

Estreptococo β Hemolítico do Grupo B

Protocolo de Rastreio e Prevenção de Doença Perinatal

Alexandra Almeida, João Agro, Lourdes Ferreira

Introdução

O *Streptococcus* β hemolítico do grupo B (SGB) é um diplococo gram positivo encapsulado que foi isolado pela primeira vez em 1887 e descrito como *Streptococcus agalactiae*.

Desde os anos 70 é considerado o agente mais frequente de infecção bacteriana perinatal nos países desenvolvidos, sendo também o agente mais frequentemente encontrado nas infecções neonatais precoces no nosso país.

Na grávida pode provocar infecção do trato urinário (ITU), amnionite, endometrite e bacteriemia. No recém-nascido (RN) pode ser responsável por infecção sistémica ou focalizada, infecção esta que em 75% dos casos é precoce (manifestando-se na primeira semana de vida, geralmente antes das 72 horas) mas que pode ser tardia (entre a primeira e a quarta semanas de vida) ou muito tardia (entre o primeiro e o sexto mês de vida). Após os 30 dias de vida, na criança, no homem adulto e na mulher não grávida, a infecção por SGB, embora rara pode existir e está geralmente associada a estados de imunodeficiência.

A infecção neonatal precoce por SGB é a única que pode ser prevenida intervindo durante a gravidez, e é sobre ela que versa este tema.

Epidemiologia

O tubo digestivo humano é o reservatório natural do SGB, sendo este local a fonte da colonização vaginal na mulher.

10 a 30% das mulheres adultas são portadoras de SGB e 20% (4 - 40%) das grávidas estão colonizadas por este agente (USA). Esta colonização pode ser transitória, crónica ou intermitente. Grávidas colonizadas no 2º trimestre podem ter culturas negativas na altura do parto (30%), e grávidas com culturas negativas no 2º trimestre podem estar colonizadas na altura do parto (8%).

A colonização materna intraparto é o maior factor de risco para doença neonatal precoce. A transmissão vertical mãe-filho, principal responsável por esta forma de doença, ocorre fundamentalmente após o início do trabalho de parto ou da rotura de membranas, sendo o RN infectado "in útero" ou durante a passagem pelo canal de parto.

50% (40 - 70%) dos RN de mães colonizadas por SGB, estão colonizados por este mesmo agente e 0.5

a 2% dos RN filhos de mães colonizadas desenvolvem infecção precoce. A taxa de infecção precoce nos USA, até início dos anos 90 (pré-profilaxia) era de 2-3/1000 nados vivos. Os dados preliminares do estudo feito pela Unidade de Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria, cujo registo se iniciou em 2001, apontam uma incidência em Portugal de 0.6/1000 nados vivos (estimativa eventualmente por defeito).

Se bem que na maioria dos RN com doença precoce por SGB não se consiga identificar qualquer factor de risco associado, a probabilidade do RN a contrair aumenta se o parto se dá antes das 37 semanas de gestação, na presença de corioamnionite materna (considerado o factor de risco mais importante), na rotura prolongada de membranas (≥ 18 horas), na presença de infecção urinária materna por SGB em qualquer altura da gravidez, se houve RN anterior com doença neonatal precoce, em idade materna inferior a 20 anos, na presença de inóculo vaginal elevado, na raça negra e na deficiência de anticorpos maternos específicos.

Clínica, morbidade e mortalidade no RN

O espectro da infecção precoce vai desde a bacteriemia assintomática ao choque séptico. Manifesta-se habitualmente nas primeiras 24 horas de vida como septicemia (25 a 40% dos casos), pneumonia (35 a 55% dos casos) ou meningite (5 a 10% dos casos).

A taxa de mortalidade varia entre 4 a 6% no RN de termo, sendo mais elevada nos prematuros: 10% entre as 34 e as 36 semanas de gestação e 30% abaixo das 33 semanas. O choque séptico e a grande prematuridade são os factores que mais influenciam a morbidade a longo prazo, podendo surgir leucomalácia periventricular como sequela de choque séptico sem meningite. A cegueira cortical, espasticidade e atraso mental grave surgem como sequelas em 12 a 30% dos sobreviventes de meningite. Outras complicações incluem surdez, deficiências motoras e atrasos de desenvolvimento.

Diagnóstico laboratorial no RN:

Para o diagnóstico preciso de infecção neonatal por SGB é necessário isolar-se a bactéria no sangue, líquido cefalorraquidiano, aspirado traqueal ou local de supuração (osso, líquido articular ou pleural). A hemocultura faz parte de um rastreio séptico completo e a punção lombar, com exame e cultura de líquor, deve realizar-se nos RN doentes com suspeita de sépsis ou

meningite (esta última está presente em 15% de RN com infecção por SGB e hemocultura negativa).

O número de leucócitos séricos pode ser normal durante a fase inicial da doença, alterando-se geralmente após as 8 a 24 horas de vida: quer a leucocitose quer a leucopenia podem ser sinais de infecção. Os valores dos neutrófilos são mais úteis do que o número absoluto de glóbulos brancos: uma relação neutrófilos imaturos / neutrófilos totais superior a 0.2 ou um valor absoluto de neutrófilos inferior a $1.75 \times 10^9 / l$ são indicadores a favor de infecção.

A proteína C reactiva (PCR) geralmente eleva-se na presença de infecção (> 1 mg/dl) assim como a IL-6. O uso de ambos os marcadores é mais sensível para o diagnóstico de infecção do que o uso de apenas um deles. Valores seriados negativos de PCR são úteis na exclusão de infecção, indicando, devido ao seu elevado valor preditivo negativo, aqueles RN que não estão infectados.

Os antigénios capsulares para o SGB têm um valor relativo: se positivos no líquido cefalorraquidiano são altamente sensíveis e específicos de infecção; se positivos na urina, há o risco de se tratar de um falso positivo por colonização da pele do RN ou por ingestão de líquido amniótico contaminado e eliminação na urina, em RN colonizado. A colheita de urina deverá ser asséptica, podendo a sua positividade ser tida em conta nos RN doentes, cuja hemocultura negativa seja atribuída a terapia antibiótica materna peri-parto. A percentagem de falsos positivos diminui se a antigenúria na urina se mantém positiva após as 24 horas de vida.

A radiografia do tórax é compatível com pneumonia em cerca de um terço das infecções por SGB.

Outros exames podem ser necessários para monitorizar complicações da doença, tais como coagulação intravascular disseminada, acidose, alteração nas trocas gasosas, lesão hepática etc.

Tratamento do RN

O SGB é universalmente sensível à penicilina e à ampicilina. Na suspeita de infecção neonatal precoce deve ser iniciada terapêutica empírica com ampicilina e gentamicina, nas doses habituais.

Depois dos exames bacteriológicos confirmarem a infecção por SGB e, em caso de meningite, estar assegurada a esterilização do líquido com pelo menos 48 a 72 horas de antibioterapia dupla (repetir punção lombar), é lícito suspender o aminoglicosídeo e manter apenas ampicilina ou penicilina G.

Na bacteriemia não complicada ou pneumonia o tratamento dever-se-á manter por 10 dias (ampicilina: 150 a 200 mg/kg/dia ou penicilina G: 200000 U/kg/dia). Nos casos de meningite o tratamento deve ser mantido durante 14 dias e as doses de antibiótico aumentadas (RN \leq 7 dias ampicilina: 200 a 300 mg/kg/dia EV de 8-8 horas ou penicilina: 250000 a 450000 U/kg/dia EV de 8-8 horas; RN \geq 7 dias ampicilina: 300 mg/kg/dia EV de 4-4 ou de 6-6 horas ou penicilina: 450000 a 500000 U/kg/dia EV de 4-4 ou de 6-6 horas). Quando se detectam complicações do sistema nervoso central (abscessos/ventriculite) podem ser necessários 21 a 28 dias de

terapêutica. O tratamento antibiótico deve prolongar-se por 4 a 6 semanas na presença de osteomielite (penicilina G: 200000U/kg/dia) ou de endocardite (penicilina G: 400000U/kg/dia).

Simultaneamente com a antibioterapia será necessário manter tratamento de suporte para as complicações que possam surgir tais como hipoxia, choque, convulsões, coagulação intravascular disseminada, secreção inapropriada de hormona anti-diurética, etc.

Uma vez que o risco de infecção concomitante em gémeos é grande, é fundamental manter vigilância clínica e analítica apertada dos irmãos do caso primário, devendo iniciar-se antibióticos à mínima suspeita.

Prevenção da doença peri-natal por SGB

Nos anos 80, vários estudos clínicos demonstraram que a administração de antibióticos durante o trabalho de parto a grávidas com risco de transmitirem SGB aos seus RN poderia prevenir o desenvolvimento de doença neonatal precoce em mais de 50% dos casos, não modificando no entanto o curso da doença tardia ou muito tardia. Desde então têm sido tentados vários planos de actuação.

Durante os anos 90 implementaram-se duas estratégias distintas: 1) Profilaxia antibiótica a grávidas com factores de risco, sem rastreio prévio sistemático ou 2) Rastreio sistemático de portadoras assintomáticas da bactéria e profilaxia antibiótica a grávidas com rastreio positivo. A administração de antibióticos indiscriminadamente a todas as grávidas não se justifica, uma vez que os benefícios não ultrapassam os riscos e os custos associados.

Em 2000 – 2001 foram revistos e comparados os estudos realizados na década de 90.

Em 2002 foi publicado pelo “Centers for Disease Control and Prevention” (USA) o protocolo que reúne actualmente mais consenso e que preconiza a profilaxia antibiótica a grávidas portadoras de SGB detectadas por rastreio cultural sistemático ou na presença de factores de risco em grávidas não rastreadas. Deste modo conseguir-se-á uma eficácia na prevenção de doença neonatal precoce por SGB de cerca de 90%.

O rastreio com cultura de zaragatoa vaginal e rectal entre as 35 e as 37 semanas de gestação pode detectar as grávidas que têm maior probabilidade de colonização por SGB na altura do parto, ou seja, com maior risco de transmissão vertical (valor preditivo negativo de 97%, valor preditivo positivo de 89%). A colonização da grávida no início da gestação não tem valor preditivo na infecção neonatal.

Consideram-se então factores de risco para infecção neonatal precoce por SGB as seguintes situações:

- Colonização materna por SGB detectada entre as 35 e 37 semanas de gestação.
- ITU por SGB, em qualquer altura da gestação.
- Gravidez anterior com infecção neonatal precoce por SGB.
- Prematuridade: IG <37 semanas.
- Rotura de membranas igual ou superior a 18 horas.
- Infecção intra-amniótica (corioamnionite).

Estreptococo β hemolítico do grupo B

- Febre materna igual ou superior a 38° C.

A colonização por SGB em gestação anterior não é factor de risco em gestações subsequentes, desde que não tenha havido infecção neonatal por este agente. É necessário efectuar avaliação em cada gestação.

O uso de antibióticos para tratamento de colonização por SGB durante a gravidez não elimina o estado de portadora, nem previne a infecção neonatal, não devendo por isso ser realizado.

O antibiótico de eleição para a profilaxia intra-parto é a penicilina, preferindo-se esta à ampicilina por ter espectro de acção mais estreito, sendo menos provável que seleccione microorganismos resistentes. Na literatura não há descritas resistências do SGB à penicilina, ampicilina e cefazolina. A eficácia da profilaxia intra-parto com estes fármacos está provada por inúmeros estudos e é universalmente aceite.

O SGB tem uma taxa de resistência à clindamicina de 3-15% e à eritromicina de 7-25% (frequentemente há resistência simultânea à eritromicina e clindamicina). Não existem estudos em grande escala que comprovem o grau de eficácia da eritromicina e clindamicina na prevenção da doença neonatal precoce. É admissível

o seu uso em grávidas alérgicas à penicilina após se comprovar sensibilidade do SGB a estes antibióticos. Outro fármaco usado em grávidas com alto risco de anafilaxia à penicilina é a vancomicina.

A via intra-venosa é a única admitida para a administração dos fármacos, pois permite concentrações intra-amnióticas de antibiótico mais elevadas (válido para todos os antibióticos).

A profilaxia antibiótica intra-parto é tanto mais eficaz quanto mais próxima do início do trabalho de parto for a primeira administração de antibiótico: quando o nascimento se dá 1 hora após o início de antibioterapia materna, a taxa de colonização do RN é de 46% (semelhante à da ausência de tratamento materno). Se o intervalo é de 2 a 4 horas a taxa de colonização do RN desce para 2.9%. Quando os antibióticos são iniciados para além das 4 horas antes do nascimento, apenas 1.2% dos RN ficarão colonizados (dados válidos apenas para a profilaxia intra-parto com penicilina, ampicilina ou cefazolina; não há dados disponíveis para os outros antibióticos). Sendo assim considera-se eficaz uma profilaxia que se tenha iniciado pelo menos 4 horas antes do nascimento, com pelo menos 2 tomas de antibiótico antes do parto.

PROTOCOLO

Actuação pre-natal:

1. Rastreio sistemático de todas as grávidas para pesquisa de SGB entre as 35 e 37 semanas de gestação, com a realização de culturas de exsudado vaginal e rectal.
2. Grávida com diagnóstico de ITU por SGB em qualquer altura da gravidez (sinónimo de grande quantidade de inoculo materno):
 - ✓ Deverá ser tratada adequadamente da ITU na altura do diagnóstico.
 - ✓ Não necessita de fazer rastreio entre as 35 e as 37 semanas: é obrigatória a realização de profilaxia durante o trabalho de parto, seja qual for o seu estado de portadora.
3. Grávida com gestação anterior com infecção neonatal por SGB:
 - ✓ Não necessita de ser rastreada entre as 35 e as 37 semanas: é indicação para profilaxia nas gestações subsequentes, seja qual for o seu estado de portadora.
4. Grávida portadora de SGB às 35 – 37 semanas:
 - ✓ Iniciar profilaxia antibiótica logo que se desencadeie o trabalho de parto ou quando da rotura de membranas.
5. Grávida que não fez rastreio de SGB às 35 – 37 semanas ou com resultado desconhecido:
 - ✓ iniciar profilaxia antibiótica se está presente algum dos seguintes factores de risco:
 - ❖ Gestação < 37 semanas.
 - ❖ RBA ≥ 18 horas.
 - ❖ Temperatura ≥ 38° C.
6. Grávida portadora de SGB ou sem rastreio efectuado, com corioamnionite suspeita ou confirmada:
 - ✓ Iniciar tratamento antibiótico mais amplo: ampicilina nas doses e intervalos recomendados neste protocolo, associada à gentamicina.
7. Grávida com rastreio negativo para SGB às 35 – 37 semanas:
 - ✓ Não é necessário profilaxia específica para SGB, mesmo que esteja presente algum dos factores de risco (pode ser instituída antibioterapia dirigida a outros agentes infecciosos se presentes factores de risco que o justifiquem).
8. Grávida colonizada por SGB com cesariana programada, realizada antes do início do trabalho de parto e sem RBA:
 - ✓ Não necessita de profilaxia antibiótica: o risco para doença neonatal precoce é muito baixo.
 - ✓ Optando-se por profilaxia, a administração do antibiótico deve ser na altura da incisão e não 4 horas antes do nascimento.
9. Considera-se profilaxia eficaz para o RN se a mãe tomou 2 ou mais doses de ampicilina ou gentamicina ou pelo menos 1 dose de cefazolina, desde que iniciadas 4 ou mais horas antes do nascimento.

Optimização das culturas do rastreio na grávida:

1. Colheita de exsudado vaginal e rectal para cultura do SGB:
 - ❖ Zaragatoa do intróito vaginal e ano-rectal, através do esfíncter anal. A pesquisa de SGB nos dois locais (intróito vaginal e região ano-rectal) eleva em 25% o sucesso do isolamento.
 - ❖ É admissível o uso de uma zaragatoa para cada local, contudo ambas podem ser colocadas no mesmo meio de transporte e de cultura.
 - ❖ Zaragatoas do colo e fundos de saco vaginal não são adequadas, assim como não é correcto o uso de espéculo.
2. Processamento laboratorial correcto das amostras:
 - ❖ É mandatário o uso de meios de cultura selectivos para o SGB (ex: caldo Todd-Hewitt com antibióticos adicionados – ácido nalidíxico + gentamicina ou ácido nalidíxico + colistina – que inibem o crescimento de outros microorganismos para além do SGB). A taxa de isolamento de SGB sobe 50% com o uso de meios selectivos.
3. Realização de antibiograma:
 - ❖ Só é necessária no caso de isolamento de SGB em grávidas alérgicas à penicilina.
 - ❖ A alergia à penicilina deve constar na informação do pedido enviado ao laboratório.
4. Comunicação dos resultados positivos:
 - ❖ O laboratório deve comunicar os resultados positivos ao clínico responsável.
 - ❖ A informação deve constar em sítio bem visível quer no processo clínico quer no boletim de saúde da grávida.
 - ❖ Se a vigilância da gravidez e o parto se fazem na mesma instituição, deverá haver uma listagem actualizada dos casos positivos no bloco de partos.
 - ❖ As grávidas positivas devem ser informadas deste facto, de modo a alertarem o clínico quando da admissão hospitalar para o parto.

Antibióticos usados intra-parto:

A profilaxia antibiótica intra-parto deverá ser realizada da seguinte forma:

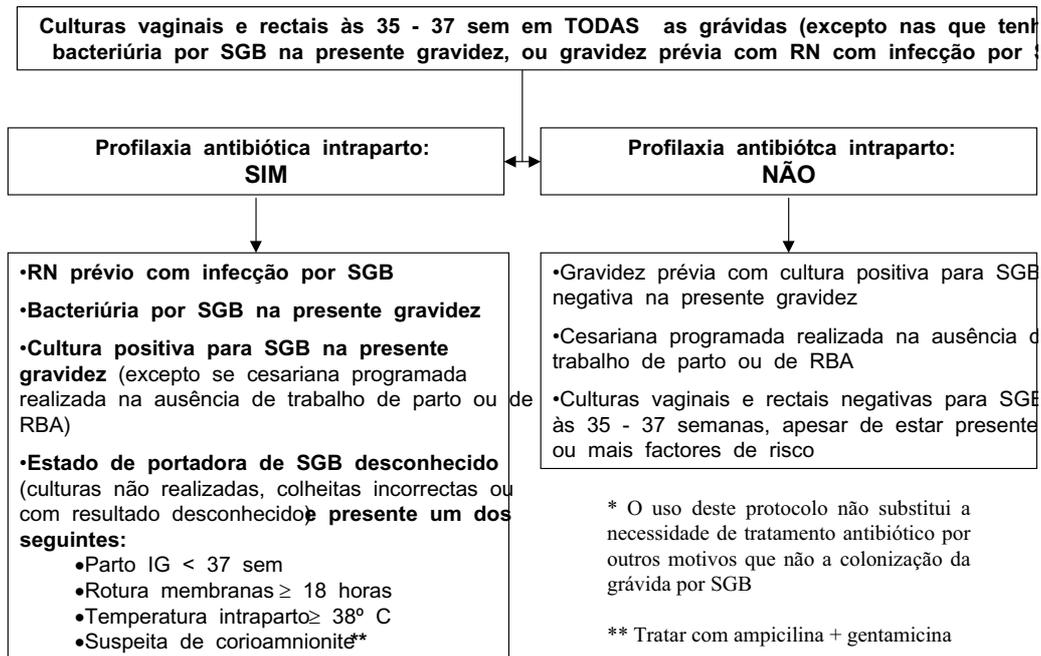
1. **Grávidas sem história de alergia à penicilina:**
 - ❖ **1ª escolha:** Penicilina G: dose inicial: 5 milhões unidades IV, seguida de 2.5 milhões unidades IV de 4-4 horas até ao nascimento.
 - ❖ **2ª escolha:** Ampicilina: dose inicial: 2 g IV, seguida de 1 g IV de 4-4 horas até ao nascimento (considerada 1ª escolha em associação a gentamicina no caso de suspeita de corioamnionite).
2. Grávidas alérgicas à penicilina (fazer antibiograma previamente):
 - ❖ Eritromicina: 500 mg IV de 6-6 horas até ao nascimento ou Clindamicina: 900 mg IV de 8-8 horas até ao nascimento.
 - ❖ Se o SGB é resistente à clindamicina e eritromicina e não há história de anafilaxia com penicilina: Cefazolina: dose inicial: 2 g IV, seguida de 1 g IV de 8-8 horas até ao nascimento; se há risco de anafilaxia: Vancomicina 1 g IV de 12-12 horas até ao nascimento.

Como actuar na ameaça de parto prematuro (APPT):

1. O parto antes das 37 semanas é por si só um factor de risco de infecção precoce por SGB.
2. Na admissão hospitalar da grávida em início de trabalho de parto pretermo:
 - ❖ Fazer colheita para pesquisa de SGB.
 - ❖ Iniciar profilaxia antibiótica se o risco do parto se desencadear for grande.
 - ❖ Manter o antibiótico até se conhecer o resultado das culturas.
3. Não deve ser iniciada profilaxia se:
 - ❖ Houver forte probabilidade de parar o trabalho de parto.

Estreptococo β hemolítico do grupo B

Indicação de profilaxia antibiótica intraparto para prevenção de doença perinatal por SGB*

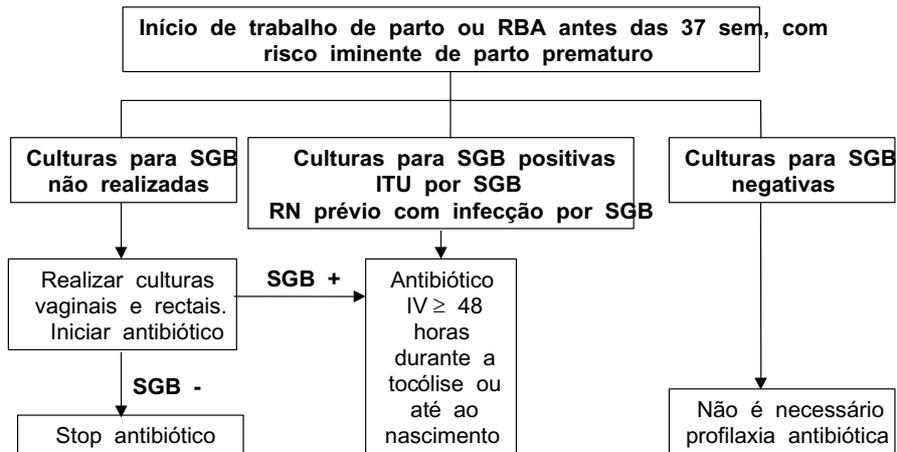


- ❖ Culturas realizadas previamente sem isolamento de SGB.
4. Duração da profilaxia na APPT:
 - ❖ Não está estabelecida com certeza.
 - ❖ Deverá ser mantida até ao nascimento, se não se conseguiu inibir o trabalho de parto e a grávida for portadora de SGB ou se é desconhecido o seu estado de portadora.
 - ❖ Deverá ser avaliada caso a caso ou segundo o protocolo do serviço, caso a APPT se mantenha eminente para além das 48 horas de tocólise.
 5. Se forem feitas colheitas para pesquisa de SGB por APPT antes das 35-37 semanas de gravidez, devem ser novamente repetidas nesta data.
 6. Se o trabalho de parto foi inibido com sucesso e a gravidez levada a termo:
 - ❖ Fazer novamente profilaxia antibiótica intra-parto, caso as culturas sejam positivas às 35-37 semanas.

Actuação no RN filho de mãe portadora de SGB:

1. RN com idade gestacional igual ou superior a 35 semanas, com profilaxia materna adequada (2 ou mais doses de antibiótico – penicilina, ampicilina, ou cefazolina - nas doses preconizadas):
 - ❖ É pouco provável que surjam sinais de infecção.
 - ❖ Manter o período de observação habitual após o nascimento.
 - ❖ Não é necessário fazer estudos analíticos, se o RN se mantém assintomático.
 - ❖ Alta com segurança ao fim de 48 horas sem intercorrências.
2. Profilaxia materna inadequada:
 - ❖ Observação atenta com alerta para sinais de infecção.
 - ❖ Realizar hemograma com contagem diferencial de neutrófilos e proteína C reactiva cerca das 8 horas de vida, ou mais cedo se a clínica o justificar.
 - ❖ Se tudo continuar bem, um período de observação de 48 horas será suficiente (uma vez que o uso de profilaxia antibiótica intra-parto não atrasa o início da doença neonatal precoce se esta se vier a manifestar). Em caso de dúvida pode ser necessária repetição analítica nas 24 horas seguintes.
 - ❖ Se surgirem sinais clínicos ou analíticos de infecção, é obrigatório realizar rastreio séptico completo (ver “Diagnóstico laboratorial no RN”) e iniciar tratamento antibiótico (ver “Tratamento do RN”).
3. Corioamnionite materna, mesmo com tratamento antibiótico intra-parto correcto:
 - ❖ RN deverá sempre colher rastreio séptico completo e iniciar ampicilina e gentamicina. Se o RN se mantém assintomático e se os exames analíticos se mantêm sem alterações, os antibióticos poderão ser suspensos após conhecimento da negatividade da hemocultura.
4. RN com sépsis grave ou meningite:
 - ❖ Realizar ecografia transfontanelar.
 - ❖ Seguimento em consulta de desenvolvimento.
5. Se houve doença neonatal por SGB, o pediatra deve informar por escrito o clínico responsável pela mãe do RN em causa, de modo que esta seja incluída no protocolo de profilaxia antibiótica intra-parto, em gravidezes futuras.
6. Nota importante: a profilaxia correcta intra-parto para o SGB, não é eficaz na prevenção de infecções por outros agentes, mantendo-se necessário o período de observação habitual do RN em meio hospitalar.

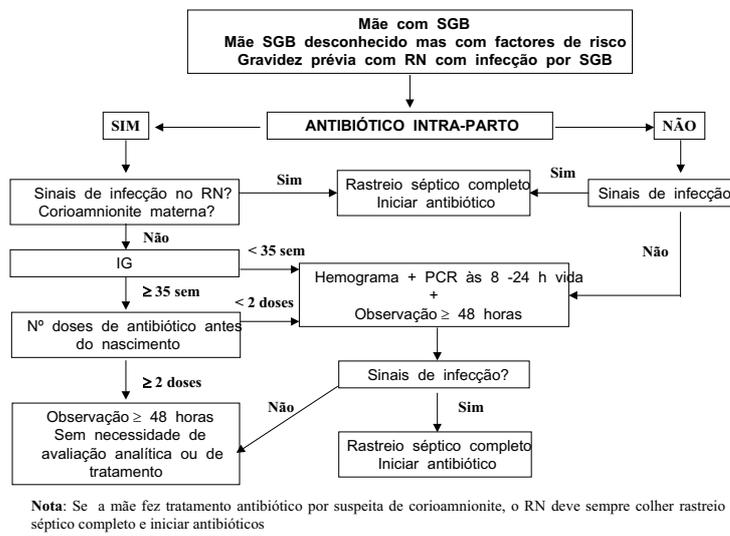
Protocolo de rastreio de SGB: actuação na APPT *



Nota: Se o trabalho de parto Pretermofor eficazmente parado e a gestação chegar a termo, é necessário repetir as culturas vaginais e rectais às 35 - 37 semanas, mesmo que anteriormente tenham sido negativas

* O uso deste protocolo não substitui a necessidade de tratamento antibiótico por outros motivos que não a colonização da grávida por SGB

Protocolo de rastreio de SGB: actuação no recém-nascido



Nota: Se a mãe fez tratamento antibiótico por suspeita de corioamnionite, o RN deve sempre colher rastreio séptico completo e iniciar antibióticos

Bibliografia

1 - Ascher D, Wilson S, Mendiola J, Fischer G. Group B Streptococcal Latex Agglutination Testing in Neonates. *J Pediatr* 1991; 119: 458-61
 2 - Benitz W, Gould J, Druzin M. Antimicrobial Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Sepsis: Estimates of Risk Reduction Based on a Critical Literature Review. *Pediatrics* 1999; 103: e78.
 3 - Coco A. Comparison of Two Prevention Strategies for Neonatal Group B Streptococcal Disease. *JABFP* 2002; 15: 272-6
 4 - Gotoff S. Group B Streptococcal Infections. *Pediatr Rev* 2002; 23: 381-6. Disponível em <http://pedsinreview.aapjournals.org/cgi/>

content/full/23/11/381
 5 - Isaacs D, Moxon E. *Handbook of Neonatal Infections. A Practical Guide*. 1st ed. 1999 W. B. Saunders.
 6 - Jolivet RR, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Early-onset neonatal group B streptococcal infection: 2002 guidelines for prevention. *J Midwifery Womens Health* 2002; 47(6):435-46.
 7 - Kantro W, Baker C. New Recommendations For Prevention of Early-onset Group B Streptococcal Disease In Newborns. *Pediatr Rev* 2003; 24: 2210-21. Disponível em <http://pedsinreview>

Estreptococo β hemolític do grupo B

aapplications.org/cgi/content/full/24/7/219

8 - Oddie S, Embleton N. Risk Factors for Early-onset Neonatal group B Streptococcal Sepsis: Case-control Study. *BMJ* 2002; 325:308

10 - Red Book® Online: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. 2003 (1): 584. Disponível em <http://aapredbook.aapplications.org/cgi/content/full/2003/1/3.121>

11- Remington J, Klein J. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 4th ed. 1995 W. B. Saunders

12- Sagrera X, Raspall F, Sala P, Sierra M, Castillón C, Demestre X, et al. Avaluació del Grau d'Eficàcia d'un Protocol de Prevenció de la Sèpsia Neonatal Precoç per Estreptococ β -Hemolític del Grup B. *Pediatría Catalana* 2001; 61:17-21

13 - Sanchez P, Siegel J, Cushion N, Threlkeld N. Significance of a Positive Urine Group B Streptococcal Latex Agglutination Test in Neonates. *J Pediatr* 1990; 116: 601-6

14 - Schrag S, Zywicki S, Farley M, Reingold A, Harrison L, Lefkowitz L, et al. Group B Streptococcal Disease in the Era of

Intrapartum Antibiotic Prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342: 15-20.

15 - Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002; 55(RR11): 1-22. Disponível em <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5111a1.htm>

16 - Schrag S, Zell E, Lynfield R, Roome A, Arnold K, Craig A, et al. A Population-Based Comparison of Strategies to Prevent Early-onset Group B Streptococcal Disease In Neonates. *N Engl J Med* 2002; 347: 233-9

17 - Tumbaga F, Philip A. Perinatal Group B Streptococcal Infections: Past, Present, and Future. *NeoReviews* 2003; 4: e65-72. Disponível em <http://neoreviews.aapplications.org/cgi/content/full/4/3/e65>

18 - Velaphi S, Siegel J, Weldel G, Cushion N, Eid W, Sanchez P. Early-onset Group B Streptococcal Infection After a Combined Maternal and Neonatal Group B Streptococcal Chemoprophylaxis Strategy. *Pediatrics* 2003; 111: 541-7