gestantes com resultado negativo para a pesquisa de *S. agalactiae*, porém, não necessitam da antibioticoprofilaxia, mesmo na presença dos fatores de risco (PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO; SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE, 2008).

A indicação de profilaxia é considerada uma estratégia custo-efetiva para todos os fatores de risco na ausência de culturas de triagem (COTTON; RABIE, 2012). Porém, não é indicada em casos de cesária eletiva, ou seja, sem o rompimento das membranas amnióticas (BARBOSA; LIMA, 2017). Embora houve significativa diminuição dos casos e da mortalidade por doença neonatal de início precoce ao inibir a transmissão vertical com a profilaxia antibiótica intraparto, esta não apresenta impacto na incidência de doença de início tardio (COTTON; RABIE, 2012). Além disso, a administração dos antibióticos momentos antes do parto não é suficiente para erradicar a colonização materna, de forma que a mãe pode ainda ser uma fonte de transmissão da doença de início tardio (ZIMMERMANN; GWEE; CURTIS, 2017).

Outras estratégias visando à redução da transmissão vertical e a colonização materna do *S. agalactiae* têm sido estudadas, como a administração de antibióticos via intramuscular horas antes do parto e a antissepsia do canal de parto com gluconato de clorexidina. O uso desse antisséptico não é recomendado pelo CDC, exceto como medida profilática se associado à profilaxia antibiótica (BARBOSA; LIMA, 2017; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Outra alternativa ainda sob estudos seria o uso de um fator derivado do citosol do *S. agalactiae*, que foi descrito como capaz de prevenir a invasão da bactéria nas células epiteliais humanas (OHRI et al., 2018). A administração de probióticos às gestantes colonizadas poderia ser adotada como estratégia profilática adicional, com base em estudos que relatam que *S. salivarius* possui atividade antimicrobiana, reduzindo a colonização, e que

espécies de *Lactobacillus* podem inibir a adesão do *S. agalactiae* ao epitélio vaginal (VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017).

A melhor alternativa para o controle da infecção seriam as vacinas, possibilitando a redução da colonização materna e a prevenção da transmissão aos neonatos, evitando partos prematuros, natimortos, infecções maternas pós-parto e infecções de início tanto precoce quanto tardio. Representam ainda uma medida profilática para adultos e idosos. Outra vantagem das vacinas seria a diminuição da exposição materna a antibióticos (IROH TAM; DELAIR; OBARO, 2015; LAWN et al., 2017; VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017). Embora várias vacinas estejam em desenvolvimento, atualmente não há nenhuma disponível. Na seleção de alvos para as vacinas, devem ser consideradas as diferenças quanto à distribuição geográfica das cepas e sorotipos específicos. O possível polimorfismo das proteínas alvo também deve ser avaliado, assim como a frequência de *switching* capsular, sendo que durante a transmissão vertical pode ocorrer *switching* de características moleculares (LAWN et al., 2017; LI et al., 2018).

Estudos recentes relatam a segurança e imunogenicidade de uma vacina trivalente, que apresenta proteção contra os sorotipos Ia, Ib e III, os quais são responsáveis por cerca de 70 a 80% das doenças invasivas por *S. agalactiae* em neonatos (IROH TAM; DELAIR; OBARO, 2015; KRISTEVA; TILLMAN; GOORDEEN, 2017; MADHI; DANGOR, 2017). Essa vacina é baseada em um conjugado proteína-polissacarídeo e induz a resposta imune em gestantes no último trimestre, de modo a produzir anticorpos que cruzam livremente a barreira placentária e persistem no neonato por até 90 dias após o nascimento. A indução de anticorpos na mãe reduz a colonização materna e a consequente transmissão vertical (IROH TAM; DELAIR; OBARO, 2015).

Foi descrito que quantidades suficientes de IgM materno anti-polissacarídeo capsular de *S. agalactiae* são suficientes para evitar a doença invasiva em neonatos, o que representaria a efetividade da prevenção de infecções neonatais através da vacinação materna (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Porém, verificou-se que as vacinas cujo alvo são a cápsula bacteriana do *S. agalactiae* apresentam baixa imunogenicidade. Desta forma, são foco dos estudos de desenvolvimento de vacinas outras estruturas, como as proteínas da família alfa C/Rib e pili (VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017). Embora a expansão da

cobertura vacinal aos dez sorotipos conhecidos ainda seja um desafio, vacinas pentavalentes também são estudadas, tendo como alvo os sorotipos Ia, Ib, II, III e V (KRISTEVA; TILLMAN; GOORDEEN, 2017; VORNHAGEN; ADAMS WALDORF; RAJAGOPAL, 2017).

4.2.4. Diagnóstico Laboratorial do *S. agalactiae*

As amostras clínicas indicadas para a pesquisa do *S. agalactiae* na suspeita de meningite são o líquido cefalorraquidiano (LCR) e o sangue. No LCR, são realizados os testes bioquímicos, microbiológicos e citológicos. Inicialmente, os exames bioquímicos e citológicos são indicativos da etiologia da infecção, a partir da contagem de células, perfil citológico e quantificação de glicose e proteínas. O LCR de pacientes com meningite bacteriana apresenta predomínio de neutrófilos, com elevado número de células, aumento dos níveis de proteínas e diminuição dos níveis de glicose (DE FARIA; FARHAT, 1999). O aumento de proteínas no LCR é o parâmetro mais sensível e a diminuição de glicose é o mais específico para a detecção de meningite por *S. agalactiae*. Além disso, podem ser observadas diferenças entre as infecções de início precoce e tardio quanto aos níveis de glicose e proteínas no LCR e quanto à quantidade de leucócitos. Infecções de início precoce apresentam menores níveis de glicose e maiores níveis de proteínas em comparação com as de início tardio. Além disso, apresentam um aumento de leucócitos mais significativo que a doença tardia (ANSONG et al., 2009).

A cultura do LCR e do sangue é padrão-ouro na detecção da maioria das bactérias que possam causar meningite, inclusive o *S. agalactiae*. As amostras clínicas são inicialmente, semeadas no Ágar Chocolate. Assim como outros estreptococos, o *S. agalactiae* é aneróbio facultativo, catalase negativa e apresenta-se em forma de cocos Gram positivos, dispostos em cadeia, quando crescido em meios líquidos. As células medem entre 0,6 a 1,2 µm. A diferenciação microscópica entre as diferentes espécies do gênero *Streptococcus* não é possível, sendo realizada inicialmente a partir da morfologia e tamanho das colônias e da reação hemolítica, observada na cultura em Ágar Sangue (BARBOSA; LIMA, 2017; SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

A cultura positiva para estreptococos, realizada no Ágar Chocolate, é repicada no Ágar Sangue, no qual pode ser observada a beta hemólise e a presença de

colônias brancas ou acinzentadas, com aspecto úmido ou brilhante, de aproximadamente 0,5 mm após 24 horas de incubação, entre 35 e 37 °C. As cepas beta hemolíticas apresentam colônias maiores, com zona de hemólise relativamente estreita. Cepas não hemolíticas, que representam de 1 a 3% dos isolados, produzem colônias parecidas com enterococos. Possuem resistência à bacitracina, optoquina e sulfametoxazol-trimetoprim (BARBOSA; LIMA, 2017; MELIN; EFSTRATIOU, 2013; SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

Na diferenciação entre as espécies beta-hemolíticas, pode ser utilizada inicialmente a sorologia, com base em soros disponíveis comercialmente. A presença do antígeno B de Lancefield em cepas isoladas de amostras clínicas humanas determina a espécie *S. agalactiae* (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

Podem ser também realizados testes presuntivos para a identificação da espécie, como o fator CAMP (**Figura 2**) e hidrólise do hipurato, sendo ambos positivos para o *S. agalactiae*. O fator CAMP extracelular do *S. agalactiae* é responsável pela lise sinérgica de eritrócitos quando próximo da beta-hemolisina produzida pelo *Staphylococcus aureus*. A cepa padrão ATCC de *S. aureus* e a cepa suspeita são estriadas em ângulo de 90° em placa de ágar sangue de carneiro a 5%. Após incubação, a reação, se positiva, pode ser observada com a presença de uma zona beta-hemolítica em formato de seta.

Figura 2. Teste do Fator CAMP



Fonte: Elaborada pelo autor (2018).

O teste de hidrólise do hipurato é um ensaio alternativo, no qual uma suspensão turva da bactéria é incubada em 0,5 mL de solução aquosa de hipurato de sódio a 1%, por duas horas a 35 °C. Para a revelação, é adicionada ninhidrina, que na reação com a glicina resultante da hidrólise do hipurato leva a uma coloração púrpura, significando teste positivo (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

Podem ser também utilizados meios de cultura mais sensíveis e específicos, como o meio Granada, caldo StrepB Carrot, caldo GBS e meios seletivos que detectam o pigmento alaranjado produzido pela bactéria. A detecção do pigmento pode auxiliar na identificação de cepas não hemolíticas (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

Foram desenvolvidos testes comerciais para a detecção direta do antígeno em amostras clínicas, que utilizam técnicas como aglutinação em látex e enzimaímunoensaio. Porém, estes testes apresentam baixa sensibilidade, não sendo recomendados (SPELLERBERG; BRANDT, 2015).

Testes moleculares foram desenvolvidos a fim de fornecer resultados rápidos, para a avaliar a colonização materna momentos antes do parto no intuito de indicar a administração de profilaxia antibiótica. Porém, muitas vezes isso não é possível, já que muitas mulheres dão à luz em poucas horas após a internação hospitalar. Além disso, os custos são muito superiores aos da cultura. Dessa forma, o CDC não recomenda a realização de testes moleculares nestas circunstâncias, porém indica que podem ser utilizados na investigação de colonização materna durante o pré-natal, após enriquecimento prévio em caldo seletivo (SPELLERBERG; BRANDT, 2015; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

Para que a profilaxia antibiótica intraparto seja eficiente, é necessária a detecção confiável de colonização pelo *S. agalactiae*. As amostras (vaginal e retal) devem colhidas com *swabs* e transportada sem meio Amies ou Stuart. O momento da coleta durante o pré-natal é um importante fator relacionado à positividade da cultura, pois a colonização pode ser intermitente. Desta forma, a coleta deve ser realizada ao final da gestação, entre a 35ª e a 37ª semana (COSTA et al., 2010; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Inicialmente, os *swabs* são cultivados em caldo seletivo por 18 a 24 horas a 35-37 °C. O caldo seletivo pode ser obtido comercialmente ou então preparado a partir do caldo Todd-Hewitt acrescido de ácido nalidíxico e colistina ou ácido nalidíxico e gentamicina. Em seguida, as amostras são semeadas em ágar sangue de carneiro a 5%, as quais são observadas após a incubação quanto à presença de colônias típicas de *S. agalactiae* (SPELLERBERG; BRANDT, 2015). Vale ressaltar que a profilaxia antibiótica pode diminuir a sensibilidade de culturas de LCR e hemoculturas, possibilitando resultados falsos negativos (ANSONG et al., 2009).

Testes de sensibilidade aos antimicrobianos são somente indicados nos casos de pacientes alérgicos à penicilina ou que possuem alto risco de anafilaxia. Para tanto, o CLSI recomenda os métodos de disco difusão ou microdiluição em caldo. De acordo com o CDC, para a obtenção de resultados mais precisos no teste de sensibilidade, deve ser realizado o D-test no método de disco difusão para a detecção de resistência induzida à clindamicina (**Figura 3**). Este teste é indicado para cepas resistentes à eritromicina, de forma que o disco de eritromicina (15 µg) é disposto a 12 mm de distância do disco de clindamicina (2 µg), diferentemente da distância recomendada para o D-test para *Staphylococcus* sp (CDC, 2018b).

Figura 3. D-test positivo para uma cepa de *Streptococcus agalactiae*



Fonte: CDC. Disponível em <https://www.cdc.gov/groupbstrep/lab/lab-photos.html>. Acesso em: 02 jan. 2019.

4.2.5. Tratamento da Infecção por *S. agalactiae* e Resistência a Antimicrobianos

O *S. agalactiae* apresenta sensibilidade à penicilina, ampicilina e às cefalosporinas de primeira geração. O antibiótico de escolha é a penicilina, incluindo a penicilina G, tanto para adultos quanto crianças, em altas doses. Em casos de tolerância, a alternativa é a associação com gentamicina ou outro aminoglicosídeo. Em pacientes alérgicos aos beta-lactâmicos, é recomendado o uso de eritromicina (MELIN; EFSTRATIOU, 2013; TRABULSI; ALTERTHUM, 2008).

O aumento do uso de profilaxia antibiótica está associado ao risco de emergência de cepas resistentes. Alguns raros isolados com susceptibilidade diminuída à penicilina já foram reportados nos EUA e Japão (MELIN; EFSTRATIOU, 2013; PATTERSON et al., 2012; VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010). Foi relatado um aumento de cepas resistentes a macrolídeos e lincosamidas, especialmente à eritromicina e à clindamicina, em países da Europa, Ásia e América do Norte. A resistência à eritromicina foi associada ao sorotipo V, com maior probabilidade de ocorrer em cepas deste sorotipo (MELIN; EFSTRATIOU, 2013). Normalmente as cepas resistentes à eritromicina são também resistentes à clindamicina, podendo não ocorrer esta associação (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

A maioria das cepas isoladas de humanos é resistente a tetraciclina. Cepas resistentes a fluoroquinolonas já foram descritas na Ásia e na Espanha (MELIN; EFSTRATIOU, 2013; MIRÓ et al., 2006). No Japão, em 2012, foi relatada alta frequência de cepas resistentes a macrolídeos e fluoroquinolonas e menos sensíveis à penicilina, associadas à transmissão nosocomial (MELIN; EFSTRATIOU, 2013).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O *S. agalactiae* é considerado a principal causa de infecção neonatal no mundo, sendo responsável por cerca de 119 mil a 417 mil casos anuais (SEALE et al., 2017). A meningite é a manifestação clínica de 16% das infecções de início precoce e de 43% das de início tardio (MADRID et al., 2017). Estima-se que em 2015 houve cerca de 319 mil casos de infecção pelo *S. agalactiae*, sendo 205 mil infecções de início precoce e 114 mil de início tardio. Quanto à distribuição geográfica, 60% dos casos foram no continente africano, 34,44% na Ásia, 4,44% na América Latina, 0,22% na Oceania e 0,9% em países desenvolvidos da Europa e América do Norte (SEALE et al., 2017).

A mortalidade neonatal causada pelo *S. agalactiae* é entre 10 e 15% nos países desenvolvidos e entre 40 e 58% nos países em desenvolvimento, sendo relatados 57 mil casos de natimortos e entre 36 mil e 169 mil mortes infantis em 2015 (OORDT-SPEETS et al., 2018; SEALE et al., 2017). A mortalidade decorrente das infecções invasivas, envolvendo sepse e meningite, supera os casos de mortes por outras doenças neonatais ou relacionadas a infecções maternas como coqueluche, sífilis, HIV/AIDS, tétano e infecção pelo vírus sincicial respiratório (SEALE et al., 2017). O risco de morte por infecções de início precoce é em média de 10%, variando entre 5% nos países desenvolvidos e 27% na África. Já a doença de início tardio representa um risco de morte de 7% (MADRID et al., 2017).

Os continentes africano e asiático apresentam o maior número de casos fatais da infecção por *S. agalactiae*. A África possui a maior incidência de casos de infecção de início tardio, enquanto um maior número de casos de início precoce é observado na Ásia (EDMOND et al., 2012; HEATH, 2016; MADRID et al., 2017; SEALE et al., 2017). Na África, a incidência é cerca de três vezes maior do que nas Américas, sendo relatada como 1,21 casos para cada 1000 nascidos vivos. (SEALE

et al., 2017). A Índia é o país que compreende o maior número de casos e mortes decorrentes da infecção (SEALE et al., 2017).

Nos EUA, ocorrem anualmente, em todas as faixas etárias, em torno de 30.800 casos de doenças invasivas por *S. agalactiae*. A adoção do protocolo de prevenção elaborado pelo CDC em 2002 reduziu o número de casos de infecção precoce, alterando a incidência de 1,7 casos por 1000 nascidos vivos em 1993 para 0,22 casos por 1000 nascidos vivos em 2016 (VERANI; MCGEE; SCHRAG, 2010).

Nos países em desenvolvimento, os dados são escassos ou muito antigos e a incidência da doença é afetada por vieses, de forma que os resultados relatados são provavelmente subestimados. Isso pode ser decorrente da subnotificação dos casos, da falta de acesso ao atendimento médico, de avaliação e suspeita clínicas inadequadas, da falta de testes diagnósticos ou ainda de limitações diagnósticas que podem resultar em falsos negativos (SEALE et al., 2017). A menor frequência de análise do LCR, principalmente nesses países, diminui a incidência aparente das doenças de início tardio, as quais estão mais relacionadas aos casos de meningite. Além disso, as divergências observadas entre diferentes estudos podem ser relacionadas a diferenças regionais relacionadas à prevalência da colonização materna e aos sorotipos e cepas circulantes (MADRID et al., 2017; RUSSELL et al., 2017).

Estima-se que em 2015 ocorreram em torno de 140 milhões de nascimentos no mundo e que 21,3 milhões de bebês foram expostos à bactéria durante o parto. A colonização por *S. agalactiae* em gestantes pode variar entre 3% e 41%, porém na maioria dos países é relatada como em torno de 20% (COTTON; RABIE, 2012; FILHO; TIBIRIÇÁ; DINIZ, 2008; HEATH, 2016; POGERE et al., 2005; SEALE et al., 2017). No Brasil, foi descrito que a taxa de isolamento de *S. agalactiae* em gestantes e neonatos no período de 1996 a 2016 foi entre 11,2% e 21,6%, sendo similar ao observado na literatura internacional (AMARAL, 2002; BARBOSA; LIMA, 2017).

O sorotipo III, que tem sido frequentemente associado aos casos de meningite neonatal, é mais prevalente nos EUA e menos frequente na América do Sul e na Ásia. Coloniza em torno de 28% das gestantes mundialmente, sendo responsável por 47% dos casos de infecção de início precoce, 73% das doenças de início tardio e 29% dos relatos de adoecimento materno (MADRID et al., 2017; RUSSELL et al., 2017; SEALE et al., 2017). Podem ser observadas variações na

distribuição mundial dos sorotipos, as quais ocorrem em decorrência de divergências quanto a metodologias e técnicas laboratoriais, uso de caldo de enriquecimento e local e tempo de gestação da coleta da amostra (RUSSELL et al., 2017). Foi relatado que o uso de meios de cultura não seletivos e a análise de amostra apenas vaginal podem ser a causa de até 50% de resultados falsos negativos durante a triagem pré-natal para pesquisa de colonização materna (AMARAL, 2002).

Os dados referentes à incidência de meningite neonatal por *S. agalactiae* no Brasil são escassos, com poucos relatos de casos em alguns estudos.

Um estudo realizado entre 2005 e 2009 avaliou a distribuição dos sorotipos de *S. agalactiae* nas cinco regiões geográficas brasileiras. Foram incluídos no estudo 434 isolados de, a partir de amostras de secreções vaginal e perianal de pacientes colonizadas e de sangue, urina e outros fluidos de pacientes sintomáticos. Foi observado que nas regiões Norte e Nordeste há um predomínio dos sorotipos Ib e V, enquanto nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste ocorre mais prevalência dos sorotipos Ia e II. O sorotipo II foi detectado somente nas amostras de urina de pacientes sintomáticos (DUTRA et al., 2014).

Entre os anos de 1996 e 1999, foram descritos 15 casos de infecções por *S. agalactiae* na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de Porto Alegre, RS, sendo onze de início precoce, duas de início tardio e duas com bacteremia oculta. Quatro pacientes apresentaram como manifestação clínica a meningite e três deles evoluíram com sequelas neurológicas. Três dos 15 pacientes foram a óbito (MIURA; MARTIN, 2001).

Na cidade de São Paulo, em um hospital privado, foram observados 43 casos de infecções invasivas no período de 1991 a 2000. Todos os pacientes manifestaram sintomas dentro de 72 horas após o nascimento. Foi realizada a análise do sangue e LCR, sendo que 10 bebês apresentaram sepse associada à meningite, com cultura positiva no sangue e LCR, e um demonstrou somente meningite, com cultura para *S. agalactiae* positiva apenas no LCR (VACILOTO et al., 2002)

Um estudo na cidade Campinas, SP, avaliou cepas de *S. agalactiae* isoladas de recém-nascidos entre 2007 e 2011 e descreveu um caso de meningite neonatal causado por *S. agalactiae* do sorotipo III. O paciente foi acompanhado, sendo observadas posteriores sequelas neurológicas envolvendo atrofia cerebral fronto parietal, crises convulsivas e atraso no desenvolvimento motor (FIOLO et al., 2012).

Azevedo et al., (2013) relataram que 13,8% das notificações de meningite como sendo causados por outras bactérias, de acordo com a classificação do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), são por *Streptococcus* sp, incluindo *S. agalactiae* (AZEVEDO; TOSCANO; BIERRENBACH, 2013).

Outro estudo descreveu casos de infecções por *S. agalactiae* entre bebês admitidos numa unidade pública para cuidados intensivos de neonatos em Brasília, DF, durante 2012 e 2013. Entre 12.585 bebês nascidos nesse hospital foram identificados oito casos. Todos apresentaram hemocultura positiva, coletadas durante as primeiras 48 horas de vida, representando início de sepse precoce, sendo que a incidência do agente atingiu 0,63 por 1000 nascidos vivos. O estudo ressalta a importância do *S. agalactiae* como causa de mortalidade neonatal ao relatar os oito casos, dos quais cinco foram a óbito (EVANGELISTA; DE MELLO FREITAS, 2015).

6. CONCLUSÃO

Apesar do emprego de medidas profiláticas contra a infecção pelo *Streptococcus agalactiae*, ainda podem ser observados diversos casos de meningite causada por este patógeno em todo o mundo, inclusive no Brasil. O uso da profilaxia antibiótica intraparto foi responsável pela diminuição no número de casos de doenças invasivas, porém esta estratégia não afeta as infecções de início tardio e pode não estar disponível em países menos desenvolvidos, de modo que as vacinas seriam uma melhor alternativa para o controle da doença. O número de casos descritos, porém, pode não representar a realidade, considerando as limitações diagnósticas e a possível falta de suspeita clínica do *S. agalactiae* como agente etiológico da infecção. Dessa forma, é importante que o *S. agalactiae* seja considerado na investigação dos casos de meningite, especialmente em recém-nascidos, tendo em vista a morbidade e mortalidade decorrentes da doença.

REFERÊNCIAS

AMARAL, E. Estreptococo do grupo B : rastrear ou não rastrear no Brasil ? Eis a questão. **Editorial**, p. 165–167, 2002.

ANSONG, A. K. et al. Group B streptococcal meningitis: Cerebrospinal fluid parameters in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. **Early Human Development**, v. 85, n. 10 SUPPL., p. S5–S7, 2009.

ARANTES, A. L. Q.; MIYAMOTO, C. A. Risco de Meningite Neonatal Por *Streptococcus agalactiae*. **Revista Conexão Eletrônica**, v. 13, 2016.

AZEVEDO, L. C. P.; TOSCANO, C. M.; BIERRENBACH, A. L. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. 4–11, 2013.

BARBOSA, T. D. F.; LIMA, L. DE F. Doença Neonatal Associada Ao Estreptococo Do Grupo B. **Saúde.com**, v. 13, n. 4, p. 1027–1033, 2017.

BARICHELLO, T. et al. Evaluation of the brain-derived neurotrophic factor, nerve growth factor and memory in adult rats survivors of the neonatal meningitis by *Streptococcus agalactiae*. **Brain Research Bulletin**, v. 92, p. 56–59, 2013.

BRANDOLINI, M. et al. Late-onset neonatal group B streptococcal disease associated with breast milk transmission: molecular typing using RAPD-PCR. **Early Human Development**, v. 90S1, p. S84–S86, 2014.

BRASIL. FUNDAÇÃO NACIONAL DE SAÚDE. **Manual para o Diagnóstico Laboratorial das Meningites Bacterianas**, 2003.

BRASIL. **PORTARIA NO - 204, DE 17 DE FEVEREIRO DE 2016. Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras prov.** Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0204_17_02_2016.html>. Acesso em: 2 jan. 2019.

CDC. **Clinical Overview**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/groupbstrep/clinicians/clinical-overview.html>>. Acesso em: 16 dez. 2018a.

CDC. **About Group B Strep**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/groupbstrep/about/index.html>>. Acesso em: 16 dez. 2018b.

COSTA, N. D. V. L. et al. Gestantes colonizadas pelo Streptococcus do grupo B e seus recém-nascidos: Análise crítica da conduta adotada no Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 2, p. 155–161, 2010.

COTTON, M. F.; RABIE, H. Group B streptococcal disease in infants. **The Lancet**, v. 379, p. 502–503, 2012.

DE FARIA, S. M.; FARHAT, C. K. Meningites bacterianas-diagnóstico e conduta. **Jornal de Pediatria**, v. 75, p. 46–56, 1999.

DENG, L. et al. Characterization of a Two-Component System Transcriptional Regulator, LtdR, That Impacts Group B Streptococcal Colonization and Disease. **Infection and Immunity**, v. 86, n. 7, p. 1–17, 2018.

DORAN, K. S. et al. Blood-brain barrier invasion by group B Streptococcus depends upon proper cell-surface anchoring of lipoteichoic acid. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 9, p. 2499–2507, 2005.

DORAN, K. S.; LIU, G. Y.; NIZET, V. Group B streptococcal β -hemolysin/cytolysin activates neutrophil signaling pathways in brain endothelium and contributes to development of meningitis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 112, n. 5, p. 736–744, 2003.

DUTRA, V. G. et al. Streptococcus agalactiae in Brazil: Serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility. **BMC Infectious Diseases**, v. 14, n. 1, p. 1–9, 2014.

EDMOND, K. M. et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: Systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 379, n. 9815, p. 547–556, 2012.

EVANGELISTA, M. L. B.; DE MELLO FREITAS, F. T. Group B streptococcus neonatal infection in an intensive care unit in Brazil: High fatality and missed opportunities for antibiotic prophylaxis. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 19, n. 1, p. 98–99, 2015.

FASSINA, J. R.; PIMENTA-RODRIGUES, M. V. Aspectos Laboratoriais da Identificação de Streptococcus agalactiae em Gestantes: Uma Mini-Revisão. **Interbio**, v. 7, p. 55–60, 2013.

FIGUEIREDO, A.; BROUWER, M.; VAN DE BEEK, D. Acute Community-Acquired Bacterial Meningitis. **Neurol Clin**, 2018.

FILHO, D.; TIBIRIÇÁ, S.; DINIZ, C. Doença Perinatal associada aos estreptococos do Grupo B: aspectos clínico-microbiológicos e prevenção. **HU Revista**, v. 34, n. 2, p. 127–134, 2008.

FIOLO, K. et al. Infection rate and *Streptococcus agalactiae* serotypes in samples of infected neonates in the city of Campinas (São Paulo), Brazil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 12, p. 544–549, 2012.

HAUSSEN, D. C. et al. MENINGITE NEONATAL. Aspectos associados. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 63, p. 1–24, 2005.

HEATH, P. T. Status of vaccine research and development of vaccines for GBS. **Vaccine**, v. 34, 2016.

HEATH, P. T.; YUSOFF, N. K. N.; BAKER, C. J. Neonatal meningitis. **Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition**, v. 88, n. 3, p. 173F–178, 1 maio 2003.

IROH TAM, P. Y.; DELAIR, S. F.; OBARO, S. K. Neonatal group B streptococcus disease in developing countries: Are we ready to deploy a vaccine? **Expert Review of Vaccines**, v. 14, n. 11, p. 1401–1403, 2015.

JORGE, J. T. et al. MANUAL DE CONSULTA RÁPIDA PARA OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE Pré-natal e puerpério. p. 123, 2017.

KRISTEVA, M.; TILLMAN, C.; GOORDEEN, A. Immunization Against Group B Streptococci vs. Intrapartum Antibiotic Prophylaxis in Peripartum Pregnant Women and their Neonates: A Review. **Cureus**, v. 9, n. 10, 2017.

LANCEFIELD, R. C. A Serological Differentiation of Human and Other Groups of Hemolytic Streptococci. **Journal of Experimental Medicine**, v. 57, p. 571–595, 1933.

LANCEFIELD, R. C. A Serological Differentiation of Specific Types of Bovine Hemolytic Streptococci (Group B). **Journal of Experimental Medicine**, v. 59, n. 4, p. 441–458, 1934.

LAWN, J. E. et al. Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children: Why, What, and How to Undertake Estimates? **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. Suppl 2, p. S89–S99, 2017.

LENTINI, G. et al. The plasminogen binding protein PbsP is required for brain invasion by hypervirulent CC17 Group B streptococci. **Scientific reports**, v. 8, n. 1, p. 14322, 2018.

LI, S. et al. Molecular characteristics of *Streptococcus agalactiae* in a mother-baby prospective cohort study: Implication for vaccine development and insights into vertical transmission. **Vaccine**, v. 36, n. 15, p. 1941–1948, 2018.

LPSN. **List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature**. Disponível em: <<http://www.bacterio.net/streptococcus.html>>. Acesso em: 15 dez. 2018.

LUO, S. et al. Quantitative assessment of the blood-brain barrier opening caused by *Streptococcus agalactiae* hyaluronidase in a BALB/c mouse model. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017.

MADHI, S. A.; DANGOR, Z. Prospects for preventing infant invasive GBS disease through maternal vaccination. **Vaccine**, v. 35, n. 35, p. 4457–4460, 2017.

MADRID, L. et al. Infant Group B Streptococcal Disease Incidence and Serotypes Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. Suppl 2, p. S160–S172, 2017.

MAISEY, H. C.; DORAN, K. S.; NIZET, V. Recent advances in understanding the molecular basis of group B *Streptococcus* virulence. **Expert Rev Mol Med**, v. 10, p. 1–18, 2008.

MELIN, P.; EFSTRATIOU, A. Group B streptococcal epidemiology and vaccine needs in developed countries. **Vaccine**, v. 31, n. S4, p. D31–D42, 2013.

MIRÓ, E. et al. *Streptococcus agalactiae* altamente resistente a fluoroquinolonas. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 24, n. 9, p. 562–563, 2006.

MIURA, E.; MARTIN, M. C. Group B streptococcal neonatal infections in Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 5, p. 243–246, 2001.

NICOLINI, G. et al. Group B streptococcus late-onset disease, contaminated breast milk and mothers persistently GBS negative: Report of 3 cases. **BMC Pediatrics**, v. 18, n. 1, p. 1–4, 2018.

OHRI, M. et al. A cytosol derived factor of Group B streptococcus prevent its invasion into human epithelial cells. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 34, n. 3, p. 1–14, 2018.

OORDT-SPEETS, A. M. et al. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, v. 13, n. 6, p. 1–16, 2018.

PATTERSON, H. et al. Adult zebrafish model of bacterial meningitis in *Streptococcus agalactiae* infection. **Developmental and Comparative Immunology**, v. 38, n. 3, p. 447–455, 2012.

POGERE, A. et al. Prevalência da colonização pelo estreptococo do grupo B em gestantes atendidas em ambulatório de pré-natal. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v. 27, n. 48, p. 174–180, 2005.

PREFEITURA DO MUNICÍPIO DE SÃO PAULO; SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE. **Nota Técnica: Prevenção da infecção neonatal pelo *Streptococcus agalactiae* (Estreptococo Grupo B ou GBS)**. Disponível em: <https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/arquivos/mulher/Prot_estreptococo_B.pdf>. Acesso em: 16 dez. 2018.

ROLOFF, K.; STEPANYAN, G.; VALENZUELA, G. Prevalence of oropharyngeal group B *Streptococcus* colonization in mothers, family, and health care providers. **PLoS ONE**, p. 1–8, 2018.

ROSINI, R.; MARGARIT, I. Biofilm formation by *Streptococcus agalactiae*: influence of environmental conditions and implicated virulence factors. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 5, n. February, p. 2013–2016, 2015.

RUSSELL, N. J. et al. Maternal Colonization with Group B *Streptococcus* and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. Suppl 2, p. S100–S111, 2017.

SÃO PAULO, S. DA S. Atenção à Gestante e à Puérpera no SUS – SP: Manual Técnico do Pré-natal e Puerpério. **Secretaria da Saúde. São Paulo. Coordenadoria de Planejamento em Saúde. Assessoria Técnica em Saúde da Mulher.**, p. 234, 2010.

SEALE, A. C. et al. Estimates of the Burden of Group B *Streptococcal* Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. **Clinical Infectious Diseases**, v. 65, n. Suppl 2, p. S200–S219, 2017.

SEARNS, J. et al. A 4-Year-Old Boy With an Unusual Bacterial Meningitis Infection. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 1, p. 14–15, 2018.

SPELLERBERG, B.; BRANDT, C. **Manual of Clinical Microbiology, 11th Edition**. 11. ed. [s.l.] American Society of Microbiology, 2015.

TAZI, A. et al. The surface protein HvgA mediates group B *streptococcus* hypervirulence and meningeal tropism in neonates. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 207, n. 11, p. 2313–2322, 2010.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **MICROBIOLOGIA**. 5. ed. [s.l.] Atheneu, 2008.

VACIOTO, E. et al. A survey of the incidence of neonatal sepsis by group B Streptococcus during a decade in a Brazilian maternity hospital. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 55–62, 2002.

VAN SORGE, N. M.; DORAN, K. S. Defense at the border: the blood–brain barrier versus bacterial foreigners. **Future Microbiol.**, v. 7, n. 3, p. 383–394, 2012.

VERANI, J. R.; MCGEE, L.; SCHRAG, S. J. Morbidity and Mortality Weekly Report Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 59, n. RR-10, p. 1–31, 2010.

VORNHAGEN, J.; ADAMS WALDORF, K. M.; RAJAGOPAL, L. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Virulence Factors, Immunity, and Prevention Strategies. **Trends in Microbiology**, v. 25, n. 11, p. 919–931, 2017.

WESTON, T. A. **ROLE OF ASTROCYTES DURING BACTERIAL CENTRAL NERVOUS**. [s.l: s.n.].

ZARDETO, G.; GUILLEN, F.; CAMACHO, D. Pesquisa de Streptococcus agalactiae em gestantes como rotina laboratorial de exames pré-natais. **Revista Uningá**, v. 42, p. 77–84, 2014.

ZIMMERMANN, P.; GWEE, A.; CURTIS, N. The controversial role of breast milk in GBS late-onset disease. **Journal of Infection**, v. 74, p. S34–S40, 2017.