

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA
EVANDRO CHAGAS
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MARIA ISABEL FRAGOSO DA SILVEIRA GOUVÊA

***STREPTOCOCCUS* DO GRUPO B: ACURÁCIA DA
METODOLOGIA XPERT GBS PARA O DIAGNÓSTICO
DA COLONIZAÇÃO MATERNA E ESTUDO DA
PREVALÊNCIA DE RECOLONIZAÇÃO EM UMA
COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV**

Rio de Janeiro

2016

TESE DPCDI -INI M.I.F.S.GOUVÊA 2016

**STREPTOCOCCUS DO GRUPO B: ACURÁCIA DA
METODOLOGIA XPERT GBS PARA O DIAGNÓSTICO
DA COLONIZAÇÃO MATERNA E ESTUDO DA
PREVALÊNCIA DE RECOLONIZAÇÃO EM UMA
COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV**

MARIA ISABEL FRAGOSO DA SILVEIRA GOUVÊA

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil

Rio de Janeiro

2016

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca de Ciências Biomédicas/ ICICT / FIOCRUZ - RJ

G719 Gouvêa, Maria Isabel Fragoso da Silveira

Streptococcus do grupo B: acurácia da metodologia XPERT GBS para o diagnóstico da colonização materna e estudo da prevalência de recolonização em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV / Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa. – Rio de Janeiro, 2016.
xviii, 132 f. : il. ; 30 cm.

Tese (Doutorado) – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Pós-Graduação em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas, 2016.

Bibliografia: f. 65-70

1. *Streptococcus* do Grupo B (EGB). 2. Gestantes. 3. Infecções por HIV. 4. Testes diagnósticos. 5. Acurácia. 6. Prevalência. 7. Recorrência. I. Título.

CDD 579. 355

MARIA ISABEL FRAGOSO DA SILVEIRA GOUVÊA

***STREPTOCOCCUS* DO GRUPO B: ACURÁCIA
DA METODOLOGIA XPERT GBS PARA O
DIAGNÓSTICO DA COLONIZAÇÃO MATERNA E
ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE RECOLONIZAÇÃO
EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS
PELO HIV**

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas para obtenção do grau de Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas.

Orientador: Prof. Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil

Aprovada em: ___/___/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Doutora Patricia Brasil (Presidente e Revisora)
Prof^a. Doutora em Ciências da Saúde
Pesquisadora do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
FIOCRUZ

Prof. Doutor Sérgio Eduardo Longo Fracalanza
Prof. Doutor em Microbiologia
Professor Titular e Pesquisador do Departamento de Microbiologia Médica
Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Professor
Paulo de Góes da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ

Prof. Doutor Ricardo Pereira Igreja
Prof. Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias
Prof. Adjunto de Doenças Infecciosas e Parasitárias –
Departamento de Medicina Preventiva
Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Prof^a. Doutora Claudia Teresa Vieira de Souza
Prof^a. Doutora em Saúde Pública
Pesquisadora do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas –
FIOCRUZ

Prof. Doutor Ivo Basílio da Costa Júnior
Prof. Doutor em Direito
Professor e Coordenador da Residência Médica do Serviço de Obstetrícia da
Maternidade Escola da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ

Doutor Esaú Custódio João Filho (Suplente)
Prof. Doutor em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas
Pesquisador e Coordenador do Centro de Prevenção da Transmissão Vertical
do HIV do Hospital Federal dos Servidores do Estado - HFSE

Aos meus pais Edmundo e Mabel (*in memoriam*) exemplo maior de dedicação e que me fizeram acreditar que com amor, fé, trabalho e dignidade, a luta sempre vale a pena para o que se quer conquistar. Esta conquista também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao meu esposo Marcelo Barreto Gouvêa, companheiro de todas as horas, pelo incentivo, pelo carinho, pela dedicação e enorme suporte na retaguarda de nossa família para que eu pudesse me dedicar à construção deste trabalho.

Aos meus filhos Bruna e Marcelo, pelo amor, pela paciência, pelo incentivo, e por fazer cada dia da minha vida muito melhor.

Ao Dr. Pedro Emmanuel A. Americano do Brasil pelo incentivo, pela paciência, pela orientação segura e pelas valiosas sugestões no decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sérgio Eduardo Longo Fracalanza, por todos os valiosos ensinamentos passados ao longo do estudo e pelo apoio na realização dos estudos em microbiologia.

Aos queridos amigos Dr. Esaú C. João e Dra. Maria de Lourdes Benamor Teixeira, pela amizade eterna, pelo incentivo, pelo apoio constante, por acreditarem na realização deste projeto e por estarem presentes ao meu lado em todas as etapas de sua elaboração e execução.

À minha Chefe Prof^a. Claudia Teresa Vieira de Souza pela amizade, pelo incentivo e pelo enorme apoio recebido durante a execução desse projeto.

Aos amigos Odílio Lino e Michele Meirelles, pela amizade, pelo carinho e pela paciência comigo em todos os momentos deste trabalho.

À Dr^a. Patricia Brasil, pelo carinho e apoio constante, pela revisão cuidadosa e sugestões oportunas durante a realização desse trabalho.

À minha irmã Dra. Maria de Fátima Pinheiro, colega de profissão, por estar sempre ao meu lado e por seu exemplo de vida como profissional e ser humano.

À Dr^a. Clarisse Bressan, minha sobrinha, afilhada e atual Pesquisadora do INI, pelo incentivo, carinho e por compartilhar sempre comigo o amor incondicional pelas Doenças Infecciosas.

Às minhas sobrinhas Júlia e Sílvia pelo carinho e pela alegria compartilhada no convívio diário.

À Dr^a. Maria José de Souza e Caio Augusto Santos Rodrigues pela realização dos exames bacteriológicos deste projeto.

À Dr^a. Camile Braga e Dra. Patricia Amorim, médicas ginecologistas/obstetras pela dedicação no acompanhamento das gestantes e pela colaboração na coleta do material ginecológico.

À Dr^a. Ana Lúcia Figueiredo pelo acompanhamento dos recém-natos no período de internação hospitalar.

Às Dr^{as}. Maria Letícia Santos Cruz, Christianne Moreira, Fernanda Jundi e Mariza Curdo Saavedra, médicas pediatras do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do Hospital Federal dos Servidores do Estado, pelo acompanhamento ambulatorial das crianças das mães recrutadas no estudo.

À Maria José dos Santos, técnica de laboratório do Hospital Federal dos Servidores do Estado, pela competência e inestimável ajuda no controle dos resultados dos exames das gestantes recrutadas.

À Coordenação de Pós-Graduação e aos professores do Curso de Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas pela oportunidade de crescimento profissional, aos funcionários da Secretaria Acadêmica pelo auxílio, em especial à Priscilla Tavares de Sá pelo apoio e prestimosa ajuda a todos os alunos, e a mim, em todas as etapas deste Projeto.

À equipe da Coordenação Administrativa e Regulatórios do Centro de Pesquisa do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE Soraia, Rafael,

Mauro, Luiz e Jocasta pela presteza e inestimável ajuda no acesso aos dados e prontuários das pacientes.

Ao Sr. José Carlos Cruz, assistente de coordenação, pela grande ajuda durante a organização desse trabalho.

Às gestantes e seus bebês, pela enorme contribuição e sem os quais este trabalho não poderia ter sido realizado.

Gouvêa, M I F S. ***Streptococcus* do Grupo B: acurácia da metodologia XPERT GBS para o diagnóstico da colonização materna e estudo da prevalência de recolonização em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV**. Rio de Janeiro; 2016. 132f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas.

RESUMO

Introdução: *Streptococcus* do Grupo B (EGB) continua a ser a causa mais frequente de doença infecciosa neonatal. A colonização materna por EGB é o principal fator de risco para a doença invasiva neonatal precoce. Muitos testes moleculares rápidos, como a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) automatizada, foram desenvolvidos, mas há poucos dados sobre o seu desempenho em gestantes infectadas com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A colonização materna por EGB pode ser crônica, transitória e intermitente, e pode ser recorrente em gestações subsequentes. Poucos estudos avaliaram a taxa de recolonização e as variáveis associadas com a recolonização em gravidez subsequente. **Objetivos:** O objetivo do estudo foi avaliar o desempenho de um teste RT-PCR automatizado para a detecção pré-natal de *Streptococcus* do Grupo B em gestantes infectadas pelo HIV e adicionalmente descrever a frequência de recolonização por EGB e os possíveis fatores de risco na primeira e segunda gestação associados à recolonização. **Métodos:** O primeiro estudo foi um estudo transversal em uma coorte de mulheres grávidas infectadas pelo HIV. Entre 35-37 semanas de gestação, um par de swabs retovaginais combinados foi coletado para realização de cultura convencional e do RT-PCR comercial GeneXpert GBS (Cepheid, Sunnyvale, CA, EUA). Utilizando a cultura como teste de referência, a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN), as razões de verossimilhança positiva e negativa foram estimadas; no segundo estudo foram avaliados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais de todas as pacientes infectadas pelo HIV que tiveram 2 ou mais gestações consecutivas, e que foram rastreadas para EGB em ambas as gestações e os fatores de risco associados com a recolonização por EGB na gestação subsequente foram investigados. **Resultados:** A partir de junho 2012 a fevereiro de 2015, trezentos e trinta e sete gestantes preencheram os critérios de inclusão; 336 foram incluídas nas análises. A taxa de colonização pelo EGB foi de 19.04%. Sensibilidade e especificidade do ensaio Xpert GBS foi 85.94% (IC 95%, 75.38-92.42) e 94.85% (IC 95%, 91.55-96.91). O VPP e o VPN foram 79.71% (95% CI, 68.78-87.51) e 96.63% (IC 95%, 93.72-98.22). No segundo estudo, foram analisados dados de 75 pacientes incluídas de agosto de 2008 a agosto 2015 (16/91 elegíveis foram excluídas). A taxa de recolonização foi de 53.3% na gestação subsequente. Presença de Diabetes mellitus gestacional (DMG) materno e baixo peso do neonato na primeira gestação e uso de drogas ilícitas na gestação subsequente foram associados com recorrência do EGB. **Conclusões:** GeneXpert é um teste com bom desempenho para identificação da colonização pré-natal por EGB em gestantes infectadas pelo HIV e é uma boa opção onde a cultura não é viável. A taxa de recolonização em gestação subsequente foi 53.3%. DMG e baixo peso do neonato na gestação anterior e uso de drogas ilícitas na gestação subsequente incrementaram a ocorrência de colonização na gestação subsequente.

Palavras-chave: 1. *Streptococcus* do Grupo B (EGB) 2. Gestantes. 3 Infecções por HIV. 4. Testes diagnósticos. 5. Acurácia. 6. Prevalência. 7. Recorrência.

Gouvêa, M I F S. **Group B *Streptococcus*: accuracy of XPERT GBS assay for the diagnosis of maternal colonization and prevalence of recolonization in a cohort of HIV-infected pregnant women.** Rio de Janeiro; 2016. 132f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] – Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas

ABSTRACT

Introduction: Group B *Streptococcus* (GBS) remains the leading cause of infectious neonatal disease. Maternal colonization is the main risk factor for invasive early neonatal disease. Many rapid molecular tests, as automatized rapid real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), have been developed, but there is scarce data regarding its performance in human immunodeficiency virus (HIV) infected pregnant women. Maternal GBS colonization can be chronic, transient or intermittent, and can be recurrent in subsequent gestations. Few studies have evaluated recolonization rate and variables associated with recolonization in subsequent pregnancies.

Objectives: The aim of the study was to evaluate a RT-PCR accuracy for the antenatal detection of Group B *Streptococcus* colonization in HIV-infected pregnant women and additionally to describe GBS recolonization rate and risk factors in prior and subsequent pregnancy associated with recolonization in subsequent pregnancies. **Methods:** The first stage of the project consisted of a cross-sectional study in a cohort of HIV-infected pregnant women. At 35-37 weeks of pregnancy, a pair of combined rectovaginal swabs were collected to perform conventional culture for GBS detection and the commercial RT-PCR GeneXpert GBS (Cepheid, Sunnyvale, CA, US). Using culture as the reference test, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, positive and negative likelihood ratios were estimated; in the second phase sociodemographic, clinical and laboratory data from all the HIV-infected pregnant women who had two or more consecutive deliveries and who had been screened and had known GBS results in both pregnancies were evaluated and risk factors associated with GBS recolonization in subsequent pregnancies were investigated. **Results:** From June 2012 to February 2015, three hundred thirty seven pregnant women met the inclusion criteria of the study. One woman was later excluded, due to failure to obtain a result in the index test; 336 were included in the analyses. GBS colonization rate was 19.04%. Sensitivity and specificity of Xpert GBS assay was 85.94% (95% CI, 75.38-92.42) and 94.85% (95% CI, 91.55-96.91); PPV and NPV values were 79.71% (95% CI, 68.78-87.51) and 96.63% (95% CI, 93.72-98.22). In the second phase of the study, from August 2008 to August 2015, 75 patients met inclusion criteria and were analyzed (16/91 were excluded). The recolonization rate was 53.3% in the subsequent pregnancy. Maternal Gestational diabetes mellitus (GDM) and low birth weight (LBW) in the prior pregnancy and illicit drug use in the subsequent pregnancy were associated with recurrence of GBS colonization. **Conclusion:** GeneXpert is an accurate test for diagnosis of GBS prenatal colonization in HIV-infected pregnant women and it is a good option to detect GBS colonization in settings where culture is not feasible. Recolonization rate in subsequent pregnancy was 53.3%. (GDM) and low birth weight (LBW) in the prior pregnancy and illicit drug use in the subsequent pregnancy were associated with recurrence of GBS colonization.

Keywords: 1. Group B *Streptococcus* (GBS). 2. Pregnant women. 3. HIV infections. 4. Diagnostic tests. 5. Accuracy. 6. Prevalence. 7. Recurrence.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo 1

- Figura 1 Diagrama de Fluxo. População do estudo e resultados dos testes de cultura e de reação em cadeia da polimerase em tempo real (GeneXpert GBS) para o rastreamento da colonização retovaginal por *Streptococcus* do Grupo B (EGB) em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV - HFSE - Junho de 2012 a Fevereiro de 2015 Pág.44
- Tabela 1 Características Sociodemográficas, Clínicas e Laboratoriais maternas e desfechos neonatais segundo *status* de colonização por *Streptococcus* do Grupo B em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV - HFSE – Junho de 2012 a Fevereiro de 2015 (N=336) Pág.45
- Tabela 2 Desempenho do teste GeneXpert GBS, comparado a cultura como teste de referência, para a detecção da colonização retovaginal por *Streptococcus* do Grupo B em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV – HFSE – Junho de 2012 a Fevereiro de 2015 Pág.50

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Artigo 2

Figura 1 Diagrama de Fluxo da População do estudo Pág.58

Tabela 1 Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais maternas e desfechos neonatais na primeira gestação e na gestação subsequente das gestantes infectadas pelo HIV – coorte do HFSE, Agosto 2008 – Agosto 2015 (N=75) Pág.59

Tabela 2 Associação entre recorrência da colonização (risco relativo=RR de recorrência) por *Streptococcus* do Grupo B (EGB) e variáveis da primeira gestação e da gestação subsequente em pacientes gestantes infectadas pelo HIV – coorte do HFSE, Agosto 2008 – Agosto 2015 Pág.60

LISTA DE ABREVIATURAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CAMP	<i>Christie, Atkins, Munch-Petersen</i>
CD4	Linfócito CD4
cfb	<i>Complement factor B</i>
CI	Controle interno
CPA	Controle de processamento de amostras
CV	Carga viral
Da	Dalton
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGB	<i>Streptococcus</i> beta hemolítico do Grupo B (GBS)
GDM	Diabetes Mellitus Gestacional (<i>Gestational DM</i>)
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)
ITU	Infecção do trato urinário
LBW	Baixo peso ao nascer (<i>Low birth weight</i>)
NAAT	Teste de amplificação de ácido nucleico
PAI	Profilaxia antibiótica intraparto
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
R	<i>R Statistical software</i>
RV+	Razão de Verossimilhança Positiva
RV-	Razão de Verossimilhança Negativa
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS

SISPRENATAL	Sistema de Acompanhamento do Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
STARD	<i>Standards for Accurate Report of Diagnostic Studies</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
VL	<i>Viral load</i>
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

LISTA DE SIGLAS

CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
EUA	Estados Unidos da América
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HFSE	Hospital Federal dos Servidores do Estado
INI	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
MS	Ministério da Saúde
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NISDI	National Institute of Child Health and Human Development International Site Development Initiative
SUS	Sistema Único de Saúde
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
UMF	Unidade Materno-Fetal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 <i>STREPTOCOCCUS</i> DO GRUPO B	1
1.2 EGB EM GESTANTES - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	2
1.3 EGB EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV	3
1.4 COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO EM GESTANTES E NO NEONATO	5
1.5 DIAGNÓSTICO DA COLONIZAÇÃO POR EGB EM GESTANTES	7
1.5.1 Identificação	7
1.5.2 Cultura	9
1.5.3 Métodos moleculares	11
1.5.4 Diagnóstico clínico baseado no risco	14
1.5.5 Prevenção da Doença estreptocócica neonatal precoce	15
2 JUSTIFICATIVA	17
2.1 SITUAÇÃO ATUAL DA DISPONIBILIDADE DA TESTAGEM PARA EGB NO RIO DE JANEIRO	17
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVOS GERAIS	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3.2.1 Relacionados ao estudo de acurácia diagnóstica	21
3.2.2 Relacionados ao estudo de recolonização por <i>Streptococcus</i> do Grupo B em gravidez subsequente	21
4 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS AOS ESTUDOS	22
5 ARTIGOS CIENTÍFICOS	23
5.1 ARTIGO 1	23
5.2 ARTIGO 2	51

6 CONCLUSÕES	63
7 RECOMENDAÇÕES	64
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
9 APÊNDICES	71
APÊNDICE A – Ficha Pré-natal - Obstetrícia	72
APÊNDICE B – Ficha Pré-natal - Infectologia	86
APÊNDICE C – Ficha de Parto	96
APÊNDICE D – Ficha de Acompanhamento do Recém-nato	99
APÊNDICE E – Ficha do Estudo de Acurácia do teste Xpert GBS para diagnóstico da colonização pelo EGB em gestantes infectadas pelo HIV	101
APÊNDICE F – Ficha do Estudo de Recolonização por EGB em gravidez subsequente em gestantes infectadas pelo HIV	106
APÊNDICE G – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	114
10 ANEXOS	119
ANEXO A - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE – Estudo 1	120
ANEXO B - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE – Estudo 2	121
Anexo C - Manual de Instruções do GeneXpert - Xpert®GBS	126

1 INTRODUÇÃO

1.1 *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO B

O Estreptococo do Grupo B (EGB) ou *Streptococcus agalactiae* foi descrito por Nocard em 1887, e inicialmente foi reconhecido principalmente como agente responsável pela mastite bovina (1). Até 1938, quando Fry descreveu 3 casos fatais de febre puerperal, ele tinha sido identificado apenas em culturas de secreção vaginais de mulheres puérperas assintomáticas (1,2). Em 1933, Lancefield, em um estudo envolvendo 106 amostras de Estreptococos hemolíticos de origem humana, de animal e de alimentos, elaborou um novo sistema de classificação em 5 sorogrupos, baseando-se em diferenças nas características antigênicas identificadas por testes de precipitação nas amostras e subsequentemente identificou o EGB em parturiente com febre puerperal (1–3). Somente a partir de 1960 foi valorizada sua importância como patógeno humano em infecções em gestantes e recém-natos (1,2). A partir de 1970, o EGB foi reconhecido como a principal causa infecciosa de doença neonatal precoce nos Estados Unidos e posteriormente também em vários outros países como no Reino Unido (1,4).

EGB são bactérias gram-positivas que pertencem ao Gênero *Streptococcus*. Como outras espécies do mesmo gênero, EGB são cocos gram-positivos, com forma esférica ou ovalada, catalase negativos, imóveis e não esporulados. Também são anaeróbios facultativos, com metabolismo fermentativo e nutricionalmente exigentes, com temperatura ótima de crescimento de 35°C (5). As colônias apresentam coloração amarelo acinzentada e aspecto plano (5).

A maioria das amostras é classificada como *Streptococcus* β -hemolítico produzindo hemólise total em meios de cultura agar sangue. Entretanto, algumas cepas promovem lise parcial dos eritrócitos (α -hemólise) e cerca de 1 a 2% apresentam ausência de hemólise (5).

O teste padrão para a identificação e diferenciação das cepas β -hemolíticas foi desenvolvido por Lancefield em 1933 e se baseia na detecção de antígenos específicos na parede celular. A parede celular de todos os membros do Gênero *Streptococcus* é constituída de peptidoglicana, carboidratos, ácido teicóico e proteínas, dispostos em várias camadas. Um dos carboidratos é o antígeno C, que permite a diferenciação em vários grupos sorológicos (designados por letras

A,B,C,D). A espécie *S. agalactiae* pertence ao sorogrupo B, sendo também denominada *Streptococcus* do Grupo B. Atualmente a fenotipagem de Lancefield é utilizada somente para identificação de determinadas espécies de *Streptococcus* como os grupos A, B, C, F e G; o antígeno do grupo D, foi reclassificado como um Gênero a parte e desde 1984 descrito como pertencente ao Gênero *Enterococcus* (2).

O Grupo B pode ser subdividido em subtipos, baseado nas diferenças antigênicas na composição de polissacarídeos localizados na região externa da parede celular, tendo sido descritos até o momento dez sorotipos nas amostras isoladas de seres humanos, respectivamente Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX (1,5,6). Uma pequena proporção de cepas podem ser não tipáveis (5). A identificação dos sorotipos tem importância epidemiológica, ocorrendo uma enorme variabilidade geográfica, entre diferentes grupos populacionais e ao longo do tempo (7–9).

1.2 EGB EM GESTANTES – ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

A epidemiologia do EGB tem sido amplamente estudada nos países europeus e nos Estados Unidos. Entretanto no Brasil, comparativamente com estas regiões, ainda existem relativamente poucos estudos robustos sobre a prevalência e fatores de risco para a colonização pelo EGB em gestantes. Como o rastreamento de rotina do EGB ainda não foi implementado uniformemente, a maioria dos relatos são referentes a um único centro com populações com número limitado de gestantes e com grande variabilidade na qualidade técnica das metodologias utilizadas para o diagnóstico do estado portador materno (8,10).

Vários fatores de risco para colonização materna tem sido descritos como. etnicidade não branca, obesidade, uso de tampão ou dispositivo intrauterino, bacteriúria na gestação atual, atividade sexual com parceiro colonizado (1,4,11). Alguns autores sugerem a ocorrência de transmissão do EGB entre casais por via sexual. Embora esta via de transmissão possa ocorrer, a transmissão através de contato sexual casual é reduzida (12,13). As taxas de colonização pelo EGB nas gestantes e em recém-natos variam de acordo com idade da população materna, idade gestacional e sítio de coleta da amostra, meio de cultura utilizado, fatores imunológicos, entre diferentes países e em diferentes regiões geográficas dentro do mesmo país (4,8,14–17). A colonização materna é o principal fator de risco para a

colonização e doença perinatal invasiva do recém-nato. Vários estudos relataram uma frequência elevada de complicações com sequelas e mortes neonatais associadas a este agente (4,8,18). Quanto maior a taxa de colonização materna, maior o risco de sepse neonatal precoce. O risco também é elevado nas gestantes com trabalho de parto prematuro, naquelas com ruptura prolongada de membranas (4,18). No Brasil, de acordo com estudos publicados, a taxa de colonização por EGB em gestantes tem variado de 4 a 30% (19); na maioria dos estudos se encontra em torno de 15 a 20% (15,16,19–22).

Os sorotipos Ia, Ib, II, III e V tem sido mais frequentemente associados à colonização de gestantes e doença invasiva neonatal precoce nos Estados Unidos e Canadá, (2,7,14,23) enquanto que nas gestantes na Europa Oriental e Ocidental, Escandinávia e Coréia, o sorotipo III foi o mais frequentemente identificado (7). Simões e colaboradores, em um estudo brasileiro conduzido em Jundiaí envolvendo 316 gestantes e publicado em 2007 descreveram o sorotipo Ib como o mais prevalente nas gestantes (23,9%), seguido dos sorotipos II e Ia (19.6% e 17.4% respectivamente) (19). Em um outro estudo brasileiro, de avaliação da diversidade genética e caracterização fenotípica de 60 amostras de EGB do Rio de Janeiro (85% dessas provenientes de amostras vaginais de gestantes assintomáticas), Corrêa e colaboradores descreveram o sorotipo Ia como o mais prevalente (33,2%), seguido dos sorotipos II e V (15%) (23). Não foram encontrados sorotipos VI e VII em nenhum dos 2 estudos (19,23). O maior interesse na identificação de sorotipos de EGB e sua distribuição geográfica é a confecção de vacinas direcionadas para os agentes mais prevalentes da população de interesse (1).

1.3 EGB EM GESTANTES INFECTADAS PELO HIV

Existem poucos dados sobre a epidemiologia da colonização pelo EGB em gestantes infectadas pelo HIV tanto no Brasil, (8,24) quanto em outros países (25–28). Embora a infecção pelo HIV não esteja associada com taxas de colonização por EGB mais elevadas que as da população de gestantes não infectadas pelo HIV, parece haver um maior risco de doença invasiva pelo EGB nos neonatos expostos ao HIV do que entre os não expostos (29). Este risco aumentado parece estar relacionado aos níveis inferiores de anticorpos capsulares e de anticorpos de proteínas da superfície e também à transferência transplacentária inadequada de anticorpos maternos para o neonato exposto (29).

Em um estudo prospectivo brasileiro divulgado em 2006, envolvendo 207 gestantes, 101 infectadas pelo HIV e 106 não infectadas pelo HIV, a taxa de prevalência do EGB foi de 19,8% nas gestantes infectadas e de 19,1% nas gestantes não infectadas. Também não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de colonização por EGB, quanto a contagem de células CD4 (30).

Shah e colaboradores, em um estudo retrospectivo conduzido entre 1997 e 2007, comparando a prevalência e os fatores de risco associados à colonização pelo EGB, realizado no San Francisco General Hospital (CA - EUA), descreveram uma taxa de colonização de 32,2% nas gestantes infectadas pelo HIV e de 26,1% nas não infectadas (28).

Em Malawi, em duas coortes de gestantes acompanhadas de 2008 a 2010 (25), Gray e colaboradores encontraram uma taxa semelhante de colonização pelo EGB; de 19,4% nas gestantes infectadas pelo HIV e de 21,7% nas gestantes não infectadas.

Entretanto, Epalza e colaboradores reportaram taxas de prevalência de colonização pelo EGB diferentes no grupo de gestantes infectadas pelo HIV (29%) e não infectadas (19%), (26) em um estudo descrevendo a incidência de doença invasiva neonatal pelo EGB em neonatos expostos ao HIV durante a gestação e no parto.

Em 2015, Lekala e colaboradores, analisando dados de 340 gestantes na África do Sul com e sem infecção pelo HIV relataram uma taxa de colonização por EGB mais elevada nas gestantes infectadas pelo HIV (41,5%), quando comparada a taxa no grupo de pacientes não infectadas pelo HIV (34,7%) (31).

Alguns fatores têm sido associados à colonização por EGB no subgrupo de gestantes infectadas pelo HIV, mas os dados, devido ao reduzido número de estudos, ainda são conflitantes. Em 2 estudos nessa população, El Beitune e João relataram associação entre etnicidade negra e colonização (8,30). No mesmo estudo, El Beitune encontrou também associação entre diabetes gestacional e risco de colonização por EGB (30). Em outro estudo, Shah, encontrou uma associação entre presença de carga viral detectável e colonização pelo EGB nas gestantes com infecção pelo HIV, mas esta associação não foi confirmada por outros estudos que também analisaram a mesma variável (8,28,30).

1.4 COLONIZAÇÃO E INFECÇÃO EM GESTANTES E NO NEONATO

O principal reservatório do *Streptococcus* do Grupo B é o trato gastrointestinal inferior (2,18). A colonização vaginal por EGB se dá a partir da colonização do trato intestinal e pode ser transitória, intermitente ou crônica. O trato genitourinário também pode ser colonizado (2,18).

Além da doença invasiva neonatal, a colonização materna na gestação pode estar associada também às infecções na gestante (2). As infecções maternas associadas à colonização do EGB podem ocorrer também no período pós-parto. Corioamnionite, endometrite, celulite, fascite, bacteremia e meningite têm sido descritas (2,4,18). O EGB é o agente responsável por 15% das endometrites periparto e por 15% das bacteremias no período puerperal (2). Abscesso pélvico e tromboflebite séptica podem ocorrer raramente como complicações da endometrite, a qual frequentemente tem etiologia polimicrobiana (2,18). EGB também tem sido isolado em 2-15% das infecções de ferida cirúrgica pós-cesárea (18). Outras apresentações clínicas da infecção por EGB incluem bacteriúria assintomática, cistite e raramente pielonefrite (2,32). A bacteriúria por EGB, em qualquer trimestre da gestação, é um preditor de colonização intensa e é associada com alto risco de doença neonatal (2,18).

A presença de colonização materna no parto é o principal fator de risco para a colonização e doença invasiva neonatal. Trinta a setenta por cento dos recém-natos de mães portadoras apresentam colonização transitória por cepas de EGB maternas. Destes, 1-2% desenvolvem doença estreptocócica invasiva, embora a maioria permaneça assintomática (4,8,18). Duas síndromes infecciosas neonatais associadas ao *Streptococcus agalactiae* são descritas: doença neonatal invasiva precoce ou tardia. A doença neonatal precoce ocorre até o sexto dia do nascimento, geralmente com início dos sintomas nas primeiras 24-48 horas. Na doença precoce, a aquisição do EGB por transmissão vertical pode ocorrer no período antenatal (intraútero), entretanto, mais comumente ocorre no período intraparto, quando o EGB por via ascendente atinge o líquido amniótico ou no momento da descida através do canal de parto. O EGB pode causar infecção mesmo com membranas amnióticas íntegras e a infecção pode resultar em aborto, natimorto ou parto prematuro (33). Vários fatores maternos além da colonização materna por EGB, também incrementam o risco de doença invasiva precoce, como história materna de neonato com doença estreptocócica invasiva em uma gestação prévia, bacteriúria

por EGB na gestação, baixos títulos de anticorpos contra polissacarídeo capsulares do EGB e febre materna. Outros fatores no período intraparto como parto prematuro, ruptura prematura de membranas, ruptura prolongada de membranas (>18h) e o baixo peso ao nascer também estão implicados com maior risco de doença neonatal precoce, (2,4,33). A doença neonatal precoce se apresenta geralmente com sintomas de sepse e pneumonia; sendo a insuficiência respiratória a manifestação mais típica. Também pode ocorrer meningite e choque, entretanto a meningite ocorre em 6% dos casos, menos frequentemente que na doença tardia (4,18). A doença neonatal tardia ocorre entre sete e oitenta e nove dias após o parto e em geral se manifesta até 30 dias após o parto (1). Sepse é a apresentação mais comum. Bacteremia sem foco aparente e meningite ocorrem respectivamente em 65% e 30% dos casos de pacientes com doença tardia (4,18). Em neonatos acometidos de meningite, sequelas neurológicas como surdez, retardo no desenvolvimento psicomotor, efusões e cegueira podem ocorrer (2,4). A taxa de mortalidade associada à doença invasiva é de cerca de 4,7% na doença precoce e de 2,8% na doença tardia (18). A mortalidade associada a sepse por EGB é bem mais elevada em neonatos prematuros, chegando a atingir 30% em neonatos com <33 semanas (4,18,34). Todos os sorotipos de EGB podem causar doença neonatal invasiva e existem diferenças entre prevalências dos diversos sorotipos na doença precoce e na tardia. Entretanto, em um estudo recente de revisão sistemática e meta-análise de doença invasiva neonatal estreptocócica, o sorotipo III foi o predominante nas infecções neonatais em todas as regiões geográficas (35). O sorotipo III também tem sido descrito como o mais frequente nos casos de neonatos com meningite por EGB (36). Recentemente, com desenvolvimento de técnicas de sequenciamento multilocus, clones altamente virulentos como sorotipo III, ST-17 tem sido associados a casos de meningite e a um pior prognóstico (36). A identificação destes clones virulentos na mãe colonizada poderia teoricamente auxiliar, para uma maior vigilância nos neonatos em risco de infecção mais grave. Entretanto devido ao custo e complexidade esta técnica ainda não tem aplicabilidade para uso na rotina clínica, tendo mais importância para fins epidemiológicos (36).

1.5 DIAGNÓSTICO DA COLONIZAÇÃO POR EGB EM GESTANTES

1.5.1 Identificação

Testes fisiológicos e bioquímicos podem ser utilizados na identificação presuntiva do EGB incluindo, hidrólise de hipurato, hidrólise de bile esculina, produção de enzimas pirrolidonil arilamidase (PYRase) e leucina aminopeptidase (LAPase), resistência a bacitracina ou sulfametoxazol-trimetoprim no teste de susceptibilidade antimicrobiana (5). A detecção do fator CAMP (*Christie, Atkins, Munch-Petersen*) é outro teste de identificação presuntiva e ocorre independente do padrão de hemólise. O fator CAMP é uma proteína extracelular produzida pelo *S. agalactiae*, que atua sinergicamente com a β -hemolisina produzida pelo *Staphylococcus aureus* produzindo hemólise no meio agar sangue. Até 98% dos isolados de EGB são positivos para o teste de CAMP. O fator CAMP também tem sido citado como um fator de virulência (5).

A identificação do EGB por **testes imunológicos** é realizada pela detecção dos antígenos de Lancefield. Diversos testes que utilizam aglutinação pelo látex e imunoensaios foram desenvolvidos (37). A recomendação para um melhor desempenho dos testes é de que não sejam utilizados para testagem, os swabs imediatamente após a coleta e sim após cultura em meios enriquecidos. Entretanto, a sensibilidade dos diversos kits comerciais disponíveis para este fim tem sido baixa (4,38), sendo mais utilizados para estudos de sorotipagem (9). Em uma revisão sistemática com metanálise realizada por Honest e colaboradores, que avaliou o desempenho de vários testes para identificação da colonização, em estudos que utilizaram a cultura em meio seletivo como teste de referência e que também avaliou o tempo de execução do teste para diferentes metodologias diagnósticas incluindo aglutinação pelo látex, ensaio imunoenzimático, imunoensaio óptico, hibridização de DNA e PCR, a sensibilidade e a especificidade do teste de aglutinação do látex, e do imunoensaio enzimático não foram satisfatórias. A sensibilidade variou de 15 a 88% para os testes comerciais de aglutinação e de 11 a 69% para o imunoensaio enzimático, enquanto que a PCR (Sensibilidade de 94 a 100%) e o imunoensaio óptico (Sensibilidade de 37 a 79%) foram as metodologias que obtiveram a melhor desempenho no diagnóstico da colonização por EGB intraparto (37).

Sistemas semi-automatizados e automatizados de identificação fenotípica baseados na interpretação de painéis com provas bioquímicas multi-teste tem sido utilizados para a identificação de estreptococos (39). Após crescimento em

meio agar sangue, uma suspensão de colônias é distribuída em cúpulas com os vários substratos e reagentes para as provas bioquímicas. Após incubação, os resultados obtidos são analisados e comparados aos perfis armazenados, disponibilizados pelo fabricante (39,40). O sistema VITEK (bioMérieux) utiliza cartões contendo “pocinhos”, onde cada “pocinho” tem um substrato para teste. Os cartões são inoculados automaticamente, e são colocados em um módulo incubador/leitor, que são checados a intervalos regulares através de leitura óptica (41). O aparelho identifica turbidez e alterações colorimétricas das reações ocorridas a partir dos substratos. O equipamento também disponibiliza testes de sensibilidade antimicrobiana através de leitura da turbidez devido ao crescimento bacteriano (41). O modelo mais recente (Vitek 2) identifica com bom desempenho a sensibilidade antimicrobiana do EGB à vários antibióticos, entretanto não tem apresentado boa performance para detecção de resistência aos macrolídeos. O teste de difusão em disco ainda é o melhor método para a detecção de resistência a essas classes de antibióticos nas pacientes gestantes com histórico de alergia à penicilina (42).

Recentemente, novas metodologias promissoras, como **a espectrometria de massa através da técnica de MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization – Time of Flight*)** tem sido implementadas na rotina dos laboratórios de microbiologia para a identificação de bactérias e tem permitido o diagnóstico mais rápido quando comparadas aos testes fenotípicos tradicionais (43–45). A espectrometria de massa foi primeiramente utilizada em 1975 para identificação de bactérias (46), e vem sendo utilizada desde então na análise de diferentes biomoléculas. Inicialmente, a técnica era restrita a identificação de moléculas com menor massa (<1500Da), como lipídeos bacterianos. Posteriormente, com o advento de novas técnicas de ionização, a matriz utilizada foi aperfeiçoada e possibilitou a ionização de proteínas ribossomais, mais estáveis que as proteínas de superfície (43). Paralelamente, os dados de base com os perfis das diferentes espécies de microrganismos foram ampliados e os softwares atualizados, o que permitiu recentemente a implementação do seu uso na rotina microbiológica dos laboratórios (43,47). O método se baseia na análise de proteínas ribossomais. As amostras, selecionadas de colônias obtidas a partir de cultivo em placa ou diretamente de alguns espécimes clínicos são depositadas em um dispositivo metálico (placa alvo) e são recobertas por uma matriz (ácido α -ciano-4-hidroxicinamico). A placa é irradiada com pulsos de laser, e as moléculas são vaporizadas, ionizadas e são aspiradas,

passando através de um túnel sem campo elétrico até serem elevadas ao detector do espectrômetro de massa. Moléculas de diferentes massas e cargas terão velocidades e tempos de chegada (*time of flight*) diferentes. Os dados obtidos a partir dos diversos gráficos gerados são comparados com os padrões de diferentes microrganismos armazenados nas bases de dados podendo ocorrer a classificação do microrganismo até o nível de espécie ou gênero. Além de bactérias aeróbias, a técnica identifica bactérias anaeróbias, micobactérias, leveduras e fungos filamentosos. O procedimento é de fácil execução, rápido, com resultados em poucos minutos e de baixo custo por amostra (44,45), quando comparado aos métodos usuais de identificação (cultura e testes bioquímicos) (45). Em um estudo envolvendo 386 isolados de estreptococos β hemolíticos (306 desses EGB) obtidos de diversos materiais (260 de swabs genitais), que avaliou a acurácia da espectrometria pelo método de MALDI-TOF, comparando com a identificação automatizada pelo VITEK 2 e teste de aglutinação pelo látex, 100% das amostras foram identificadas corretamente por esta nova metodologia, enquanto que 88% (269/306 isolados) dos *S. agalactiae* foram corretamente identificados pelo VITEK 2 (48). Em outro estudo, Binghuai e colaboradores, avaliaram a performance do MALDI-TOF para a identificação rápida de EGB a partir de colônias suspeitas identificadas no agar cromogênico (ChromID Strepto B agar) em 55 espécimes anovaginais obtidas de gestantes. Todas as 47 amostras de EGB, também confirmadas pela técnica de sequenciamento da subunidade 16s do RNA ribossômico, foram corretamente identificadas pela espectrometria com a utilização da técnica de MALDI-TOF. Todas as outras 8 espécies identificadas nas colônias suspeitas também se correlacionaram com os resultados do sequenciamento. Os autores concluíram que a espectrometria por MALDI-TOF aumenta a rapidez da identificação do EGB, reduzindo o tempo de confirmação do diagnóstico do EGB em 1 dia quando comparado à identificação por cultura e métodos bioquímicos (49).

1.5.2 Cultura

A cultura de swab retovaginal combinado ainda é considerada o método de referência para o diagnóstico da colonização materna por EGB. Vários fatores podem afetar a sensibilidade do método, que pode variar amplamente de acordo com a qualidade técnica do processamento laboratorial, o tempo até o processamento, utilização ou não de meios de transporte, o sítio da coleta do swab,

tipo de meio de cultura utilizado, e o tempo da gestação em que a coleta foi realizada, dado o caráter intermitente da colonização na gestante (4,38,50). De acordo com as diretrizes do Centro de Controle de Doenças (CDC – EUA), a coleta deve ser realizada no pré-natal entre 35-37 semanas, período que a colonização mais se correlaciona com a colonização no parto (4,50). Estudos tem demonstrado que os resultados das culturas realizadas com intervalo inferior a 5 semanas do parto se correlacionam melhor com o *status* da colonização no parto (51). O valor preditivo positivo da cultura para EGB realizada com menos de 5 semanas antes do parto é de 87-100% e o valor preditivo negativo no mesmo período é de 95-98% (51).

Vários estudos têm confirmado que o sítio de coleta retovaginal combinado, com coleta no terço inferior da vagina e subsequente coleta retal utilizando um mesmo swab ou swabs diferentes é o que proporciona as maiores taxas de detecção, quando comparada à coleta vaginal, anal ou retal isolada (4,50).

A utilização de meios de cultura seletivos e enriquecidos e de meios cromogênicos pode incrementar a taxa de detecção, sendo recomendada a incubação em meio de Todd-Hewitt com ácido nalidíxico (15µg/ml) e colistina (10µg/ml) ou suplementado com ácido nalidíxico (15µg/ml) e gentamicina (8µg/ml), por 18 a 24h, seguido de subcultura em meio de agar sangue por mais 24 a 48h (4). Meios cromogênicos disponíveis comercialmente como o meio de Granada (Biolys, Taluyers, France), Strepto B ID (bioMérieux) e Strepto B agar (AES CHEMUNEX, Combours, France), podem facilitar a identificação de colônias, pela produção de pigmentos (4), entretanto, podem ocorrer resultados falso negativos, pois a maioria das cepas não hemolíticas não são detectadas por esses meios (3).

O diagnóstico através do método de cultura tem uma série de limitações: (a) requer um tempo mínimo estimado de 36 h para o resultado, podendo levar até 72h, (b) tem um valor preditivo positivo para a colonização no parto variando de 69 a 87%, (c) os resultados podem não estar disponíveis para os médicos até o momento do parto e (d) muitas gestantes não são efetivamente rastreadas e são tratadas inapropriadamente (tornando-se expostas a um risco desnecessário por não ter sido adequadamente tratadas ou mesmo tendo recebido profilaxia antibiótica desnecessária) (4,52).

1.5.3 Métodos moleculares

1.5.3.1 Métodos de Hibridização do DNA

São tecnologias não baseadas na amplificação de ácido nucleico. As sondas genéticas são sequências curtas específicas, de DNA de fita simples que são desenvolvidas para identificar o RNA ribossomal alvo do EGB e após incubação vão se combinar, criando híbridos. A captura pode ocorrer em fase líquida, sólida ou *in situ* e os híbridos são detectados por espectrofotometria, fluorescência ou quimioluminescência dependendo do método. Existem vários kits comerciais disponíveis como o AccuProbe e o PNA FISH (hibridização *in situ* fluorescente com sondas de peptídeos de ácidos nucleicos) (4,53–55). Em um estudo comparando a acurácia diagnóstica da sonda genética AccuProbe GBS (com material obtido a partir de meio enriquecido (meio de LIM), com a cultura, e com uma metodologia de PCR em tempo real (BD GeneOhm StrepB), a sensibilidade da sonda foi inferior a da cultura (86.5% X 95.3%) e a do método de PCR (95.3%) (56). Entretanto, um outro estudo de avaliação diagnóstica do EGB em secreção vaginal em 285 gestantes no Irã, que comparou a metodologia PNA FISH com a cultura, demonstrou uma alta sensibilidade e especificidade dessa metodologia (100%) (57). Os métodos de hibridização do DNA, que detectam o RNA do EGB apresentam maior sensibilidade quando realizados após incubação prévia do material em meios enriquecidos, requerendo no mínimo 24h para os resultados, e portanto tem uma aplicação restrita no diagnóstico intraparto da colonização por EGB.

1.5.3.2 Testes de Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT)

Na última década a detecção direta de ácidos nucleicos, utilizando testes de amplificação de ácido nucleico (NAAT) tem se constituído em uma alternativa diagnóstica promissora para o diagnóstico do EGB e de muitos agentes infecciosos, devido a alta sensibilidade e especificidade, e disponibilização mais imediata dos resultados quando comparados a cultura (53). Vários testes com kits diagnósticos foram validados e já estão disponíveis comercialmente e muitos outros testes vem sendo desenvolvidos em laboratório (*in house*) (37,38,53). A grande vantagem desta tecnologia é que estes testes podem detectar microrganismos vivos mesmo quando em baixas contagens e organismos não viáveis, mortos, diferentemente da cultura. A limitação é que estes microrganismos não podem ser recuperados para realização de testes fenotípicos ou de sensibilidade aos antimicrobianos e há um alto custo

operacional necessário para investimento nos equipamentos, que pode ser muito variável dependendo do local e da demanda de exames realizados. Diversos autores reportaram ótima acurácia em estudos utilizando NAAT intraparto, sendo a performance comparável a da cultura intraparto e discretamente superior a cultura no pré-natal (58). Esta metodologia tem sido recomendada pelo CDC como uma das opções diagnósticas para o diagnóstico da colonização por EGB (4).

1.5.3.2.1 Reação em cadeia da polimerase (PCR)

Esta tecnologia permite a amplificação de sequência específica de DNA por meio da replicação enzimática *in vitro* (59). Desde 2000, quando foi descrita a utilização de PCR convencional com alvo para gene *cfb*, para diagnóstico de EGB, várias técnicas utilizando diferentes alvos genéticos vem sido desenvolvidas. Embora seja considerada uma metodologia com boa sensibilidade, o tempo necessário para diagnóstico pela técnica de PCR convencional é demorado (cerca de 6h) e requer habilidade do profissional de laboratório. Algumas limitações além do tempo para processamento são risco de contaminação da amostra por fontes externas ocasionando resultados falso-positivos (54). A PCR convencional embora apresente elevada acurácia não tem aplicabilidade para uso rotineiro no diagnóstico da colonização por EGB na gestante devido ao tempo requerido para disponibilização dos resultados, especialmente no diagnóstico intraparto (38,54).

1.5.3.2.2 PCR em tempo real (RT-PCR)

Na última década novas tecnologias foram desenvolvidas e outras aperfeiçoadas. Vários kits de reação de PCR com algumas etapas já automatizadas foram desenvolvidos e comercializados, com elevada sensibilidade e especificidade permitindo uso para diagnóstico intraparto (52,58), devido à redução do tempo de processamento (38,54).

A PCR em tempo real, difere da convencional pelo fato que as etapas de amplificação da sequência do ácido nucleico alvo e a detecção são combinadas o que possibilita o monitoramento do processo de amplificação, o qual ocorre em tempo real. O sistema de detecção é baseado na medida da intensidade da fluorescência. O processo integra e automatiza a amplificação e a detecção em um instrumento, permitindo resultados mais rápidos (37,53).

1.5.3.2.3 Sistema GeneXpert Dx e Xpert-GBS

O Xpert-GBS é um teste qualitativo de detecção rápida do EGB em espécimes obtidas em swabs vaginais/anais (60). O ensaio detecta DNA (ácido desoxirribonucleico) de *Streptococcus* do Grupo B através da técnica de PCR (*polimerase chain reaction* – reação em cadeia da polimerase) totalmente automatizada, em tempo real, com detecção fluorogênica do DNA amplificado (60).

O Sistema Xpert-GBS opera com um sistema integrado de um equipamento onde são introduzidos os cartuchos com os reagentes específicos, um computador com um software (GeneXpert Dx), leitor de código de barras e impressora. O ensaio Xpert-GBS inclui reagentes para a detecção simultânea do DNA do EGB, um controle de processamento de amostras (CPA), para monitorizar as condições de processamento (utiliza *Bacillus globigii* e valida a etapa da extração do ácido nucléico da amostra), e um controle interno (CI) para monitorizar as condições do PCR e a presença de moléculas que podem inibir a reação de PCR. Um sistema adicional de checagem (verificação da sonda - *probe check*) verifica a reidratação dos reagentes, o enchimento do tubo de PCR no cartucho, a integridade da sonda e a estabilidade do corante. Os *primers* de EGB e a sonda detectam um alvo na região 3' do DNA adjacente ao gene *cfb* do EGB. Os dados de preparação da amostra, amplificação e detecção do PCR são totalmente automatizados, integrados e detectados no software do sistema (GeneXpert Dx), e os resultados podem ser imediatamente impressos (60).

Os resultados do teste Xpert GBS são considerados como POSITIVOS se ocorrer detecção do ácido nucléico alvo do EGB (presumível colonização por EGB), NEGATIVOS se o ácido nucleico alvo do EGB não é detectado (com controle de processamento, controle interno e verificação da sonda aprovados). O resultado é considerado como INVÁLIDO se não pode ser determinada a presença ou ausência do EGB porque o controle de processamento da amostra ou o controle interno não preenchem os critérios de aprovação ou porque ocorre formação de bolhas de ar no tubo de reação. O resultado é considerado como ERRO se não pode ser determinada a presença ou ausência do EGB porque ocorre uma falha no sistema por erros de manipulação no preenchimento do cartucho ou presença significativa de muco na amostra (60).

1.5.4 Diagnóstico clínico baseado no risco

A identificação de populações de gestantes com maior risco de estarem colonizadas por EGB ainda representa um desafio. O desafio reside no fato de que a colonização por EGB também é observada nas gestantes sem a presença dos fatores de risco conhecidos. Nos países que utilizam esta estratégia de risco, a política se baseia em oferecer profilaxia antibiótica intraparto (PAI) somente na presença de fatores de risco como história de doença neonatal invasiva na gestação anterior, presença de bacteriúria ou *status* EGB positivo na gestação atual, parto prematuro (<37 semanas), ruptura prolongada de membranas (>18h) e/ou febre materna no parto. No Reino Unido, a indicação de PAI é realizada para os fatores descritos acima (e sempre na presença de suspeita de corioamnionite), exceto no parto prematuro e na ruptura prolongada de membrana (61). Ainda, não há na atualidade uma ferramenta que auxilie na estimativa do risco de colonização com acurácia aceitável. Assim, há uma extensa discussão sobre a profilaxia guiada pela presença de fatores de risco ou rastreamento universal (36). A política de rastreamento universal consiste em rastreamento para EGB de todas as gestantes com coleta de swab anovaginal entre 35-37 semanas de gestação; o rastreamento seletivo consiste em rastrear as gestantes na presença de fatores de risco. Ambas as políticas tem sido recomendadas em diversos países como Estados Unidos, Canadá (rastreamento e risco) e Austrália (risco ou rastreamento) (4,61). As evidências para a adoção de políticas de rastreamento universal nesses países se basearam em um grande estudo multicêntrico conduzido em 1998-1999 que demonstrou que o rastreamento pela cultura identificou uma maior proporção de gestantes colonizadas do que a estratégia baseada em risco, o que acarretou em maior chance de implementação da profilaxia antibiótica intraparto para as gestantes com diagnóstico por cultura, com grande impacto na prevenção da doença neonatal (62). O rastreamento universal tem sido uma tendência atual visto que a ocorrência de doença neonatal precoce devido ao EGB sem fatores de risco conhecidos de colonização materna é frequente (2,4). Mesmo no Reino Unido, onde a política implementada recomenda o manejo do diagnóstico de colonização e uso de PAI pela presença de fatores de risco, uma auditoria realizada pelo *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - UK* (RCOG), avaliando todas as unidades obstétricas do Reino Unido filiadas ao Sistema Nacional de Saúde (*National Health System – NHS*) evidenciou que, embora o Comitê Nacional de Rastreamento da

instituição não recomendasse o rastreamento, mais da metade das unidades obstétricas realizaram o rastreamento seletivo por cultura (55.9%) e 3.7% delas ofereceram o rastreamento universal às gestantes (61). No Reino Unido, a justificativa das Agências governamentais para o não rastreamento pela cultura tem sido a baixa incidência de colonização na população e a incidência de doença neonatal precoce ser similar a de países onde o rastreamento universal é realizado rotineiramente. Entretanto, dados sugerem que a incidência de doença neonatal tem aumentado gradativamente no Reino Unido (63), e especialmente na Inglaterra o que justificaria o rastreamento pelo menos opcional. Há evidências de que cerca de 60% dos casos de doença invasiva precoce ocorrem em neonatos cujas mães não apresentaram qualquer fator de risco conhecido (11). Atualmente, com os dados disponíveis da recente auditoria, e a pressão dos pesquisadores britânicos para a adoção do rastreamento universal, a política para abordagem da prevenção da doença materna e neonatal vem sendo rediscutida no Reino Unido. Estudos adicionais bem delineados, controlados envolvendo populações maiores, serão necessários e poderão contribuir para uma comparação mais adequada das diferentes políticas.

1.5.5 Prevenção da Doença estreptocócica neonatal precoce

Desde 1996, quando foram publicadas pelo CDC as primeiras recomendações americanas para prevenção da doença invasiva com indicação de profilaxia antibiótica na gestante, na presença de fatores de risco e subsequentemente quando a efetividade do rastreamento se mostrou superior à abordagem por fatores de risco na identificação do estado portador materno, a profilaxia antibiótica intraparto guiada pelo rastreamento e também por fatores de risco tem se constituído na medida mais efetiva para a prevenção da doença estreptocócica invasiva neonatal precoce (4). A partir da década de 1980 foi observada uma dramática redução nas taxas de doença neonatal precoce (>50%) e da mortalidade neonatal na maioria dos países que preconizavam diretrizes baseadas no rastreamento como EUA, Canadá e Espanha. O mesmo impacto não ocorreu com a doença invasiva tardia (4,33).

A penicilina G cristalina ainda é o antibiótico de escolha para uso na profilaxia intraparto e, para maior eficácia, deve ser iniciada no máximo até 4h antes do parto, com doses repetidas de 4/4h até o parto, em todas as mulheres colonizadas na gestação atual que serão submetidas a parto vaginal ou com as seguintes

condições: história de recém-nato com doença invasiva pelo EGB na gestação anterior; bacteriúria pelo EGB na gestação atual; *status* de colonização pelo EGB desconhecido no início do trabalho de parto (por cultura não realizada ou com resultado desconhecido) e qualquer uma das seguintes condições (parto com < 37 semanas, ruptura prolongada de membranas \geq 18h, febre \geq 38° intraparto, resultado de teste de amplificação de ácido nucleico NAAT – positivo para EGB). A profilaxia não está indicada no parto cesáreo eletivo na ausência de trabalho de parto ou de ruptura das membranas, independente da colonização (4) .

Apesar do uso frequente da penicilina na profilaxia das gestantes colonizadas, a sensibilidade do *S.agalactiae* à este antibiótico tem se mantido constante ao longo de décadas (10). Por outro lado, são crescentes os relatos de resistência aos macrolídeos e à clindamicina, mas as taxas de resistência tem variado nos diferentes países. Em um estudo com 2156 amostras coletadas (1346 de swabs vaginais em pacientes não gestantes e 810 swabs anovaginais de gestantes) a resistência aos macrolídeos e à clindamicina aumentou de 16.5% em 2005 para 69.9% em 2008. No nosso meio, Castellano e colaboradores descreveram resistência de 22.7% dos isolados à eritromicina e 50% de resistência à clindamicina em espécimes de 221 gestantes avaliadas (10).

Pacientes com indicação de PAI com alergia leve à penicilina devem receber profilaxia com cefalotina; na presença de alergia grave devem receber vancomicina ou clindamicina se comprovada a sensibilidade (4). Devido aos relatos frequentes de resistência, o teste de susceptibilidade antimicrobiana, incluindo o teste D, deverá ser realizado para detecção de resistência induzível à clindamicina nos casos de isolados resistentes à eritromicina e sensíveis à clindamicina (36).

Outra estratégia de prevenção se baseia no desenvolvimento de vacinas. Em estudos de fase II vacinas conjugadas contendo polissacarídeos capsulares e proteínas do EGB, se mostraram seguras e imunogênicas. O maior desafio se deve ao desenvolvimento de uma vacina que contemple a grande diversidade de sorotipos, com grande variedade de distribuição geográfica (33).

2 JUSTIFICATIVA

2.1 SITUAÇÃO ATUAL DA DISPONIBILIDADE DA TESTAGEM PARA EGB NO RIO DE JANEIRO.

Na última década, a Secretaria de Atenção a Saúde do Ministério da Saúde, tem enfatizado a importância de uma atenção pré-natal e puerperal de qualidade e humanizada, para a melhoria da saúde materna e neonatal, destacando além das ações de promoção da saúde, o papel da prevenção, diagnóstico e tratamento adequado das afecções durante a gravidez. Os dados disponíveis no DATASUS (MINISTÉRIO DA SAÚDE) (64), demonstram uma ampliação na cobertura do pré-natal, com aumento do número de consultas de pré-natal (por mulher que realiza o parto no SUS), de 1,2 consultas/parto em 1995 para 5,1 consultas/parto em 2003 (MINISTÉRIO DA SAÚDE)(64). Dada a diversidade geográfica e a disponibilidade muito variada de recursos nos diversos estados e municípios brasileiros, publicações regulares do MS sob a forma de manuais técnicos como o de atenção pré-natal e no puerpério, e o monitoramento estruturado de indicadores da atenção obstétrica e neonatal (SISPRENATAL – DATASUS), têm se constituído em ferramentas de referência para as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, para a organização da rede assistencial, a melhoria da capacitação profissional e a normatização das práticas de saúde com a finalidade de proporcionar uma assistência pré-natal adequada, garantindo a saúde materna e neonatal.

No Brasil, apesar de algumas instituições de assistência pré-natal terem desenvolvido e implantado protocolos de prevenção da doença invasiva estreptocócica, ainda não há uma diretriz nacional única estabelecida e amplamente implementada. Vários são os fatores implicados na dificuldade de implementação dessas diretrizes, como a existência de uma rede não uniforme prestadora de serviços de assistência pré-natal, com infraestrutura muito variada, desde unidades básicas de saúde até hospitais de referência. Na Região metropolitana do Rio de Janeiro, poucas instituições públicas de assistência pré-natal realizam o rastreamento pré-natal de rotina, devido à infraestrutura de manutenção de um laboratório de microbiologia para processamento das culturas ter custos elevados e não se justificar somente para este escopo. Além disso, muitos profissionais de saúde ainda desconhecem que a prevenção da doença invasiva estreptocócica se fundamenta na profilaxia antibiótica intraparto, baseada na situação de colonização

através de culturas positivas para EGB, durante a gestação e/ou na presença de fatores de risco para a infecção.

Embora as medidas de prevenção através do rastreamento tenha se mostrado eficaz, atualmente o diagnóstico através do método de culturas tem uma série de limitações: requer um tempo mínimo estimado de 36 h para o resultado, podendo levar até 72h (52), tem um valor preditivo positivo para a colonização no parto variando de 69 a 87%, os resultados podem não estar disponibilizados para os profissionais médicos até o momento do parto e muitas gestantes não são efetivamente rastreadas e são tratadas inapropriadamente (tornando-se expostas a um risco desnecessário por não ter sido adequadamente tratadas ou mesmo tendo recebido profilaxia antibiótica desnecessária).

Dessa forma, a utilização de metodologia de testes de detecção rápida para o EGB poderá vir a se constituir em uma ferramenta valiosa para melhorar a acurácia do diagnóstico da colonização por EGB durante a gestação, e viabilizar o diagnóstico da colonização também no momento do parto.

O Xpert-GBS é um teste qualitativo de detecção rápida do EGB em espécimes obtidas em swabs vaginais/anaís (65). O ensaio detecta DNA de *Streptococcus* do Grupo B através da técnica de PCR (*polimerase chain reaction* – reação em cadeia da polimerase) automatizada, em tempo real, com detecção fluorogênica do DNA amplificado. A automação de quase todo o processo e o uso de cartuchos com reagentes de PCR, de utilização única e descartáveis a cada teste, minimiza o risco de contaminação cruzada, uma limitação que pode ocorrer em outros sistemas de detecção rápida utilizando a técnica da reação em cadeia da polimerase. Este sistema tem a vantagem de fornecer um diagnóstico em cerca de 40 minutos, com uma sensibilidade de 91,9% e especificidade de 95,6%, que foi demonstrada em estudos multicêntricos conduzidos nos Estados Unidos (EUA) (65), onde o EBG é a maior causa de morte neonatal associada à ocorrência de sepse, pneumonia ou meningite (4).

A Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) é uma instituição de pesquisa de reconhecida importância no cenário nacional e internacional. O Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI) é a unidade da FIOCRUZ dedicada a Pesquisa Clínica e tem diversas cooperações nacionais e internacionais. O Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) é um hospital de ensino e de referência na Região metropolitana do Rio de Janeiro.

A FIOCRUZ estabeleceu desde abril de 2007 um convênio de cooperação técnico-científica, com o HFSE. Desde 2008, o Serviço de Doenças Infecto-Parasitárias e a Unidade Materno-Fetal do HFSE, em colaboração com o Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, da UFRJ, vem desenvolvendo uma linha de pesquisa em infecções estreptocócicas na gravidez e complicações infecciosas neonatais. Desde então foram desenvolvidos no HFSE protocolos de atendimento e implementadas rotinas de rastreamento nas gestantes para prevenção da doença estreptocócica invasiva neonatal. Este grupo tem realizado apresentações em congressos nacionais e internacionais e publicações na área. Investigadores desse grupo têm participado na elaboração de protocolos multicêntricos e políticas internacionais de prevenção da doença estreptocócica em gestantes infectadas pelo HIV na América Latina e Caribe, patrocinados pelo *National Institute of Child and Human Development* – Estados Unidos da América (NICHD).

O Laboratório Richet é um laboratório privado, com tecnologia de ponta na área diagnóstica e padrão de excelência em qualidade. Atende aos critérios de certificação nacionais e internacionais, e, desde 1999, vem participando ativamente de projetos na área de pesquisa clínica com o HFSE. O referido projeto foi desenvolvido através de colaboração entre três instituições acima citadas.

Este estudo visou avaliar a sensibilidade e a especificidade desta nova metodologia (Sistema Xpert-GBS), comparativamente a da cultura para diagnóstico da colonização por EGB, nas gestantes no período pré-natal (35-37semanas), acompanhadas em uma Unidade materno-fetal de um hospital federal na cidade do Rio de Janeiro, contribuindo para o conhecimento de uma nova metodologia diagnóstica, e para o aprimoramento da assistência materna de qualidade em nosso meio.

O alto custo necessário para a implantação de infraestrutura laboratorial (Laboratórios de Microbiologia) nas unidades públicas de assistência pré-natal, é um fator limitante para a implementação do rastreamento de rotina nas maternidades públicas do Rio de Janeiro. A metodologia de teste rápido por PCR em tempo real, que requer apenas a coleta de swab pelo profissional de saúde, com todo o restante do procedimento sendo automatizado, pode vir a se constituir em uma alternativa para o diagnóstico do *status* da colonização no final da gestação e nas situações emergenciais de maior risco que requeiram o diagnóstico no momento do trabalho

de parto, dado o reduzido tempo para o diagnóstico (< 60 minutos). Um futuro projeto de operacionalização, com estudo de custo-efetividade, com vistas à implementação desta nova metodologia, sobretudo para populações de gestantes mais vulneráveis, poderá ser de grande valia.

Paralelamente aos avanços na área de metodologia diagnóstica, com desenvolvimento de testes moleculares de fácil execução, automatizados, com disponibilização de resultados mais rápidos e precisos, o conhecimento da epidemiologia do *Streptococcus* do Grupo B nesta população, é fundamental, dada a enorme variabilidade geográfica das taxas de prevalência e dos fatores de risco para a colonização materna. Os dados obtidos a partir da análise da performance do teste molecular nessa coorte e do estudo conduzido na coorte de pacientes com recolonização por EGB em gestação subsequente (estudo 1 e 2) poderão propiciar um aprimoramento no conhecimento de novas tecnologias disponíveis para o diagnóstico rápido da colonização materna pelo EGB e da epidemiologia nesta subpopulação de gestantes, podendo vir a contribuir para o planejamento e implementação de políticas de prevenção à doença estreptocócica neonatal nas gestantes infectadas pelo HIV.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

- Estimar as medidas de acurácia do teste Xpert-GBS para diagnóstico da colonização por *Streptococcus* do Grupo B em gestantes infectadas pelo HIV.
- Descrever as taxas de recolonização pelo *Streptococcus* do Grupo B em gravidez subsequente em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Relacionados ao estudo de acurácia diagnóstica

- Estimar a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, razão de verossimilhança positiva e negativa na coorte de gestantes infectadas pelo HIV;
- Descrever o perfil das gestantes investigadas, através da descrição das características sócio-econômicas, clínicas e laboratoriais apresentadas, no grupo das gestantes colonizadas e não colonizadas;
- Descrever a performance do teste Xpert GBS, através de subanálise das medidas de acurácia, nas diversas faixas de contagem de linfócitos CD4 (cels/mm³) e nos diferentes níveis de carga viral (cópias/mL) realizados na entrada na coorte e próximo ao parto;
- Descrever os desfechos clínicos obstétricos e neonatais no grupo de gestantes colonizadas e não colonizadas.

3.2.2 Relacionados ao estudo de recolonização por *Streptococcus* do Grupo B em gravidez subsequente

- Descrever a taxa de recolonização por EGB em gravidez subsequente no grupo das gestantes infectadas pelo HIV, que estavam colonizadas em uma primeira gestação;
- Identificar possíveis fatores de risco na primeira e na segunda gestação associados à recolonização por EGB em gestação subsequente.

4 ASPECTOS ÉTICOS RELACIONADOS AOS ESTUDOS

Ambos os estudos tiveram a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HFSE (CEP-HFSE) sob os números 000.464 e 1.147.540 e do CEP do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI). A pesquisadora se comprometeu a seguir todas as normas de boas práticas clínicas e de proteção aos sujeitos de pesquisa, assim como toda a legislação brasileira.

Todas as gestantes do estudo 1 passaram pelo processo de consentimento informado, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao concordarem em participar desse estudo. Os TCLE`s foram elaborados de acordo com as normas estabelecidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, descrevendo todos os procedimentos, riscos, custos e aspectos relacionados à confidencialidade e direito à recusa, sem prejuízos ao seu tratamento rotineiro.

O estudo 2 também obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE, tendo obtido dispensa de TCLE, por se tratar de coleta de dados retrospectiva em banco de dados. Todas as questões referentes à proteção do sujeito de pesquisa foram consideradas e o sigilo e confidencialidade dos dados foram preservados.

A apresentação das seções de população e métodos, resultados e discussão referentes aos objetivos relacionados ao estudo de acurácia diagnóstica do teste Xpert GBS e relacionados ao estudo de recolonização por EGB em gestação subsequente na coorte de gestantes do HFSE será realizada através da apresentação dos artigos científicos 1 (submetido para publicação) e 2 (em processo de submissão).

5 ARTIGOS CIENTÍFICOS

5.1 ARTIGO 1

Artigo submetido

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine



Accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for diagnosis of Group B Streptococcus colonization in a cohort of HIV-infected pregnant women

Journal:	The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Manuscript ID:	DJMF-2016-0241
Manuscript Type:	Original Paper
Date Submitted by the Author:	20-Feb-2016
Complete List of Authors:	Gouvea, Maria Isabel; Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz ; Hospital Federal dos Servidores do Estado, Infectious Diseases Department Joao, Esau; Hospital Federal dos Servidores do Estado, Infectious Diseases Department Teixeira, Maria de Lourdes; Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz ; Hospital Federal dos Servidores do Estado, Infectious Diseases Department Reed, Jennifer; University of California at San Francisco, Department of Epidemiology and Biostatistics Fracalanza, Sergio Eduardo; Universidade Federal do Rio de Janeiro, Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes - Centro de Ciências da Saúde Souza, Claudia Teresa; Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz Mencall, Maria José; Hospital Federal dos Servidores do Estado, Department of Bacteriology Torres Filho, Hélio; Laboratório Richet, Direção Leite, Cassiana; Laboratório Richet, Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica do Brasil, Pedro Emmanuel; Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas - Fiocruz
Keywords:	culture, Group B Streptococcus, HIV, real-time polymerase chain reaction

SCHOLARONE™
Manuscripts

URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/djmf> Email: direnzo@unipg.it

Accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for diagnosis of Group B *Streptococcus* colonization in a cohort of HIV-infected pregnant women

Maria Isabel S. Gouvea, MSc^{1,2}, Esau C. Joao, PhD¹, Maria de Lourdes B. Teixeira, MSc^{1,2}, Jennifer S. Read, MD³, Sergio E. L. Fracalanza, PhD⁴, Claudia T.V. Souza, PhD², Maria José de Souza, MSc⁵, Helio M. Torres Filho, MD⁶, Cassiana C.F. Leite, MSc⁶, Pedro E. A. A. do Brasil, PhD²

1- Infectious Diseases Department, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brazil

2- Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – Fiocruz, Rio de Janeiro, Brazil

3 - Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California at San Francisco, San Francisco, CA, USA

4- Laboratório de Bacteriologia Médica do Instituto de Microbiologia Prof. Paulo de Góes, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

5 - Department of Bacteriology, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro

6- Laboratório Richet, Rio de Janeiro, Brazil

CORRESPONDING AUTHOR'S CONTACT INFORMATION:

Maria Isabel Gouvea

Infectious Diseases Department – Hospital Federal dos Servidores do Estado

Rua Sacadura Cabral, 178

4º andar – anexo IV – Pesquisa Clínica

Saúde – Rio de Janeiro, RJ, Brazil CEP: 20221-903

Tel. 55-21-2518-1594; FAX: 55-21-2263-7135

E-mail: bebelsgouvea@uol.com.br

WORD COUNT OF THE ABSTRACT: 200

WORD COUNT OF THE MAIN TEXT: 2734

SHORT VERSION OF TITLE: PCR for GBS diagnosis

KEY WORDS: culture; Group B Streptococcus; HIV; real-time polymerase chain reaction

ABSTRACT

Objective: There are limited data regarding Xpert performance to detect GBS in HIV-infected pregnant women. We evaluated the accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction test in a cohort of HIV-infected women.

Methods: At 35-37 weeks of pregnancy, a pair of combined rectovaginal swabs were collected for two GBS assays in a cohort of sequentially included HIV-infected women in Rio de Janeiro: 1) culture; and 2) real-time polymerase chain reaction assay [GeneXpert GBS (Cepheid, Sunnyvale, CA, US)]. Using culture as the reference, sensitivity, specificity, positive and negative likelihood ratios were estimated.

Results: From June 2012 to February 2015, 337 pregnant women met inclusion criteria. One woman was later excluded, due to failure to obtain a result in the index test; 336 were included in the analyses. The GBS colonization rate was 19.04%. Sensitivity and specificity of the GeneXpert GBS assay were 85.94% (95% CI, 75.38-92.42) and 94.85% (95% CI, 91.55-96.91), respectively. Positive and negative predictive values were 79.71% (95% CI, 68.78-87.51) and 96.63% (95% CI, 93.72-98.22), respectively.

Conclusions: GeneXpert GBS is an acceptable test for identification of GBS colonization in HIV-infected pregnant women and represents a reasonable option to detect GBS colonization in settings where culture is not feasible.

INTRODUCTION

During pregnancy, vaginal and rectal colonization of women have been implicated in the vertical transmission of Group B *Streptococcus* (GBS). About 50% of colonized pregnant women transmit GBS to their infants, of whom 1-2% develop invasive disease ^{1,2}. Two neonatal syndromes have been recognized: (a) early-onset disease (< 7 days of life, mainly in the first 24 hours), that most commonly presents as sepsis, pneumonia and less frequently as meningitis; and (b) late-onset disease (≥ 7 and ≤ 90 days of life), that usually presents with bacteremia, otitis media, arthritis, endocarditis and osteomyelitis ^{3,4}. Due to advances in neonatal care, mortality associated with early-onset disease declined substantially from 50% in the 1970s to 4-6% in the 1990s ^{1,5}. Nevertheless, mortality rates are still high in preterm infants and can reach 30% among those at ≤ 33 weeks of gestation. Moreover, long-term neurologic sequelae have been described among survivors, being more frequently associated with late-onset disease ^{1,3,5}. Two main strategies are currently recommended for prevention of neonatal disease: (a) universal maternal GBS screening at 35-37 weeks of gestation; and (b) risk-based prevention (for those at increased risk of neonatal disease)^{1,6-9}. Some countries have adopted a policy with these two strategies combined ^{1,6,10}. With implementation of intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) in all colonized women and in pregnant women who are at risk for GBS colonization, there has been a dramatic reduction in the prevalence of early neonatal disease over the last decade ^{1,2}. However, neonatal morbidity and mortality associated with GBS infection is still a concern even in developed countries ^{1,2}.

Despite its limitations, culture still is considered the gold standard for GBS diagnosis ¹. According the Centers of Disease Control and Prevention (CDC), and other GBS prevention guidelines ^{1,11}, the universal screening approach should be performed at

35-37 weeks of gestation, with specimens obtained from vaginal and rectal sites, and using broth enrichment ^{1,11}. Its limitations were previously described as: (a) time-consuming; (b) a low negative predictive value; and (c) accuracy varying depending on the timing or site of specimen collection, as well as the experience of laboratory professionals ^{1,5,12}. Even in the best scenario, sensitivity was estimated at 54.3% to 83.3% ^{13,14}. Additionally, a subset of pregnant women will not have the benefit of testing with cultures, namely women presenting at delivery ¹, presenting late for prenatal care (e.g., after 37 weeks of gestation), or delivering preterm ¹⁵. Culture cannot be performed for these groups due to the time required for results to become available and, consequently, the window for IAP will be lost.

Many rapid molecular-based tests have been developed as an alternative to culture to detect GBS colonization ¹⁶⁻¹⁸. Among these, reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) has been used and has shown good accuracy compared to antepartum and intrapartum cultures in the general population of pregnant women ^{1,16,17,19}. In the last decade, the GeneXpert GBS system (Xpert) ²⁰, a fully automated RT-PCR assay, has been developed and used for rapid diagnosis. This system integrates the steps of DNA extraction, amplification and detection. It targets a 3' DNA region adjacent to the *gfb* gene, and can be used in different settings, such as antepartum and intrapartum screening ²⁰⁻²².

The Xpert performance have been previously reported as having high accuracy in the general population of pregnant women ²²⁻²⁴. However, there is no specific recommendation regarding rapid test screening for GBS in HIV-infected pregnant women. The culture performance for GBS screening in HIV-infected pregnant women may be impaired by the chronic use of antibiotics for opportunistic infections prophylaxis in this population. Currently, there are no specific data regarding the

performance of culture or GBS molecular rapid tests performances in a population of HIV-infected pregnant women. In order to generate data regarding GBS screening of HIV-infected pregnant women, the aim of this study was to evaluate the accuracy of the ~~Xpert~~ assay for antepartum diagnosis of GBS colonization in a cohort of HIV-infected pregnant women.

METHODS

1.1 Study design and ethical statement

This analysis was embedded within a prospective cohort study conducted at a referral center for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV in Rio de Janeiro. The study was reviewed and approved by the local institutional review board (study number 000.464). All the study subjects provided written informed consent. A cohort of HIV-infected pregnant women was established in 1996 at Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE), Rio de Janeiro, Brazil and data from this cohort has been described in detail previously ²⁵. HFSE is a public tertiary hospital, funded by the Ministry of Health.

1.2 Participants

The study population for this analysis comprised women sequentially enrolled in the prospective cohort study at HFSE from June 2012 to February 2015. Eligibility criteria for this analysis were: (a) confirmed of HIV infection (according to Brazilian and US guidelines); (b) willingness and ability to sign informed consent (older than 18 years or ≤ 18 years with consent signed by a legal guardian/parent); (c) agreement to have ano-vaginal swabs collected; (d) gestational age of 35-37 weeks; and (e) intention to deliver at HFSE. Exclusion criteria were: (a) use of topical (vaginal) antibiotics in the week prior to swab collection; (b) use of oral (systemic) antibiotics in the month prior to swab collection; (c) subsequent pregnancies during the study period (only the first pregnancy was included); and (d) inability to have culture or Xpert result.

1.3 Data and specimen collection

Sociodemographic characteristics, laboratory data, maternal and neonatal outcomes were obtained from medical records or extracted from the cohort database. Two combined vaginal/rectal specimens were collected, one with a Rayon swab, for

GBS culture (inserted in Stuart transport medium) and the other with a Cepheid collection device for the Xpert assay²⁰ (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). First, excessive secretions from the vagina were wiped away prior to sampling secretions and no sterile gel was used during vaginal exam. Then the lower one-third of the vagina was sampled with both swabs, with each swab being inserted through the anal sphincter for rectal sampling¹. The two swabs were brushed together for a better sample distribution. Only the GBS culture results were used for clinical decision-making regarding IAP.

1.4 Reference standard

Cultures were performed at the institution laboratory. Swabs were inoculated into Todd-Hewitt broth containing nalidixic acid (15µg/l) and gentamicin (8µg/l) and incubated at 37° C in 5% CO₂ for 24 hours. Subcultures were performed on 5% sheep blood agar for isolation of GBS. After overnight incubation, broth cultures showing no visible turbidity were re-incubated and sub-cultured in sheep blood agar after 48 hours. Traditional physiological, biochemical methods and the Vitek 2 system (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA) were used for GBS identification. Laboratory personnel performing culture were blinded to the Xpert results.

1.5 Index test

Xpert tests were processed in a quality-certified external laboratory (Laboratório Richet). Xpert is a qualitative rapid test that runs on GeneXpert Dx System (Cepheid, California, Sunnyvale, USA). This platform automates and integrates sample lysis, nucleic acid purification and amplification, and detection of the target sequence in complex samples using real-time PCR. The assay includes reagents for the simultaneous detection of the target GBS DNA, a sample-processing control (SPC) to monitor processing conditions, and an internal control (IC) to monitor PCR conditions and the absence of reaction inhibition. The GBS primers and probe detect a target within a 3'

DNA region adjacent to the *cfb* gene of GBS. In case of invalid or erroneous results, the assays can be retested until either a positive or negative result are obtained ²⁰. Precision and reproducibility procedures were performed according to Cepheid verification plan. All Xpert tests were stored and conducted within 96 hours of swab collection according to manufacturer recommendations. For this study, Xpert results were defined as: POSITIVE, GBS target nucleic acid is detected, presumptive for GBS colonization; NEGATIVE, GBS nucleic acid is not detected, presumed non-colonized status; INVALID, the SPC and/or IC does not meet acceptance criteria; ERROR, a system component failed or the probe check failed; and NO RESULT, a power failure occurred or problems were detected in the cartridge. The Xpert result was blinded to all health professionals providing care to research participants including those conducting GBS culture.

1.6 Analysis plan

Data are presented as median and interquartile range (IQR) for continuous measures and frequency and proportion for categorical variables. For continuous variables, the Mann-Whitney test was used to compare subgroups where appropriate. Chi-square or Fisher's exact tests were used to compare proportions. A *p* value of <0.05 was considered significant.

The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratios, with their respective binomial 95% confidence intervals, were calculated. Accuracy was defined as the proportion of sample correctly classified by the test. The Youden J Index was defined as sensitivity plus specificity minus one. The area under the ROC curve is defined as the sum of sensitivity and specificity divided by two. All statistical analyses were performed using SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc.,

Chicago, IL, USA) and R version 3.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, 2013, Vienna, Austria) statistical software.

RESULTS

A total of 390 HIV-infected pregnant women presented for prenatal care during the study period. Of those, 337 met inclusion criteria (Figure 1) and one was later excluded due to failure to obtain a result of the Xpert test (NO RESULT). (This participant was GBS culture negative (such that exclusion of this patient did not affect the sensitivity results). Among 336 HIV-infected pregnant women, 64 (19.05%) had positive GBS culture results, while 69 (20.54%) subjects had positive Xpert results. Nine women had a positive culture but a negative rapid test. Of the 272 culture-negative samples, 14 were positive with Xpert and 258 were negative with both methods. In initial testing, Xpert did not yield a result in two of the specimens. In one, the result was INVALID, but the assay was repeated and a negative result was obtained. In the other, even after retesting NO RESULT was obtained and this subject's data were excluded from the analyses.

The median age of women at enrollment was 27 years, and 76% were non-white (self-declared ethnicity). The median gestational age at entry was 17 weeks. There were no significant differences between the two subgroups (colonized vs non-colonized) in terms of the sociodemographic characteristics, laboratory data, and obstetric and neonatal outcomes (Table I).

Xpert had a sensitivity of 85.94% (55/64), a specificity of 94.85% (258/272), a positive predictive value of 79.71% (55/69), and a negative predictive value of 96.63% (258/267). The positive likelihood ratio was 16.70 and the negative likelihood ratio was 0.15 (Table II).

We also performed sub-analyses to evaluate the performance of the Xpert assay in different categories of selected variables (data not shown). The sensitivity and specificity were calculated for: age at first visit, CD4 (cell/mm³) at entry and at delivery,

and viral load at entry and at delivery. The lowest sensitivity observed for each of these variables was 80.00%, 80.00%, 84.40%, 85.70%, and 81.20% respectively. All of these variables showed specificity greater than 92%. Therefore, there was no evidence that any of the sample characteristics significantly changed the Xpert performance.

DISCUSSION

The main findings of this study are: (1) Xpert provided acceptable accuracy for the diagnosis of GBS colonization in HIV-infected pregnant women; and (2) Xpert offers the opportunity to rapidly rule-out GBS in circumstances where culture may not be feasible. In addition, there is no evidence to support that Xpert performance changes in different subgroups.

The accuracy results presented here are similar to previous reports from other authors describing Xpert use for antenatal diagnostics in the general population of pregnant women²¹ and its accuracy is similar to the culture accuracy from swabs collected in similar pregnancy periods¹⁹. Park et al. evaluated the performance of this assay in 175 pregnant women between 35 and 39 weeks of gestation and showed a sensitivity and specificity of 86.7% and 95.6%, respectively. Other studies, also conducted among the general population of pregnant women, have reported higher sensitivities for RT-PCR than cultures, mainly when the test was performed for intrapartum diagnosis and when enrichment samples were used^{13,15,23}.

We found some discordant results (23/336) between culture and Xpert, which have also been described by other authors in general population^{15,21}. A very low bacterial count and non-viable GBS may explain those cases with a negative culture result but a positive Xpert result (14/23). In these circumstances, only a PCR assay could detect GBS due to amplification with RT-PCR²¹. If this is universally true, then only Xpert will detect GBS in approximately 4% of all screened subjects, and the sensitivity of Xpert increases to 88.46% [79.50%- 93.81%].

Despite advances in the development of this platform, few studies have demonstrated good cost effectiveness in intrapartum diagnostic use^{21,22}. Xpert is still an expensive technology compared to GBS culture¹. Another disadvantage is that the test

does not provide antimicrobial susceptibility testing. GBS remains sensitive to penicillin, and non-beta lactam antibiotics should be used only in cases of seriously allergic patients. There is a global concern about the antibiotic susceptibility profile in these allergic women because resistance to clindamycin and erythromycin, the possible therapeutic alternatives, is rising worldwide ²⁶. Nevertheless, in this cohort, there were no penicillin-allergic women and all the isolates were penicillin-susceptible (as reported in a previous study with the same subpopulation at this center) ².

Trained health professional can easily handle ~~Xpert~~, as well as other rapid and point-of-care tests, and, as it is fully automated, results become available in less than 60 minutes. When compared with other molecular tests requiring manual handling, the automated system decreases the chance of contamination during specimen processing and shortens the length of time to the result ¹⁵. Further, it has the advantage of allowing testing in high-risk groups, including women presenting at delivery or late for prenatal care (e.g., after 37 weeks of gestation) and women at risk for preterm delivery ^{19,24}.

Many molecular technologies have been developed in the last decade, and the use of this automated diagnostic test has contributed to the prompt identification of GBS colonization, and consequently to the prevention of neonatal early onset disease, but there is still no consensus about the ideal scenario for replacement of culture by ~~Xpert~~. In Brazil, the Ministry of Health and the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations (FEBRASGO) recommend universal screening after 34 weeks gestation for both HIV-infected and uninfected women ^{27,28}, but the implementation of prevention policies varies greatly across several Brazilian states ²⁹. In our institution, we have successfully performed routine antenatal GBS screening by culture at 35-37 weeks gestation since 2008, and, in a different population of pregnant women, GBS prevalence was previously estimated as 32% ².

Considering that Xpert screening is about three times more expensive than GBS culture screening for the patient, a possible cost-effective approach would be to use the Xpert assay combined with culture. A reasonable strategy would be to replace culture in some specific situations, such as threatened preterm delivery, in pregnant women with no prenatal care or presenting late (> 37 weeks gestation) for care. The use of Xpert for GBS diagnosis is potentially beneficial for patients who are in continuously using prophylactic antibiotics for opportunistic infections, where culture is not feasible.

Our study had some limitations: (a) women who used antibiotics were not eligible and thus the performance of Xpert was not evaluated in this group of patients; (b) some HIV-infected women have indications for an urgent cesarean section, so we could not perform Xpert in the intrapartum setting where the best performance of the Xpert is expected^{1,22,30}. Perhaps this explains the lower sensitivity profile in our study population; and (c) we evaluated Xpert on non-enriched samples and this also probably have affected our results.

In conclusion, this study confirmed that Xpert is a reasonable test for prenatal diagnosis of maternal colonization with GBS in HIV-infected pregnant women in our setting and represents a suitable option in circumstances where faster results are needed and culture is not feasible. However, the results of this study cannot support the routine use of rapid tests for prenatal diagnosis of GBS colonization when culture is available. Further studies regarding the use of this tool for intrapartum GBS screening and for the screening of patients with previous use of antibiotics, as well as cost-effectiveness analyses, should improve our understanding of the applicability of this assay in this setting.

DECLARATION OF INTEREST STATEMENT: The authors report no declarations of interest.

REFERENCES

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control.* 2010;59(RR-10):1-36.
2. Joao EC, Gouvêa MI, Menezes JA, Matos HJ, Cruz MLS, Rodrigues CAS, de Souza MJ, Fracalanza SEL, Botelho ACN, Calvet GA, et al. Group B Streptococcus in a cohort of HIV-infected pregnant women: prevalence of colonization, identification and antimicrobial susceptibility profile. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2011;43(9):742-746.
3. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstetrics and Gynecology.* 2004;104(5 Pt 1):1062-1076.
4. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *Journal of Paediatrics and Child Health.* 2012;48(9):808-815.
5. Picard FJ, Bergeron MG. Laboratory detection of group B Streptococcus for prevention of perinatal disease. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology.* 2004;23(9):665-671.
6. Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists - College Statements & Guidelines. [accessed 2016 Feb 2]. <https://www.ranzcog.edu.au/college-statements-guidelines.html>
7. Group B Streptococcal Disease, Early-onset (Green-top Guideline No. 36). [accessed 2016 Feb 2]. <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg36/>
8. Joao E, Gouvea MI, Freimanis-Hance L, Cohen RA, Read JS, Melo V, Duarte G, Ivalo S, Machado DM, Pilotto J, et al. Institutional prevention policies and rates of Group B Streptococcus infection among HIV-infected pregnant women and their infants in Latin America. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2013;120(2):144-147.
9. Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales | Educación Permanente en Pediatría. [accessed 2016 Feb 2]. <http://www.ms.gba.gov.ar/sitios/pediatrica/guia-de-prevencion-y-tratamiento-de-las-infecciones-congenitas-y-perinatales/>
10. Homer CSE, Scarf V, Catling C, Davis D. Culture-based versus risk-based screening for the prevention of group B streptococcal disease in newborns: A review of national guidelines. *Women and Birth.* 2014;27(1):46-51.
11. Money D, Allen VM, Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. *Journal of obstetrics*

and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC. 2013;35(10):939–951.

12. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, Temmerman M, Verhelst R, Vanechoutte M. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC infectious diseases*. 2010;10:285.

13. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39(8):1129–1135.

14. Money D, Dobson S, Cole L, Karacabeyli E, Blondel-Hill E, Milner R, Thomas E. An evaluation of a rapid real time polymerase chain reaction assay for detection of group B streptococcus as part of a neonatal group B streptococcus prevention strategy. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada: JOGC*. 2008;30(9):770–775.

15. Buchan BW, Faron ML, Fuller D, Davis TE, Mayne D, Ledebner NA. Multicenter clinical evaluation of the Xpert GBS LB assay for detection of group B Streptococcus in prenatal screening specimens. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53(2):443–448.

16. Feuerschuette OM, Serratine AC, Bazzo ML, Martins TR, Silveira SK, da Silva RM. Performance of RT-PCR in the detection of Streptococcus agalactiae in the anogenital tract of pregnant women. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2012;286(6):1437–1442.

17. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid tests for group B Streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. *Pediatrics*. 2006;117(4):1055–1066.

18. Emonet S, Schrenzel J, Martinez de Tejada B. Molecular-based screening for perinatal group B streptococcal infection: implications for prevention and therapy. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2013;17(6):355–361.

19. de Tejada BM, Pfister RE, Renzi G, François P, Irion O, Boulvain M, Schrenzel J. Intrapartum Group B streptococcus detection by rapid polymerase chain reaction assay for the prevention of neonatal sepsis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(12):1786–1791.

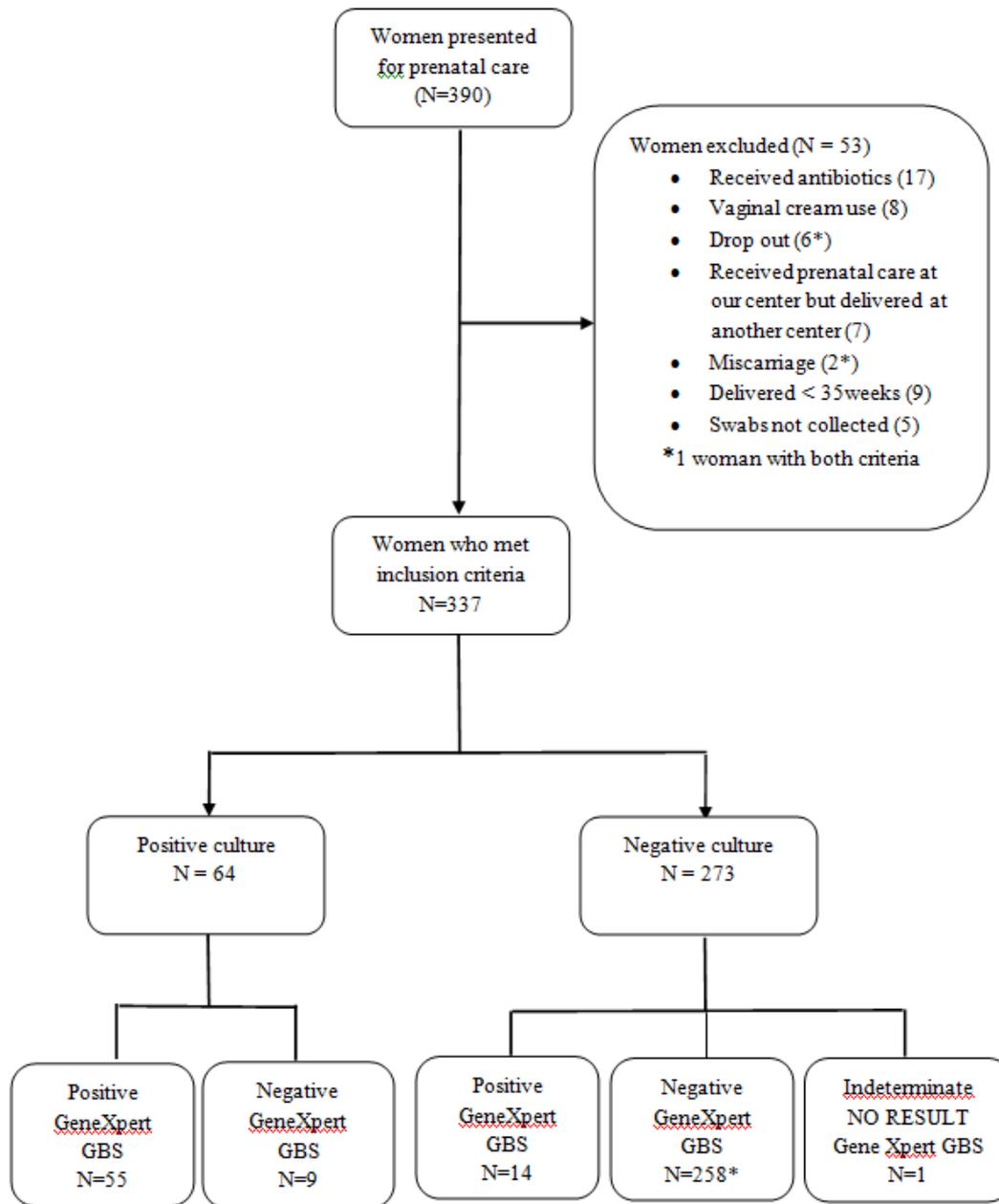
20. Cepheid | Xpert GBS. [accessed 2016 Feb 2]. <http://www.cephheid.com/us/cephheid-solutions/clinical-ivd-tests/sexual-health/xpert-gbs>

21. Park JS, Cho D-H, Yang JH, Kim MY, Shin SM, Kim E-C, Park SS, Seong M-W. Usefulness of a rapid real-time PCR assay in prenatal screening for group B streptococcus colonization. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013;33(1):39–44.

22. El Helali N, Nguyen J-C, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(3):417–423.

23. Young BC, Dodge LE, Gupta M, Rhee JS, Hacker MR. Evaluation of a rapid, real-time intrapartum group B streptococcus assay. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(4):372.e1–6.
24. Abdelazim IA. Intrapartum polymerase chain reaction for detection of group B streptococcus colonisation. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;53(3):236–242.
25. Calvet GA, João EC, Nielsen-Saines K, Cunha CB, Menezes JA, D'Ippolito MM, Cruz MLS, Martins EB, Silva SMS, Medeiros AF, et al. Trends in a Cohort of HIV-infected Pregnant Women in Rio de Janeiro, 1996-2004. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2007;10(3):323–337.
26. Panda B, Iruretagoyena I, Stiller R, Panda A. Antibiotic resistance and penicillin tolerance in ano-vaginal group B streptococci. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2009;22(2):111–114.
27. Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes - 2010 | Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. [accessed 2016 Feb 2]. <http://www.aids.gov.br/publicacao/consenso-recomendacoes-para-profilaxia-da-transmissao-vertical-do-hiv-e-terapia-antirretro>
28. Febrasgo |. [accessed 2016 Feb 2]. <http://www.febrasgo.org.br/site/>
29. Função JM, Narchi NZ. [A study of group B streptococcus in pregnant women of eastern São Paulo]. *Revista Da Escola De Enfermagem Da U S P*. 2013;47(1):22–29.
30. Gavino M, Wang E. A comparison of a new rapid real-time polymerase chain reaction system to traditional culture in determining group B streptococcus colonization. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):388.e1–4.

Figure 1: Flow diagram: Results of Group B *Streptococcus* culture and real-time polymerase chain reaction (GeneXpert GBS) screening in HIV-infected pregnant women



*One specimen initially with invalid result; after test was repeated, yielded a valid result (NEGATIVE) PCR (polymerase chain reaction)

Table I. Characteristics of HIV-infected pregnant women and their infants, by GBS colonization status (N=336)*

Variables	All pregnant women	Positive GBS Culture N (%)	Negative GBS Culture N (%)	Statistical Test	p-Value
Demographics					
Ethnicity (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.195
Non-white	257 (76.5)	45 (70.3)	212 (77.9)		
White	79 (23.5)	19 (29.7)	60 (22.1)		
Marital status (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.791
Married/living with partner	221 (65.8)	43 (67.2)	178 (65.4)		
Single/Divorced/Widowed	115 (34.2)	21 (32.8)	94 (34.6)		
Illicit drug use (n=336) (number, %)				Fisher's Exact Test	0.286
Yes	25 (7.4)	7 (10.9)	18 (6.6)		
No	311 (92.6)	57 (89.1)	254 (93.4)		
Tobacco use (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.259
Yes	64 (19.0)	9 (14.1)	55 (20.2)		
No	272 (81.0)	55 (85.9)	217 (79.8)		

Alcohol use (n=336)(number, %)				Pearson Chi-Square	0.253
Yes	62 (18.5)	15 (23.4)	47 (17.3)		
No	274 (81.5)	49 (76.6)	225 (82.7)		
Years of education (n=334) (median, IQR)	9 (7-12)	9 (7-12)	9 (7-12)	Mann-Whitney	0.174
Years of education (n=334) (number, %)				Fisher's Exact Test	0.634
0-6	63 (18.9)	14 (22.2)	49 (18.1)		
7-12	253 (75.7)	47 (74.6)	206 (76.0)		
≥ 13	18 (5.4)	2 (3.2)	16 (5.9)		
Age at entry (y) (n=336) (median, IQR)	27 (23.0-32.0)	26 (23-30)	27 (23-33)	Mann-Whitney	0.088
Age at entry (y) (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.303
≤ 25	138 (41.1)	29 (45.3)	109 (40.1)		
26-34	152 (45.2)	30 (46.9)	122 (44.8)		
≥ 35	46 (13.7)	5 (7.8)	41 (15.1)		
Monthly family income (US\$) (n=334) (median, IQR)	1.5 (1.0-2.0)	1.75 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-2.0)	Mann-Whitney	0.080
<u>Pregnancy-related characteristics</u>					
Number of prenatal care visits (n=336) (median, IQR)	7(5-9)	7(6-9)	7.5(5-9)	Mann-Whitney	0.413

Number of prenatal care visits (n=336)(number, %)				Pearson Chi-Square	0.660
<6	86 (25.6)	15 (23.4)	71 (26.1)		
≥6	250 (74.4)	49 (76.6)	201 (73.9)		
Parity (n=336)(number, %)				Pearson Chi-Square	0.147
0	72 (21.4)	18 (28.1)	54 (19.9)		
≥ 1	264 (78.6)	46 (71.9)	218 (80.1)		
Syphilis during pregnancy (n=336)(number, %)				Pearson Chi-Square	0.758
Yes	46 (13.7)	8 (12.5)	38 (14.0)		
No	290 (86.3)	56 (87.5)	234 (86.0)		
Rupture of membranes ≥ 18 h before delivery (n=320) (number, %)				Fisher's Exact Test	0.602
Yes	6 (1.9)	0 (0)	6 (2.3)		
No	314 (98.1)	63 (100.0)	251 (97.7)		
Type of delivery (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.589
Vaginal	106 (31.5)	22 (34.4)	84 (30.9)		
Cesarean section	230 (68.5)	42 (65.6)	188 (69.1)		
Gestational age at entry (n=336) (median, IQR)	17 (11.0-25.0)	19 (11.3-25.8)	17 (11.0-25.0)	Mann-Whitney	0.330

Neonatal outcomes

Birth weight (n=335) (median, IQR)	3050.0 (2770.0-3360.0)	3085.0 (2883.8-3291.3)	3040.0 (2735.0-3390.0)	Mann-Whitney	0.866
Birth weight (n=335) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.887
< 2500 grams	33 (9.9)	6 (9.4)	27 (10.0)		
≥ 2500 grams	302 (90.1)	58 (90.6)	244 (90.0)		
Length (cm) (n=334) (median, IQR)	48.3 (47.0-50.0)	48.5 (47.0-49.5)	48.0 (47.0-50.0)	Mann-Whitney	0.626
Gestational age (weeks) (n=333) (median,IQR)	38 (38.0-39.0)	39.0 (38.0-39.0)	38.0 (38.0-39.0)	Mann-Whitney	0.156
Gestational age (n=333) (number, %)				Fisher's Exact Test	0.751
< 37 completed weeks of gestation	17 (5.1)	4 (6.2)	13(4.8)		
≥ 37 completed weeks of gestation	316 (94.9)	60 (93.8)	256 (95.2)		

HIV-related characteristics

Viral load at entry (copies/mL) (n=336) (median, IQR)	3301 (110-15706)	5277 (50-31972)	3132 (131-15084)	Mann-Whitney	0.685
Viral load at entry (copies/mL) (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.260
<50	67 (19.9)	16 (25.0)	51 (18.8)		
≥50	269 (80.1)	48 (75.0)	221 (81.2)		
Viral load at delivery (copies/mL) (n=333) (median, IQR)	49 (49-195)	49 (49-405)	49 (49-170)	Mann-Whitney	0.088

Viral load at delivery (copies/mL) (n=333) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.189
<50	206 (61.9%)	35 (54.7)	171 (63.6)		
≥50	127 (38.1%)	29 (45.3)	98 (36.4)		
CD4 (cells/mm³) at entry (n=336) (median, IQR)	428 (257-636)	461 (292-704)	421 (247-623)	Mann-Whitney	0.191
CD4 (cells/mm³) at entry (n=336) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.386
0-199	48 (14.3)	6 (9.4)	42 (15.4)		
200-349	73 (21.7)	13 (20.3)	60 (22.1)		
≥ 350	215 (64.0)	45 (70.3)	170 (62.5)		
CD4 (cells/mm³) at delivery (n=330) (median, IQR)	547 (371-766)	578 (426-805)	543 (359-760)	Mann-Whitney	0.348
CD4 (cells/mm³) at delivery (n=330) (number, %)				Pearson Chi-Square	0.174
0-199	29 (8.8)	2 (3.1)	27 (10.2)		
200-349	42 (12.7)	10 (15.6)	32 (12.0)		
≥ 350	259 (78.5)	52 (81.3)	207 (77.8)		

*From a total 337 patients who met inclusion criteria, 1 was excluded from this analysis due to failure in obtain a result of Xpert GBS test (NO RESULT)

Table II Performance of GeneXpert GBS test for detection of Group B *Streptococcus* in the ano-genital region of HIV-infected pregnant women, compared with culture as reference (N=336)

Parameters	Estimate	95% Confidence Interval
Sensitivity (%)	85.94	75.38 – 92.42
Specificity (%)	94.85	91.55 - 96.91
Accuracy (%)	93.15	89.94 - 95.40
Positive predictive value (%)	79.71	68.78 – 87.51
Negative predictive value (%)	96.63	93.72 - 98.22
Positive likelihood ratio	16.70	9.94 – 28.05
Negative likelihood ratio	0.15	0.08 – 0.27
Youden index	0.81	0.72 – 0.89
Area under ROC curve	0.904	NA

5.2 ARTIGO 2

Artigo 2 em processo de submissão

GROUP B *STREPTOCOCCUS*: RECURRENCE OF COLONIZATION IN SUBSEQUENT PREGNANCIES IN A COHORT OF HIV-INFECTED PREGNANT WOMEN

Abstract

Objective: the purpose of the study is to determine the frequency of GBS recolonization in subsequent pregnancies in a cohort of HIV-infected pregnant women

Study design: This is a retrospective cohort study at a center for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Eligible pregnant women was HIV-Infected women who attended at the center during pregnancy, had at least one subsequent pregnancy, and were screened for GBS genital colonization in an index pregnancy and in a subsequent pregnancy. We evaluated the prevalence of GBS colonization in both pregnancies and recurrence of colonization was assessed among those with prior GBS colonization. Risk factors for GBS recolonization were also investigated.

Results The GBS colonization rate in subsequent pregnancy was 53.3% in GBS- colonized pregnant women in index pregnancy compared to 15.6% for GBS- non colonized in first pregnancy ($p=0.001$). The relative risk for GBS colonized pregnant women to be recolonized in a subsequent pregnancy was 3.43 (95% CI [1.61-7.32]). Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and low birth weight in the index gestation and illicit drug use in the subsequent pregnancy were significantly associated with GBS recolonization.

Conclusion GBS colonization in a prior pregnancy is associated with a high risk of recolonization in subsequent pregnancy in HIV-infected pregnant women

Keywords: Group b *Streptococcus*, colonization, recurrence, HIV-infection, pregnancy

Background:

Group b *Streptococcus* (GBS) remains the leading cause of neonatal infectious disease. Maternal colonization is the major risk factor for early-onset neonatal colonization and GBS neonatal disease (EOGND). Intrapartum antibiotic prophylaxis (IAP) for all GBS-colonized pregnant women during labor have reduced incidence of EOGND, but has no impact on late-onset disease (1). Efforts to identify the maternal population at greater risk for colonization and then eligible for IAP have been made. Two main strategies have been implemented worldwide, one screening-based and other risk-based (1). The knowledge of risk of colonization in women with history of previous GBS colonization could help bringing additional information to determine the risk and corroborate indication of IAP use, in scenario of pregnant women who were not screened or with unknown GBS status in a subsequent pregnancy.

Limited number of studies evaluated the recurrence of GBS (Group B *Streptococcus*) colonization in subsequent pregnancies (2-6). A recent systematic review found only 5 studies evaluating this issue. All studies in this review included general pregnant women population (7). As of our knowledge, this is the first study aiming to estimate GBS recurrence rate in a cohort of HIV-infected pregnant women.

Material and Methods

We conducted a retrospective cohort study at a center for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV in Rio de Janeiro. Since July 2008, GBS universal screening between 35-37 weeks' gestation has been implemented routinely in prenatal care. All HIV-infected (according to Brazilian and US guidelines) pregnant women who had two or more consecutive deliveries, with known GBS status (from rectovaginal swab and/or urine culture) in both pregnancies were eligible. The study was performed with data from August 2008 to August 2015. Exclusion criteria were women with unknown GBS status (GBS screening not performed in one or both pregnancies), women who delivered before 35 weeks of gestation and women with a previous neonate with GBS disease (Figure 1). The study was approved by the local institutional review board (IRB) (Nr 1.147.540).

Gestational age was determined according to first trimester ultrasound and last menstrual period. HIV-infected pregnant women were screened for GBS

colonization between 35-37 weeks' gestation. Lower vaginal/anal swabs were collected using sterile swabs sticks. Swabs were inoculated directly into Todd-Hewitt broth (Oxoid Ltd) containing nalidixic acid (15µg/ml) and gentamicin (8µg/ml) and incubated at 37 ° C in 5% CO₂ for 24h. Subcultures were performed on 5% sheep blood agar for isolation of GBS. All cultures were performed at local microbiology laboratory. Broth cultures showing no visible turbidity after overnight incubation were further re-incubated and subcultured after 48h onto sheep blood agar. Identification of GBS was performed by traditional physiological/biochemical methods and Vitek 2. GBS colonization status positive was defined by presence of GBS growth in rectovaginal swab collected during 35-37 weeks gestation or in urine culture routinely performed during prenatal care.

Clinical and laboratory data were extracted from Infectious Diseases Department, Clinical Research Center database (CRCD). Data in CRCD were extracted from hospital medical records and standardized data collections forms were filled by trained health research professionals. This form contains information on maternal and neonatal sociodemographic, clinical and laboratory data, including maternal and neonatal outcomes. Data was submitted to a quality control certification program.

We examined the HIV-infected pregnant women sociodemographic characteristics (marital status, race, presence of gestational diabetes mellitus – GDM, tobacco, alcohol and illicit drug use, parity, age at entry and gestational age at entry and at delivery) and laboratory characteristics (CD4 cell count and HIV viral load -VL at entry and at delivery) in the index and in the subsequent pregnancy. GBS positive culture samples were sent to a GBS National Reference laboratory and subtyped. Study population were grouped according to their colonization status (GBS positive and GBS negative). Mann-Whitney tests were used for group comparisons, and median and Interquartile range (IQR) were also calculated. Chi-square and Fisher's tests were used to compare proportions, and 95%CI were estimated for these proportions.

In the subsequent pregnancies, frequencies of GBS recolonization were examined and compared. The level of significance was set as 0.05 for all tests. Statistical analyses were performed using SPSS 13.0 for Windows software (SPSS, Chicago, IL).

Results

Between August 2008 and August 2015, 836 HIV-infected pregnant women were registered, attended at the HIV antenatal clinic and delivered at HFSE. Ninety one had two or more deliveries. At the end, seventy-five subjects met the criteria and were analyzed. (Figure 1)

Eleven women were excluded because GBS screening was not performed in the index or in the subsequent pregnancy (8 for preterm birth and swab failed to be collected in 3). Five were excluded due to loss to follow-up. Sociodemographic, maternal characteristics and neonatal outcomes of HIV-infected pregnant women in the index and subsequent pregnancy were described; twenty six samples were subtyped (Table 1).

Among the 75 participants, 30 were colonized with GBS in the first pregnancy (40.0%). Twenty three were GBS colonized at subsequent pregnancy (30.7%). Women colonized with GBS in the first pregnancy were more likely to be recolonized with a rate 16/30 (53.3%), compared to GBS non colonized women 7/45 (15.6%) in the first pregnancy ($p=0.001$). The median interval (months) between the prior and the subsequent pregnancy were 16.5 months in the GBS colonized group and 14.3 in the GBS non colonized group ($p=0.492$). The 2 groups (GBS-recolonized X GBS-non recolonized in subsequent pregnancy) did not differ regarding sociodemographic variables, CD4 cell count and viral load (VL) values (Table 2). Occurrence of GDM and neonatal low birth weight (<2500g) in the index gestation, illicit drug use in the subsequent pregnancy were significantly associated with GBS recolonization.

Discussion

This study confirmed that, as in general population, GBS recolonization rate is also high (53.3%) in subsequent pregnancy of HIV-infected women population. These findings are similar to other studies that showed that GBS colonized women in the first pregnancy are at significant risk for recurrence of GBS colonization in the subsequent pregnancies. Cheng et al. also reported a high frequency of GBS recolonization (38.2%) evaluating 251 women in subsequent pregnancies (2). Turrentine in a case control study involving 102 pregnant women colonized and 102 GBS non colonized found a recurrence rate of 53% (3). Page-Ramsey et al evaluating a cohort of 158 pregnant women with two pregnancies described a relative risk of 2.2 to be GBS-recolonized for a woman who was colonized in a first pregnancy (5); this finding was similar in the present study ($RR=3.43$) (5).

Cheng et al showed that women with a shorter interval between 2 pregnancies were more likely to be GBS recolonized in the subsequent pregnancy (2). We did not find an association between length of time between prior and subsequent deliveries and risk for recolonization as other authors (5,6).

Gestational Diabetes Mellitus, low birth weight in the first pregnancy and illicit drug use in the subsequent pregnancy were associated with GBS recolonization. Cheng et al. also found an association between GDM and recurrent GBS recolonization (2).

The current study has some limitations. The study did not have a large sample size population as successive pregnancies in HIV-infected population are usually less frequent than in general pregnant women population. So, the findings of the study may not generalize to others settings. We could not obtain all the serotyping results of the participants. From a total of 30 GBS positive samples isolated, seventeen were subtyped in the prior pregnancy, and nine (9/23) in the subsequent pregnancy. Amongst the 16 women who had GBS recolonization, 5 women had known serotyping results in both pregnancies, and all of them had the same serotype in both pregnancies, suggesting that recolonization was determined by the same GBS serotype. Due to limited sample size and lack of serotyping examination in some samples we cannot affirm this association.

Until now, GBS colonization in a prior pregnancy is not an indication for IAP in the subsequent pregnancy. However, all the published studies focusing on GBS colonization in recurrent pregnancies found a high rate of recolonization in the subsequent pregnancies. Additionally, many studies have shown a great proportion of women with unknown GBS status presenting at labor (5). The real value of previous GBS colonization for indication of IAP in pregnant women with unknown GBS status and its benefits for prevention of EOGND need to be established.

Conclusion:

The rate of GBS recolonization in subsequent pregnancies is high in GBS colonized women in a previous gestation in HIV-infected pregnant women. Presence of GDM, neonatal low birth weight at the index pregnancy and illicit drug use during subsequent pregnancy were associated with GBS recolonization in a subsequent pregnancy in this cohort. Further studies in HIV-infected pregnant women with larger sample size are needed to clarify the real value of the previous GBS colonization

status in order to support IAP in the setting of unknown GBS status in a subsequent pregnancy.

References:

1. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 19 de novembro de 2010;59(RR-10):1–36.
2. Cheng P-J, Chueh H-Y, Liu C-M, Hsu J-J, Hsieh T 'sang-T'ang, Soong Y-K. Risk factors for recurrence of group B streptococcus colonization in a subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. março de 2008;111(3):704–9.
3. Turrentine MA, Ramirez MM. Recurrence of group B streptococci colonization in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol*. agosto de 2008;112(2 Pt 1):259–64.
4. Tam T, Bilinski E, Lombard E. Recolonization of group B Streptococcus (GBS) in women with prior GBS genital colonization in pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. outubro de 2012;25(10):1987–9.
5. Page-Ramsey SM, Johnstone SK, Kim D, Ramsey PS. Prevalence of group B Streptococcus colonization in subsequent pregnancies of group B Streptococcus-colonized versus noncolonized women. *Am J Perinatol*. maio de 2013;30(5):383–8.
6. Colicchia LC, Lauderdale DS, Du H, Adams M, Hirsch E. Recurrence of group B streptococcus colonization in successive pregnancies. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. março de 2015;35(3):173–6.
7. Turrentine MA, Colicchia LC, Hirsch E, Cheng P-J, Tam T, Ramsey PS, et al. Efficiency of Screening for the Recurrence of Antenatal Group B Streptococcus Colonization in a Subsequent Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis with Independent Patient Data. *Am J Perinatol*. 18 de dezembro de 2015;

Figure 1 – Flowchart study population

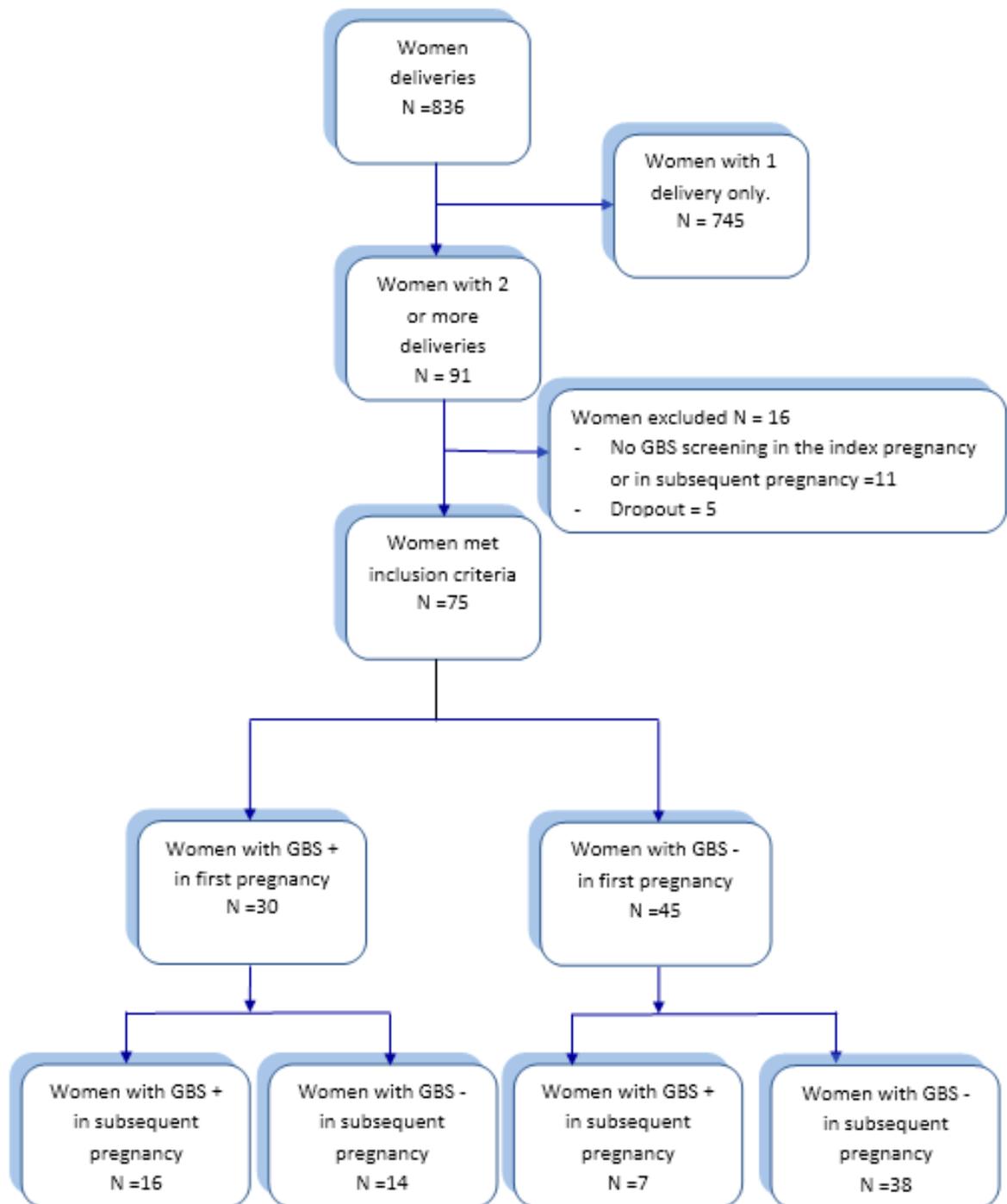


Table 1. Sociodemographic, maternal characteristics and neonatal outcomes of HIV- infected pregnant women in the index and subsequent pregnancy

Characteristics	Pregnancy	
	Index	Subsequent
Ethnicity (n=75) (number,%)		
Non-white	57 (76%)	NA
White	18 (24%)	
Age at entry (y) (n=75) (median, IQR)	22(22-29)	26 (22-31)
Marital Status (n=75) (number,%)		
Married/living with partner	50 (66.7%)	57 (76.0%)
Single/Divorced/Widowed	25 (33.3%)	18 (24.0%)
Numbers of years at school (n=75) (median, IQR)	8 (6-10)	9 (6-11)
Numbers of years at school (n=75) (number,%)		
< 6	15(20.0%)	13 (17.3%)
≥ 6	60 (80.0%)	62 (82.7%)
Monthly family income (minimum wages/month) (n=75) (median, IQR)	1 (1-2)	1 (1-2)
Monthly family income (minimum wages/month) (n=75) (number,%)		
<2	51 (68.0%)	50 (66.7%)
≥2	24 (32.0%)	25 (33.3%)
Diabetes (n=74 & n=73) (number,%)		
Yes	2 (2.7%)	4 (5.5%)
No	72 (97.3%)	69 (94.5%)
Missing	1	2
Tobacco Use (n=75) (number,%)		
Yes	17 (22.7%)	14 (18.7%)
No	58 (77.3%)	61 (81.3%)
Illicit Drug Use (n=75) (number,%)		
Yes	7 (9.3%)	6 (8.0%)
No	68 (90.7%)	69 (92.0%)
Alcohol use (n=75) (number,%)		
Yes	25 (33.3%)	16 (21.3%)
No	50 (66.7%)	59 (78.7%)
Gestational age at entry (n=75) (median, IQR)	22.5 (17.3 -28.0)	14.0 (10-25)
Parity (n=75) (median, IQR)	1 (0-2)	2 (1-3)
Parity (n=75) (number,%)		
0	49 (65.3%)	0
≥ 1	26 (34.7%)	75 (100%)
Gestational age at delivery (n=75) (median, IQR)	39 (38.0-39.3)	39 (38.0-40.0)
Birth weight (n=74) (median, IQR)	3010 (2779-3273)	3145 (2873-3485)
Birth weight (n=74) (number,%)		
<2500	6 (8.1%)	5 (6.8%)
≥2500	68 (91.9%)	69 (93.2%)
Missing	1	1
Birth height (n=75) (median, IQR)	49 (46.5-51)	48(47-49)
Viral Load at entry (copies/ml) (n=74 & n=75) (number,%)		
<50	10 (13.5%)	20 (26.7%)
≥50	64 (86.5%)	55 (73.3%)
Missing	1	0
Viral Load at delivery (copies/ml) (n=72 & n=75) (number,%)		
<50	36 (50.0%)	46 (61.3%)
≥50	36 (50.0%)	29 (38.7%)
Missing	3	0
CD4 (cells/mm³) at entry (n=75) (median, IQR)	397 (284-542)	446 (255-628)

Table 2. Associations between recurrent Group B *Streptococcus* colonization in HIV- infected pregnant women and factors from the index and subsequent pregnancy

Characteristics	N (30)	Recurrence of GBS N (%)	RR ¹	95% (CI) ²
Ethnicity (number,%)				
White	9	7 (77.8%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Non-white	21	9 (42.9%)	0,551	0,301-1,009
Marital Status: index pregnancy				
Married/living with partner	21	10 (47.6%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Single/Divorced/Widowed	9	6 (66.7%)	1,400	0,735-2,666
Numbers of year at school: index pregnancy				
≥ 6	24	13 (54.2%)	1 (Reference)	1 (Reference)
< 6	6	3 (50.0%)	0.923	0,383-2,227
Montly family income: index pregnancy (minimum salary/month)				
≥2	9	5 (55.6%)	1 (Reference)	1 (Reference)
<2	21	11 (52.4%)	0,943	0,462-1,923
GDM³: index pregnancy				
No	29	15 (51.7%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	1	1 (100.0%)	1,933	1,360-2,748
GDM³: subsequent pregnancy				
No	26	13 (50.0%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	3	2 (66.7%)	1,333	0,549-3,239
Missing	1	-		
Illicit Drug Use: subsequent pregnancy				
No	29	15 (51.7%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	1	1(100.0%)	1,933	1,360-2,748

Characteristics	N (30)	Recurrence of GBS N (%)	RR ¹	95% (CI) ²
Alcohol use: subsequent pregnancy				
No	26	13(50.0%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	4	3 (75.0%)	1,500	0,757-2,973
Tobaco use: subsequent pregnancy				
No	24	12 (50.0%)	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	6	4 (66.7%)	1,333	0,667-2,666
Parity: subsequent use				
0	1	1 (100.0%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≥ 1	29	15 (51.7%)	0,517	0,364-0,735
Birth weight: index pregnancy				
≥2500	29	15 (51.7%)	1 (Reference)	1 (Reference)
<2500	1	1 (100.0%)	1,933	1,360-2,748
Viral Load at entry (copies/ml): index pregnancy				
<50	6	3 (50.0%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≥50	24	13 (54.2%)	1,083	0,449-2,614
Viral Load at delivery (copies/ml): index pregnancy				
<50	13	9 (69.2%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≥50	16	7 (43.8%)	0,632	0,326-1,227
Viral Load at entry (copies/ml): subsequent pregnancy				
<50	11	7 (63.6%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≥50	19	9 (47.4%)	0,744	0,388-1,428
Viral Load at delivery (copies/ml): subsequent pregnancy				
<50	18	11 (61.1%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≥50	12	5 (41.7%)	0,682	0,318-1,464

Characteristics	N (30)	Recurrence of GBS N (%)	RR ¹	95% (CI) ²
CD4(cells/mm3) at delivery: index pregnancy				
>350	24	14 (58.3%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≤350	4	1 (25.0%)	0,429	0,76-2,419
Missing	2	-		
CD4(cells/mm3) at delivery: subsequent pregnancy				
>350	19	12 (63.2%)	1 (Reference)	1 (Reference)
≤350	10	3 (30.0%)	0,475	0,174-1,300
Missing	1	-		
GBS positive	30		-	-
Vaginal-retal culture	29	-		
Urine culture	1			

¹RR= Relative Risk; ²CI= Confidence Interval; ³GDM= Gestational Diabetes Mellitus

6 CONCLUSÕES

1. A sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo do teste Xpert GBS para o diagnóstico da colonização pelo EGB nas gestantes infectadas pelo HIV foi de 85.94%, 94.85%, 79.71%, 96.63% respectivamente. Essas medidas indicam que o teste também pode ser utilizado na prática clínica para o diagnóstico do EGB em pacientes infectadas pelo HIV.

2. A taxa de colonização por EGB na coorte de gestantes infectadas pelo HIV do Hospital Federal dos Servidores do Estado encontrada no estudo de acurácia foi de 19.04%.

3. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as gestantes colonizadas e não colonizadas, quanto à contagem de linfócitos CD4 na entrada da coorte e próxima ao parto.

4. Todas as cepas de EGB identificadas foram sensíveis à penicilina.

5. Não houve diferença estatisticamente significativa nos desfechos clínicos dos recém-natos nascidos de mães colonizadas que receberam tratamentos com penicilina e os nascidos de mães não colonizadas.

6. A taxa de recolonização pelo EGB em gravidez subsequente foi de 53.3%.

7. As seguintes características incrementaram a ocorrência de colonização por EGB em gestação subsequente: diabetes mellitus gestacional (GDM) e peso do recém-nato na gestação anterior e uso de drogas ilícitas na gestação subsequente

7 RECOMENDAÇÕES

1. O estudo confirma o bom desempenho do teste Xpert GBS, comparável ao desempenho da cultura, no diagnóstico antenatal (entre a trigésima quinta e a trigésima sétima semanas de gestação) da colonização pelo EGB nas gestantes infectadas pelo HIV, credenciando o mesmo como uma opção satisfatória também na subpopulação de gestantes infectadas pelo HIV.
2. Estudos adicionais empregando testes moleculares para diagnóstico da colonização pelo EGB na população de gestantes infectadas pelo HIV no período intraparto poderão contribuir para um melhor conhecimento da epidemiologia e para a redução da transmissão perinatal do EGB.
3. Futuros estudos com análise de custo-efetividade poderão auxiliar na avaliação da aplicabilidade do teste em substituição a cultura.
4. Devido ao maior risco de recolonização por EGB em gravidez subsequente, gestantes infectadas pelo HIV com histórico de colonização por EGB em gestação prévia deverão ser monitoradas e sempre rastreadas no período antenatal para que possam receber PAI em caso de parto via vaginal. Estas gestantes deverão ser informadas de sua condição de alto risco para ocorrência de recolonização.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Doare K, Heath PT. An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*. 2013 Aug 28;31 Suppl 4:D7–12.
2. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition - ISBN: 9780443068393| US Elsevier Health Bookshop [Internet]. [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://www.us.elsevierhealth.com/infectious-disease/mandell-douglas-and-bennett-principles-and-practice-of-infectious-diseases-expert-consult/9780443068393/>
3. Lancefield RC. A Serological differentiation of human and other groups of hemolytic Streptococci. *J Exp Med*. 1933 Mar 31;57(4):571–95.
4. Verani JR, McGee L, Schrag SJ, Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 2010 Nov 19;59(RR-10):1–36.
5. Manual of Clinical Microbiology, 9th Edition Edited by Patrick R. Murray, Ellen Jo Baron, James H. Jorgensen, Marie Louise Landry, and Michael A. Pfaller Washington, DC: ASM Press, 2007 2488 pp., illustrated. (hardcover) [Internet]. [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/1/153.1.full>
6. Slotved H-C, Kong F, Lambertsen L, Sauer S, Gilbert GL. Serotype IX, a Proposed New Streptococcus agalactiae Serotype. *J Clin Microbiol*. 2007 Sep;45(9):2929–36.
7. Hong J-S, Choi CW, Park K-U, Kim SN, Lee HJ, Lee HR, et al. Genital group B Streptococcus carrier rate and serotype distribution in Korean pregnant women: implications for group B streptococcal disease in Korean neonates. *J Perinat Med*. 2010 Jul;38(4):373–7.
8. Joao EC, Gouvêa MI, Menezes JA, Matos HJ, Cruz MLS, Rodrigues CAS, et al. Group B Streptococcus in a cohort of HIV-infected pregnant women: prevalence of colonization, identification and antimicrobial susceptibility profile. *Scand J Infect Dis*. 2011 Sep;43(9):742–6.
9. Slotved H-C, Elliott J, Thompson T, Konradsen HB. Latex assay for serotyping of group B Streptococcus isolates. *J Clin Microbiol*. 2003 Sep;41(9):4445–7.
10. Castellano-Filho DS, da Silva VL, Nascimento TC, Vieira MT, Diniz CG. Detection of group B Streptococcus in Brazilian pregnant women and antimicrobial susceptibility patterns. *Braz J Microbiol*. 2010;41(4):1047–55.
11. Steer PJ, Plumb J. Myth: Group B streptococcal infection in pregnancy: comprehended and conquered. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2011 Oct;16(5):254–8.

12. Foxman B, de Azevedo CLB, Buxton M, DeBusscher J, Pillai P, De Carvalho NS, et al. Acquisition and transmission of group B Streptococcus during pregnancy. *J Infect Dis*. 2008 Nov 1;198(9):1375–8.
13. Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, Gillespie B, Marrs CF, Borchardt SM, et al. Prevalence of group B streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Aug 1;39(3):380–8.
14. Barcaite E, Bartusevicius A, Tameliene R, Kliucinskas M, Maleckiene L, Nadisauskiene R. Prevalence of maternal group B streptococcal colonisation in European countries. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(3):260–71.
15. Costa AL dos R, Lamy Filho F, Chein MB da C, Brito LMO, Lamy ZC, Andrade KL. [Prevalence of colonization by group B Streptococcus in pregnant women from a public maternity of Northwest region of Brazil]. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia*. 2008 Jun;30(6):274–80.
16. Marconi C, Rocchetti TT, Rall VLM, Carvalho LR de, Borges VTM, Silva MG da. Detection of Streptococcus agalactiae colonization in pregnant women by using combined swab cultures: cross-sectional prevalence study. *São Paulo Med J Rev Paul Med*. 2010;128(2):60–2.
17. Dutra VG, Alves VMN, Olendzki AN, Dias CAG, de Bastos AFA, Santos GO, et al. Streptococcus agalactiae in Brazil: Serotype distribution, virulence determinants and antimicrobial susceptibility. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1).
18. Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol*. 2004 Nov;104(5 Pt 1):1062–76.
19. Simoes JA, Alves VMN, Fracalanza SEL, de Camargo RPS, Mathias L, Milanez HMBP, et al. Phenotypical characteristics of group B streptococcus in parturients. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2007 Apr;11(2):261–6.
20. Borger IL, d'Oliveira REC, Castro ACD de, Mondino SSB de. Streptococcus agalactiae in pregnant women: prevalence of colonization and antimicrobial susceptibility evaluation. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2005 Oct;27(10):575–9.
21. Beraldo C, Brito ASJ de, Saridakis HO, Matsuo T. Prevalence of vaginal and anorectal colonization by group B streptococcus in pregnant women in the last three months of gestation. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia*. 2004 Aug;26(7):543–9.
22. Função JM, Narchi NZ. [A study of group B streptococcus in pregnant women of eastern São Paulo]. *Rev Esc Enferm U P*. 2013 Feb;47(1):22–9.
23. Corrêa AB de A, Silva LG da, Pinto T de CA, Oliveira ICM de, Fernandes FG, Costa NS da, et al. The genetic diversity and phenotypic characterisation of Streptococcus agalactiae isolates from Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011 Dec;106(8):1002–6.

24. Beitune PE, Duarte G, Maffei CML, Fonseca CKD. Streptococcus agalactiae Colonization Among HIV-1-Infected Pregnant Women: Antimicrobial Susceptibility Evaluation. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007 Feb;44(2):246.
25. Gray KJ, Kafulafula G, Matemba M, Kamdolozi M, Membe G, French N. Group B Streptococcus and HIV infection in pregnant women, Malawi, 2008-2010. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1932–5.
26. Epalza C, Goetghebuer T, Hainaut M, Prayez F, Barlow P, Dediste A, et al. High incidence of invasive group B streptococcal infections in HIV-exposed uninfected infants. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e631–8.
27. Mavenyengwa RT, Moyo SR, Nordbø SA. Streptococcus agalactiae colonization and correlation with HIV-1 and HBV seroprevalence in pregnant women from Zimbabwe. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 May;150(1):34–8.
28. Shah M, Aziz N, Leva N, Cohan D. Group B Streptococcus colonization by HIV status in pregnant women: prevalence and risk factors. *J Womens Health* 2002. 2011 Nov;20(11):1737–41.
29. Dangor Z, Kwatra G, Izu A, Adrian P, van Niekerk N, Cutland CL, et al. HIV-1 Is Associated With Lower Group B Streptococcus Capsular and Surface-Protein IgG Antibody Levels and Reduced Transplacental Antibody Transfer in Pregnant Women. *J Infect Dis*. 2015 Aug 1;212(3):453–62.
30. El Beitune P, Duarte G, Maffei CML, Quintana SM, De Sá Rosa E Silva ACJ, Nogueira AA. Group B Streptococcus carriers among HIV-1 infected pregnant women: prevalence and risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Oct;128(1-2):54–8.
31. Lekala LM, Mavenyengwa RT, Moyo SR, Lebelo SL, Bolukaoto JY, Chukwu MO, et al. Risk Factors Associated with Group B Streptococcus Colonization and Their Effect on Pregnancy Outcome. *J Gynecol Obstet*. 2015 Dec 31;3(6):121.
32. Shet A, Ferrieri P. Neonatal & maternal group B streptococcal infections: a comprehensive review. *Indian J Med Res*. 2004 Sep;120(3):141–50.
33. Clifford V, Garland SM, Grimwood K. Prevention of neonatal group B streptococcus disease in the 21st century. *J Paediatr Child Health*. 2012;48(9):808–15.
34. Group B Streptococcal Disease, Early-onset (Green-top Guideline No. 36) [Internet]. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. [cited 2015 Nov 6]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg36/>
35. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AKM, Cousens S, et al. Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2012 Feb 11;379(9815):547–56.
36. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al. Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2015 May;28(7):766–82.

37. Honest H, Sharma S, Khan KS. Rapid tests for group B Streptococcus colonization in laboring women: A systematic review. *Pediatrics*. 2006;117(4):1055–66.
38. Picard FJ, Bergeron MG. Laboratory detection of group B Streptococcus for prevention of perinatal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2004 Sep;23(9):665–71.
39. Bosshard PP, Abels S, Altwegg M, Böttger EC, Zbinden R. Comparison of conventional and molecular methods for identification of aerobic catalase-negative gram-positive cocci in the clinical laboratory. *J Clin Microbiol*. 2004 May;42(5):2065–73.
40. Brigante G, Luzzaro F, Bettaccini A, Lombardi G, Meacci F, Pini B, et al. Use of the Phoenix automated system for identification of Streptococcus and Enterococcus spp. *J Clin Microbiol*. 2006 Sep;44(9):3263–7.
41. Maria Danna Delost. *Introduction to Diagnostic Microbiology for the Laboratory Sciences*. Jones & Bartlett Learning; 2015. 586 p.
42. Tazi A, Réglie-Poupet H, Dautzac F, Raymond J, Poyart C. Comparative evaluation of Strepto B ID chromogenic medium and Granada media for the detection of Group B streptococcus from vaginal samples of pregnant women. *J Microbiol Methods*. 2008 Jun;73(3):263–5.
43. Emonet S, Shah HN, Cherkaoui A, Schrenzel J. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1604–13.
44. Bizzini A, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry, a revolution in clinical microbial identification. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1614–9.
45. Mimica MJ, Martino MDV, Pasternak J. MALDI-TOF MS in the clinical microbiology laboratory. *J Bras Patol E Med Lab*. 2013 Aug;49(4):256–9.
46. Anhalt JP, Fenselau C. Identification of bacteria using mass spectrometry. *Anal Chem*. 1975 Feb 1;47(2):219–25.
47. Bizzini A, Durussel C, Bille J, Greub G, Prod'hom G. Performance of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for identification of bacterial strains routinely isolated in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol*. 2010 May;48(5):1549–54.
48. Cherkaoui A, Emonet S, Fernandez J, Schorderet D, Schrenzel J. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for rapid identification of Beta-hemolytic streptococci. *J Clin Microbiol*. 2011 Aug;49(8):3004–5.
49. Binghuai L, Yanli S, Shuchen Z, Fengxia Z, Dong L, Yanchao C. Use of MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of group B Streptococcus on chromID Strepto B agar. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2014 Oct;27:44–8.

50. El Aila NA, Tency I, Claeys G, Saerens B, Cools P, Verstraelen H, et al. Comparison of different sampling techniques and of different culture methods for detection of group B streptococcus carriage in pregnant women. *BMC Infect Dis.* 2010 Sep 29;10:285.
51. Yancey MK, Schuchat A, Brown LK, Ventura VL, Markenson GR. The accuracy of late antenatal screening cultures in predicting genital group B streptococcal colonization at delivery. *Obstet Gynecol.* 1996 Nov;88(5):811–5.
52. Faro J, Katz A, Bishop K, Riddle G, Faro S. Rapid diagnostic test for identifying group B streptococcus. *Am J Perinatol.* 2011 Dec;28(10):811–4.
53. Emonet S, Schrenzel J, Martinez De Tejada B. Molecular-based screening for perinatal group B streptococcal infection: Implications for prevention and therapy. *Mol Diagn Ther.* 2013;17(6):355–61.
54. Emmadi R, Boonyaratanakornkit JB, Selvarangan R, Shyamala V, Zimmer BL, Williams L, et al. Molecular methods and platforms for infectious diseases testing a review of FDA-approved and cleared assays. *J Mol Diagn JMD.* 2011 Nov;13(6):583–604.
55. Montague NS, Cleary TJ, Martinez OV, Procop GW. Detection of group B streptococci in Lim broth by use of group B streptococcus peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization and selective and nonselective agars. *J Clin Microbiol.* 2008 Oct;46(10):3470–2.
56. Scicchitano LM, Bourbeau PP. Comparative evaluation of the AccuProbe Group B Streptococcus Culture Test, the BD GeneOhm Strep B assay, and culture for detection of group B streptococci in pregnant women. *J Clin Microbiol.* 2009 Sep;47(9):3021–3.
57. Tajbakhsh S, Norouzi Esfahani M, Emaneini M, Motamed N, Rahmani E, Gharibi S. Identification of *Streptococcus agalactiae* by fluorescent in situ hybridization compared to culturing and the determination of prevalence of *Streptococcus agalactiae* colonization among pregnant women in Bushehr, Iran. *BMC Infect Dis.* 2013;13:420.
58. Davies HD, Miller MA, Faro S, Gregson D, Kehl SC, Jordan JA. Multicenter study of a rapid molecular-based assay for the diagnosis of group B Streptococcus colonization in pregnant women. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Oct 15;39(8):1129–35.
59. Yang S, Rothman RE. PCR-based diagnostics for infectious diseases: uses, limitations, and future applications in acute-care settings. *Lancet Infect Dis.* 2004 Jun;4(6):337–48.
60. Xpert GBS, Cepheid Innovation, Sunnyvale, CA, USA [Internet]. Cepheid. [cited 2015 Oct 16]. Available from: <http://www.cepheid.com/us/cepheid-solutions/clinical-ivd-tests/sexual-health/xpert-gbs>
61. GBS audit [Internet]. [cited 2016 Mar 14]. Available from: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/audit-quality-improvement/gbs-audit/>

62. Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, Roome A, Arnold KE, Craig AS, et al. A population-based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):233–9.
63. Senior K. Antenatal screening for group B streptococcus. *Lancet Infect Dis*. 2012 Aug;12(8):589–90.
64. Ministério da Saúde – Portal da Saúde - www.saude.gov.br - O Ministério [Internet]. [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio#58>
65. El Helali N, Nguyen J-C, Ly A, Giovangrandi Y, Trinquart L. Diagnostic accuracy of a rapid real-time polymerase chain reaction assay for universal intrapartum group B streptococcus screening. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Aug 1;49(3):417–23.

9 APÊNDICES

V – HÁBITOS

Fumo antes da gravidez atual: Não Sim quantos cigarros p/dia?

Manteve o fumo durante a gravidez atual: Não Sim quantos cigarros p/dia?

Álcool antes da gravidez atual: Não Sim Frequência (copos/doses p/dia)

Manteve o uso de álcool durante a gravidez atual: Não Sim quantos copos/doses p/dia?

Drogas ilícitas antes da gravidez atual: Não Sim Qual? _____ Via: _____

Frequência (doses p/dia)

Manteve o uso de Drogas ilícitas durante a gravidez atual: Não Sim Qual? _____ Via: _____

Frequência (doses p/dia)

VI – ALERGIAS

Não Sim Quais? _____

VII – INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS (gravidez atual) Não Sim Se sim, assinale abaixo:

Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Diabetes gestacional

HAS crônica Hipertensão transitória da gravidez Pré-eclâmpsia: Leve Grave

Asma s/uso de corticóide Asma c/uso de corticóide

Obesidade Baixo ganho ponderal

Tuberculose pulmonar Miomatose uterina Lupus eritematoso Epilepsia Trombose venosa profunda

Infecção urinária

Cardiopatia especifique: _____

Hematopatia especifique: _____

Outras intercorrências especifique: _____

VIII – INTERCORRÊNCIA OBSTÉTRICA (gravidez atual) Não Sim Placenta prévia Descolamento prematura da placenta

Sangramento genital: 1º trimestre 2º trimestre 3º trimestre CIUR Polidramnia Trauma uterino/abdominal

Trabalho de parto prematuro Oligodramnia Isoimunização Corioamnionite Amniorrexe prematura Outras
especifique: _____

Procedimentos invasivos (gravidez atual): Cordocentese Amniocentese

IX – OCORRÊNCIA DE DST E/OU VULVOVAGINITE Não Sim

Especifique: _____

X – EXAME FÍSICO NA PRIMEIRA CONSULTA Data: ____/____/____

Estatura: cm Peso habitual: kg Peso (1ª consulta) kg

IMC (usar peso e altura pré-gestacionais) Peso (KG)/ altura² (metro)

Exame clínico normal: Sim Não especifique: _____

Exame das mamas normal: Sim Não especifique: _____

Exame ginecológico normal: Sim Não especifique: _____

XI – COLPOCITOLOGIA Data: ____/____/____ Resultado: _____

XII – VACINAÇÃO ANTITETÂNICA Sim Não Doses prévias: 1 2 3

Última dose + de 10 anos? Sim Não Ignorado Data prevista das vacinações (assinale abaixo):

Primeira: ____/____/____ Realizada? Sim Não Segunda: ____/____/____ Realizada? Sim Não

Terceira: ____/____/____ Realizada? Sim Não Reforço: ____/____/____ Realizada? Sim Não

XIII - RASTREIO DE MRSA NO PRÉ-NATAL: Não Sim Sítio: Nasal vaginoanal Data: ____/____/____

XIV – IDADE GESTACIONAL DO RASTREIO DE MRSA: _____

XV - RASTREIO DE EGB NO PRÉ-NATAL: Não Sim Sítio: Vaginal Anal Vaginoanal Data: ____/____/____

XVI – IDADE GESTACIONAL DO RASTREIO DE EGB: _____

MOTIVOS DE NÃO COLETA		
Cultura EGB	MRSA	PCR (GeneXpert) EGB
<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas	<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas	<input type="checkbox"/> Parto < 35 – 37 semanas
<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal	<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal	<input type="checkbox"/> Abandono da assistência pré-natal
<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas	<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas	<input type="checkbox"/> Início do pré-natal após 35–37 semanas
<input type="checkbox"/> Uso antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Uso antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Uso antibióticos (exceto aqueles para tratar infecções oportunistas) nas 4 semanas anteriores à coleta dos swabs.
<input type="checkbox"/> Uso cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Uso cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.	<input type="checkbox"/> Uso cremes vaginais nos sete dias anteriores à coleta dos swabs.
<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs	<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs	<input type="checkbox"/> Houve sangramento no momento da coleta dos swabs
<input type="checkbox"/> Outro: _____	<input type="checkbox"/> Outro: _____	<input type="checkbox"/> Outro: _____

XVII - CULTURA PARA EGB : Não Sim Não se aplica

XVIII - CULTURA PARA MRSA : Não Sim Não se aplica

XIX - RESULTADOS DAS CULTURAS DE SWAB's EGB e MRSA

EGB	Vaginal	Anal	Ano vaginal	Data da coleta	MRSA	Nasal	Ano vaginal	Data da coleta
Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Positivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__
Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__	Negativo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	__/__/__

XX - PCR (GeneXpert) PARA EGB : Não Sim Não se aplica

XXI - RESULTADO DO PCR (GeneXpert) PARA EGB Positivo Negativo Inválido Erro Não se aplica

XXII - PCR PARA CMV: Não Sim Não se aplica

XXIII - RESULTADO DO PCR PARA CMV Positivo Negativo Não se aplica

XXIV - IDADE GESTACIONAL DA COLETA DO PCR PARA CMV: _____ Data: __/__/__

XXV - CLASSIFICAÇÃO SANGUÍNEA

A B AB O Rh: + - Feito teste de Coombs? Sim Não Sensibilizada? Sim Não

OBSERVAÇÕES: _____

Preenchido por: _____ Em: __/__/__

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____

Prontuário:

--	--	--	--	--	--	--	--

EVOLUÇÃO DA GRAVIDEZ

Consulta	1	2	3	4	5	6	7
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
IG							
Peso (kg)							
PA							
Alt. Uterina							
BCF							
Mov. Fetal							
Apresentação							
Edema MMII							
Consulta	8	9	10	11	12	13	14
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
IG							
Peso (kg)							
PA							
Alt. Uterina							
BCF							
Mov. Fetal							
Apresentação							
Edema MMII							
Consulta	15	16	17	18	19	20	21
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
IG							
Peso (kg)							
PA							
Alt. Uterina							
BCF							
Mov. Fetal							
Apresentação							
Edema MMII							
Consulta	22	23	24	25	26	27	28
Data	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
IG							
Peso (kg)							
PA							
Alt. Uterina							
BCF							
Mov. Fetal							
Apresentação							
Edema MMII							

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____

Prontuário:

--	--	--	--	--	--	--	--

EVOLUÇÃO/CONDUTA

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

Data: / /

Evolução	
Conduta	

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL	
Nome: _____	Prontuário: <input type="text"/>
EVOLUÇÃO/CONDUTA	
Data: / /	
Evolução	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Conduta	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Data: / /	
Evolução	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Conduta	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Data: / /	
Evolução	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Conduta	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Data: / /	
Evolução	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
Conduta	<hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>

FICHA DE EVOLUÇÃO DO PRÉ-NATAL

Nome: _____ Prontuário:

EVOLUÇÃO/CONDUTA

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

Data: / /	
Evolução	
Conduta	

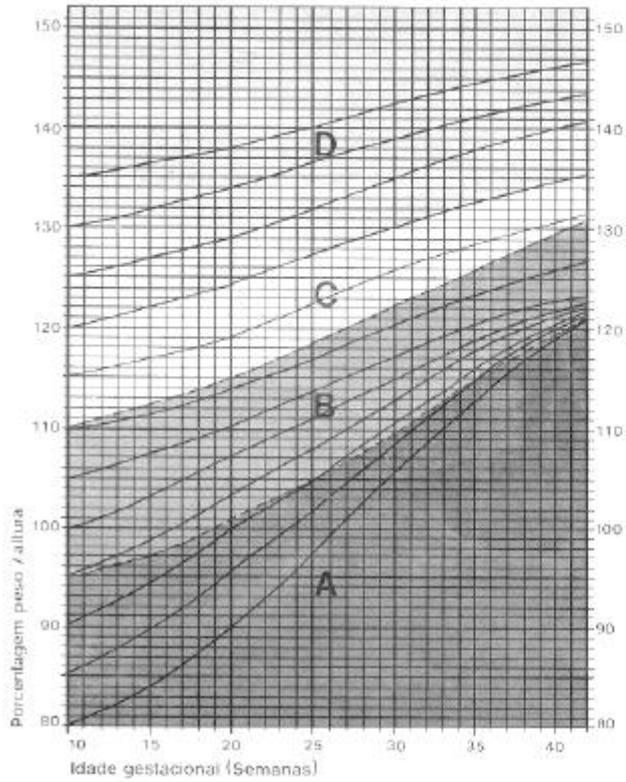
Data: / /	
Evolução	
Conduta	

GRÁFICOS DE AVALIAÇÃO MATERNO-FETAL

Nome: _____

Prontuário:

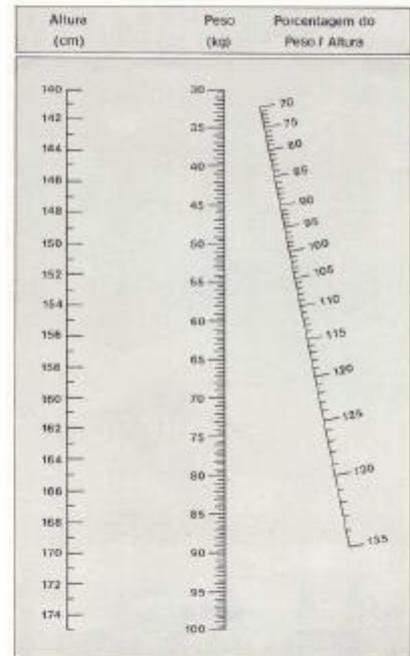
CURVA DE PESO/IDADE GESTACIONAL
(% DO PESO MATERNO EM RELAÇÃO AO PESO IDEAL/ALTURA)



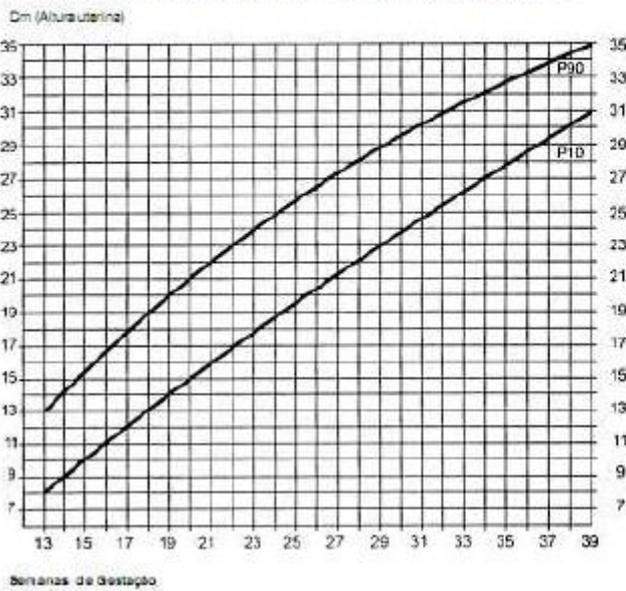
Categorias de Estado Nutricional

- A** Baixo peso
- C** Sobrepeso
- B** Normal
- D** Obesidade

NOMOGRAMA PESO/ALTURA



CURVA DE ALTURA UTERINA x IDADE GESTACIONAL



AVALIAÇÃO BIOFÍSICA FETAL

Nome: _____ Prontuário:

ULTRASSONOGRAFIA (1)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRAFIA (2)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRAFIA (3)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

AVALIAÇÃO BIOFÍSICA FETAL

Nome: _____ Prontuário:

ULTRASSONOGRRAFIA (4)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (5)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

ULTRASSONOGRRAFIA (6)

Data: ___/___/___ Nº de fetos: 1 2 3 4 5

Localização da placenta: Alta Média Baixa Não especificada Grau

Peso fetal: g Normal Grande Pequeno CIUR Morfologia: Normal Anormal

Especificar: _____

Idade gestacional(IG): sem dias IG à US é compatível com a DUM? Sim Não

DPP: Nova ___/___/___ Original ___/___/___ Anomalia fetal: Não Sim especificar: _____

Líquido amniótico: Normal Aumentado Diminuído Doppler: Sim Não

Útero-placentário: Não realizado Normal Anormal especificar: _____

Fetal e feto-placentário: Não realizado Normal Anormal especifique: _____

CARDIOTOCOGRAFIA

Nome: _____ Prontuário(HFSE):

1-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

2-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

3-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

4-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

5-Data: ___/___/___ Reativo Não reativo Linha de base: bpm DIP: I II III Ausente

Atividade uterina: Sim Não

Atualmente mora com: (pode marcar mais de uma opção): Pais/ Familiares Marido/filhos Companheiro Sozinha

Outros: _____ Nº. de pessoas que moram com a paciente (incluir a gestante):

Pratica alguma religião? Não Sim , especificar: _____

HÁBITOS:

História de Fumo: Não Sim

Parou? Não Sim , antes de engravidar após engravidar Não deseja responder

História de Álcool: Não Sim

Parou? Não Sim , antes de engravidar após engravidar Não deseja responder

Drogas ilícitas: Já fez uso? Não Sim , Não deseja responder

Qual? _____ Via: _____

Está utilizando nesta gravidez? Não Sim

Qual: _____ Via: _____

II - DADOS DA GESTAÇÃO

A gravidez foi planejada? Sim Não

Fazia uso de algum método contraceptivo antes desta gravidez? Não Sim , Qual? _____

Foi testada pela 1ª vez para HIV neste pré-natal? Sim Não

Sabia ser HIV+ quando engravidou? Sim Não Nº de gestações em que a paciente sabia ser HIV+ :

Fazia acompanhamento específico? Não Sim Instituição _____

Engravidou em uso de Antirretroviral? Não Sim

Esquema _____ Início: ____ / ____ / ____

Faz uso regular do antirretroviral prescrito? Sim Não

Há outro caso de HIV positivo na família? Sim Não

Tem parceiro atualmente? Não Sim Eventual Fixo Se fixo, há quanto tempo? _____ anos _____ meses

Parceiro atual está ciente do diagnóstico de infecção pelo HIV? Sim Não

Parceiro atual foi testado? Sim Não Não sabe

Se o parceiro atual foi testado, qual o resultado? Positivo Negativo Aguarda resultado Não sabe

Se parceiro atual é positivo, usa ARV? Não Sim , qual esquema: _____

Sexo anal: Sim Não Sexo durante período menstrual Sim Não

Usava preservativos antes de saber que era HIV+ ? Sim Não

Atualmente usa preservativos? Sempre Frequentemente Raramente Não tem relações sexuais Não usa , por quê? _____

História prévia de DST: Não Sim , especifique abaixo:

DST	Sim	Não	Não sabe	DST	Sim	Não	Não sabe	DST	Sim	Não	Não sabe
Sífilis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gonorréia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Condiloma genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herpes genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Corrimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Outro: _____			

SOROLOGIAS ANTI-HIV

Há quanto tempo sabe ser HIV positivo? _____

Alguma sorologia anti-HIV negativa? Não Sim Data: ___/___/___

Sorologia anti-HIV	Instituição	Data	HSE	Data	Reg. Virologia
1ª anti-HIV positivo (ELISA)		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	
2ª anti-HIV positivo (ELISA)		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	
Western Blot		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	
IFI		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	
Teste rápido positivo 1		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	
Teste rápido positivo 2		___/___/___	<input type="checkbox"/>	___/___/___	

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO HIV (pode marcar mais de uma opção):

Contato sexual com parceiro sabidamente HIV+ , especificar fator de risco nesse parceiro: _____

Contato sexual com parceiro com fator de risco para infecção HIV , especificar o fator de risco: _____

Contato sexual com pessoa com status sorológico desconhecido

Múltiplos parceiros heterossexuais

Bissexual

Abuso sexual Abuso físico

UDIV Hemofílico Hemotransfundido Risco ocupacional Transmissão vertical

Fator de risco desconhecido

Outro fator de risco , especificar: _____

Nº de parceiros com quem manteve relação sexual durante a vida:

O parceiro atual é HIV+? Sim Não Não sabe Vai testar Se Sim, faz uso de ARV? Sim Não Não sabe

Tempo de relacionamento anos meses.

Ficha de Pré-natal Infectologia 22/1/2013 Versão 1-2013 Pág. 3/10

STATUS SOROLÓGICO DOS FILHOS

Total de filhos (vivos ou mortos) que tiveram critérios de doença para o HIV segundo o CDC:

Nome dos Filhos	Data de Nascimento	Idade (anos)	Coleta teste anti-HIV		Resultados
			<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>
	/ /		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N	/ /	Pos <input type="checkbox"/> Neg <input type="checkbox"/>

VACINAS ADMINISTRADAS (em caso de data ignorada, usar o código 09/09/1900)

Gripe: 1. / / 2. / / 3. / / 4. / / 5. / /

Influenza A H₁N₁: / / / Pneumo 23: / / / Reforço após 5 anos: / / / Hepatite B: 1ª / / /
2ª / / / 3ª / / / 4ª / / /

Hepatite A : 1ª / / / 2ª / / / DT: 1ª / / / 2ª / / / 3ª / / / 4ª / / /

Outra, especificar: _____ : / / / Outra, especificar: _____ : / / /

Autorizou a coleta de material biológico para estocagem? Sim Não

Preenchido por: _____ Em: / / /

Tem alergia a algum medicamento? Não Sim Quais medicamentos? _____

Descreva abaixo quais esquemas ARV já foram ou estão sendo utilizados:

ESQUEMAS ARV	Início	Término	Indicação (*)	Motivo da troca
01	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
02	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
03	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
04	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
05	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
06	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
07	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
08	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
09	___/___/___	___/___/___	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	

(*)Legenda: 1-Prevenção de transmissão perinatal do HIV 2-Tratamento do HIV 3 - Acidente com material biológico 4-Intercurso sexual

Está em uso atualmente de algum medicamento não-ARV nesta gestação? Não Sim , quais? (preencha abaixo):

Medicamento	Início	Término
01.	___/___/___	___/___/___
02.	___/___/___	___/___/___
03.	___/___/___	___/___/___
04.	___/___/___	___/___/___
05.	___/___/___	___/___/___
06.	___/___/___	___/___/___
07.	___/___/___	___/___/___
08.	___/___/___	___/___/___
09.	___/___/___	___/___/___

HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA Não Sim,

ASSINALAR E ESPECIFICAR NO QUADRO ABAIXO (em caso de data ignorada, usar o código 09/09/1900)

Diabetes tipo 1 Diabetes tipo 2 Diabetes Gestacional

HAS crônica Hipertensão transitória da gravidez Pré-eclampsia: Leve Pré-eclampsia Grave Asma

DOENÇA	DATA DO DIAGNOSTICO	TRATAMENTO	CURADO
1.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
2.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
3.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
4.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>
5.	/ /	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>

OBSERVAÇÕES: _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

Hipertensão arterial Diabetes AVC IAM Outros

Especifique: _____

APÊNDICE C – Ficha de Parto

	
HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO SERVIÇO DE DOENÇAS INFECTOPARASITÁRIAS – DIP PROGRAMA DE PREVENÇÃO DA TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV FICHA DE PARTO	
PRONTUÁRIO (mãe): <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	
Nome: _____	
Local do Parto: _____	PARTO: Data: ___/___/___ Hora: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>
INÍCIO DO PARTO: Hora: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>	
DURAÇÃO DO TRABALHO DE PARTO: <input type="text"/> <input type="text"/> horas <input type="text"/> <input type="text"/> minutos	
TIPO: Vaginal espontâneo <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> Vaginal induzido <input type="checkbox"/> Cesáreo eletivo <input type="checkbox"/> Cesáreo de urgência <input type="checkbox"/>	
Hora da incisão: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/> A paciente estava em TP? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/>	
Indicação do parto cesáreo (se for o caso, assinalar mais de uma alternativa)	
<input type="checkbox"/> Parada da descida de apresentação fetal	<input type="checkbox"/> Profilaxia da TV do HIV; CV desconhecida ou CV detectável
<input type="checkbox"/> BCF anormal	<input type="checkbox"/> Falha de indução
<input type="checkbox"/> Má apresentação	<input type="checkbox"/> Amniorrexe prolongada
<input type="checkbox"/> Iteratividade	<input type="checkbox"/> Eclampsia
<input type="checkbox"/> Placenta Prévia	<input type="checkbox"/> Prolapso de cordão
<input type="checkbox"/> DPP	<input type="checkbox"/> Parada de progressão de TB
<input type="checkbox"/> DCP	<input type="checkbox"/> DST ativa/recente: _____
<input type="checkbox"/> DST ativa/recente: _____	<input type="checkbox"/> Outras: _____
<input type="checkbox"/> Outras: _____	<input type="checkbox"/> Outras: _____
AMNIOREXE: Espontânea <input type="checkbox"/> Artificial <input type="checkbox"/> Data: ___/___/___ Hora: <input type="text"/> <input type="text"/> : <input type="text"/> <input type="text"/>	
APRESENTAÇÃO FETAL: Cefálico <input type="checkbox"/> Pélvico <input type="checkbox"/> Cômico <input type="checkbox"/> Outro: _____	
LÍQUIDO AMNIÓTICO: Normal <input type="checkbox"/> Meconial <input type="checkbox"/> Fétido <input type="checkbox"/> Sanguinolento <input type="checkbox"/> Não avaliado	
PLACENTA: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> especifique: _____	
CORDÃO UMBILICAL: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/> especifique: _____	
RESULTADO PERINATAL: Natívivo <input type="checkbox"/> Natimorto (>20 semanas) <input type="checkbox"/> Aborto espontâneo (<20 semanas) <input type="checkbox"/> Aborto induzido <input type="checkbox"/>	
IDADE GESTACIONAL: DUM: <input type="text"/> <input type="text"/> semanas <input type="text"/> <input type="text"/> dias USG: <input type="text"/> <input type="text"/> semanas <input type="text"/> <input type="text"/> dias CAPURRO: <input type="text"/> <input type="text"/> semanas <input type="text"/> <input type="text"/> dias	
PROCEDIMENTO INVASIVO: (assinalar mais de uma alternativa se for o caso)	
<input type="checkbox"/> Nenhum	<input type="checkbox"/> Laceração Perineal
<input type="checkbox"/> Laqueadura Tubária	<input type="checkbox"/> Episiotomia
<input type="checkbox"/> Extração manual da Placenta	<input type="checkbox"/> Hemorragia materna
<input type="checkbox"/> Outro: _____	
LESÃO FETAL:	
<input type="checkbox"/> Nenhuma	<input type="checkbox"/> Lesão Cutânea
<input type="checkbox"/> Punção de escalpo	<input type="checkbox"/> Circular de cordão
<input type="checkbox"/> Outra: _____	
Ficha de parto 18/01/2013 Versão 1-2013 Pág. 1/3	

FOI USADO ALGUM MEDICAMENTO NÃO ANTIRRETROVIRAL NO TRABALHO DE PARTO E/OU PARTO?Nenhum medicamento Antibiótico Profilático **PROFILAXIA NO PARTO PARA EGB?** Não Sim Não se aplica Antibiótico utilizado: Penicilina Ampicilina Cefalosporina Clindamicina Vancomicina Outro , especifique: _____

Início: ___/___/___ Hora: [] [] : [] [] Término: ___/___/___ Hora: [] [] : []

OUTRO ANTIBIÓTICO PROFILÁTICO Não Sim

Qual? _____

Para: _____

ANTIBIÓTICO TERAPEÚTICO Não Sim

Qual? _____

Para tratar: _____

 OCITOCINA OUTRO MEDICAMENTO (não retroviral)

Medicamento: _____ Para: _____

ANTIRRETROVIRAL (AZT) EV: Não Sim **O AZT INTRA-PARTO NÃO FOI UTILIZADO POR QUE:** _____**HÁ OUTRAS INFORMAÇÕES PERTINENTES AO TRABALHO DE PARTO E AO PARTO?**Não Sim , especifique: _____

COMPLICAÇÕES NO PUERPÉRIO PRECOCE (7 dias)

<input type="checkbox"/> Hipotonia uterina	<input type="checkbox"/> Infecção puerperal	<input type="checkbox"/> Deiscência de sutura	<input type="checkbox"/> Restos placentários
<input type="checkbox"/> Mastite/Paramastite	<input type="checkbox"/> Abscesso de parede	<input type="checkbox"/> Hematoma de parede	<input type="checkbox"/> Alergias
Outro: _____			

Colheu sangue para carga viral no parto (até 7 dias após o parto)? Não Sim , data: ___/___/___ Resultado: _____Colheu sangue para VDRL no parto? Não Sim , data: ___/___/___ Resultado: _____

APÊNDICE D – Ficha de Acompanhamento do Recém-nato



PROJETO EGB - GESTANTES HIV+ E RECÉM-NATO
DIP - FICHA DE COLETA DE DADOS

I – DADOS DA MATERNIDADE

1. Identificação do Recém-Nato (RN)

Nome da mãe: _____ Prontuário (mãe):

Nome do RN: _____ Prontuário (RN):

Data do Nascimento: __/__/____ Hora:

2. Dados da mãe

Tipo de parto: Vaginal Cesáreo Fórceps Antibiótico para profilaxia de EGB no parto? Não Sim , especificar abaixo:
 Penicilina cristalina Cefalosporina Ampicilina Clindamicina Vancomicina Outro: _____

3. Dados do nascimento (ficha do parto):

Sexo: M F Peso: g Estatura: cm Perímetro cefálico: cm

Apgar: 1º min.: 5º min.: Cepuro: sem dias

Exame Clínico (alterações): Apnéia Bradicardia Cianose central Má perfusão periférica Desconforto respiratório
 Hipotonia Outros: _____

4. Manifestações clínicas do RN após o parto:

Manifestações		Início	Manifestações		Início
Hipotermia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Cianose	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Hipertermia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Apnéia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Bradicardia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Instabilidade hemodinâmica	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Taquicardia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Resíduo gástrico	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Desconforto respiratório	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Dilatação abdominal	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Outro (1):		__/__/__	Outro (2):		__/__/__

5. Dados da coleta de swabs do RN: Foram coletados swabs para EGB? Não Sim. Sílios (preencha abaixo):

Nasal Data: __/__/__ Resultado: Pos Neg Umbilical Data: __/__/__ Resultado: Pos Neg

Anal Data: __/__/__ Resultado: Pos Neg Outro: _____ Data: __/__/__ Resultado: Pos Neg

6. Dados de culturas de outros espécimes: Não Sim, material: _____ Resultado: Pos Neg

7. Dados da evolução clínica do RN na maternidade:

Diagnósticos		Início	Diagnósticos		Início
Pneumonia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Osteomielite	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Meningite	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Artrite séptica	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Bacteremia	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Adenite	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Sepsis	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__	Celulite	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	__/__/__
Outro (1):		__/__/__	Outro (2):		__/__/__

Co-Morbidades: Prematuridade: Não Sim Moderada (32-36 sem.) Acentuada (31-28 sem.) Extrema (<28 sem.)

Malformação congênita Não Sim , qual?: _____ Outros: _____

Ficha de Coleta de dados Projeto EGB ver 3/7/2009 Pag. 1/2

7. Dados da evolução clínica do RN na maternidade (continuação) Observações: _____

8. Uso de antimicrobianos pelo RN: O RN fez uso de antimicrobianos? Não Sim , quais? (assinale abaixo):

ESQUEMA	INDICAÇÃO	INICIO (data e hora)	TERMINO	EFEITOS ADVERSOS
		__/__/__ : __:__	__/__/__	
		__/__/__ : __:__	__/__/__	
		__/__/__ : __:__	__/__/__	
		__/__/__ : __:__	__/__/__	
		__/__/__ : __:__	__/__/__	
		__/__/__ : __:__	__/__/__	

9. Desfecho do caso na maternidade: Natimorto Óbito neonatal em: __/__/__ Motivo: _____

Alta em: __/__/__

Preenchido por: _____ Data: __/__/__

II – DADOS DO AMBULATÓRIO

Data de admissão no ambulatório: __/__/__

1. Dados antropométricos

Consultas	Data	Peso (g)	Estatura (cm)	Perímetro cefálico (cm)
1ª (15 dias)	__/__/__	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2ª (45 dias)	__/__/__	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3ª (3 meses)	__/__/__	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4ª (4 meses)	__/__/__	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5ª (6 meses)	__/__/__	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

2. Diagnósticos durante a evolução clínica

DIAGNÓSTICOS	INICIO	TERMINO	MÉTODO
1. _____	__/__/__	__/__/__	Clinico <input type="checkbox"/> Radiológico <input type="checkbox"/> Culture <input type="checkbox"/>
2. _____	__/__/__	__/__/__	Clinico <input type="checkbox"/> Radiológico <input type="checkbox"/> Culture <input type="checkbox"/>
3. _____	__/__/__	__/__/__	Clinico <input type="checkbox"/> Radiológico <input type="checkbox"/> Culture <input type="checkbox"/>
4. _____	__/__/__	__/__/__	Clinico <input type="checkbox"/> Radiológico <input type="checkbox"/> Culture <input type="checkbox"/>
5. _____	__/__/__	__/__/__	Clinico <input type="checkbox"/> Radiológico <input type="checkbox"/> Culture <input type="checkbox"/>

3. Desfecho do caso no ambulatório

Óbito em: __/__/__ Motivo: _____

Alta em: __/__/__ Perda de seguimento Transferido para: _____

Observações: _____

Preenchido por (carimbo e assinatura): _____ Data: __/__/__

P018 Uso de álcool durante a gravidez

Sim Não Sem informação

P019 Sabia ter sorologia positiva para o HIV quando engravidou?

Sim Não Sem informação

INFORMAÇÕES SOBRE A GESTAÇÃO

P020 Gesta P021 Para
 P022 Abortos Espontâneos P023 Abortos provocados P024 Total de Abortos
 P025 Natimortos P026 Mortes neonatais < 28 dias
 P027 N° de consultas de pré-natal no HFSE

DIAGNÓSTICO DO EGB NA GESTAÇÃO

P028 IG na coleta do primeiro swab vaginal/ anal e swab para cultura e Xpert GBS

P028A Semanas P028B Dias
 P029 Data da Coleta do swab para cultura EGB / /

P030 Cultura do swab vaginal/ anal para EGB

Positiva Negativa Desconhecido

P031 Data da Coleta do swab para PCR/EGB (Xpert GBS) / /

P032 PCR do swab vaginal/ anal para EGB (Xpert GBS)

Positivo Negativo Desconhecido Indeterminado

EXAMES LABORATORIAIS NA GESTAÇÃO

P033 Status sorológico

HIV Positivo HIV Negativo Desconhecido

P034 Data da primeira sorologia anti-HIV positiva / /

P035 Data do primeira sorologia anti-HIV positiva no HFSE / /

P036 VDRL 1

P037A VDRL 1 Pos Neg Não realizado

P037B Data do VDRL 1 / / P037C Título VDRL 1 1 /

P038 VDRL 2

P038A VDRL 2 Pos Neg Não realizado

P038B Data do VDRL 2 / / P038C Título VDRL 2 1 /

P039 VDRL 3

P039A VDRL3 Pos Neg Não realizado

P039B Data do VDRL 3 / / P039C Título VDRL 3 1 /

P040 TPHA Pos Neg Não realizado

P041 Data do TPHA / /

P042 Data da urinocultura do 1º trimestre / /

P043 Resultado da Urinocultura do 1º trimestre Pos Neg Não realizada

P044 Microrganismo isolado na urinocultura do 1º trimestre:

P045 Data da urinocultura do 2º trimestre / /

P046 Resultado da Urinocultura do 2º trimestre Pos Neg Não realizada

P047 Microrganismo isolado na urinocultura do 2º trimestre:

P048 Data da urinocultura do 3º trimestre / /

P049 Resultado da Urinocultura do 3º trimestre Pos Neg Não realizada

P050 Microrganismo isolado na urinocultura do 3º trimestre:

P051 Data do CD4 nadir / /

P052 Resultado do CD4 nadir

P053 Data da carga viral da entrada da coorte / /

P054 Resultado da carga viral da entrada da coorte

P055 Log da carga viral da entrada da coorte ,

P056 Data do CD4 da entrada da coorte / /

P057 Resultado do CD4 da entrada da coorte

P058 Data da carga viral realizada próxima ao parto / /

P059 Resultado da carga viral realizada próxima ao parto

P060 Log da carga viral realizada próxima ao parto ,

P061 Data do CD4 realizado próximo ao parto / /

P062 Resultado do CD4 realizado próximo ao parto

P063 Com quanto tempo de gestação foram realizados a Carga viral e o CD4 próximo ao parto?

P064A Semanas P064B Dias

USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

P065 Data do início do 1º esquema ARV / /

P066 Estava em uso de ARV no início da gestação atual? Sim Não Ignorado

P067 Esquemas antirretrovirais utilizados na gestação atual

ESQUEMAS ARV UTILIZADO NESTA GESTAÇÃO	Início	Suspensão antes do parto?	Término	Motivo da troca
A1	A2 _/_/_	A3 () Sim () Não	A4 _/_/_	P085A5 _____
B1	B2 _/_/_	B3 () Sim () Não	B4 _/_/_	B5 _____
PC1	C2 _/_/_	C3 () Sim () Não	C4 _/_/_	C5 _____
D1	D2 _/_/_	D3 () Sim () Não	D4 _/_/_	D5 _____

DADOS DO PARTO E DESFECHOS NEONATAIS

P068 Data do parto /

P069 Tipo de Parto

Vaginal espontâneo Vaginal induzido Fórceps ou Vácuo

Cesáreo eletivo Cesáreo de urgência

P070 Uso de AZT venoso intra-parto Sim Não

P071 Uso de AB profilático intra-parto Sim Não

P072 Qual AB profilático intra-parto foi utilizado? _____

P073 Indicação do parto cesáreo (se for o caso, assinalar mais de uma alternativa)

<input type="checkbox"/>	Parada da descida de apresentação fetal	<input type="checkbox"/>	Profilaxia da TV do HIV; CV desconhecida ou CV detectável		
<input type="checkbox"/>	BCF anormal	<input type="checkbox"/>	Falha de indução	<input type="checkbox"/>	DCP
<input type="checkbox"/>	Má apresentação	<input type="checkbox"/>	Amniorrexe prolongada	<input type="checkbox"/>	DST ativa/recente: _____
<input type="checkbox"/>	Iteratividade	<input type="checkbox"/>	Eclampsia	<input type="checkbox"/>	DST ativa/recente: _____
<input type="checkbox"/>	Placenta Prévia	<input type="checkbox"/>	Prolapso de cordão	<input type="checkbox"/>	Parada de progressão de TB
<input type="checkbox"/>	DPP	<input type="checkbox"/>	Outras: _____	<input type="checkbox"/>	Sem informação

P074 Profilaxia no parto para EGB? Sim Não Não se aplica

P075 Data da profilaxia para EGB / /

P076 Antibiótico utilizado

Penicilina Ampicilina Cefalosporina Clindamicina Vancomicina

Outro especificar: _____

DADOS DO RN

P077 Gemelar Sim Não

P078 Peso g P079 Estatura cm

P080 Perímetro Cefálico cm

P081 APGAR 1 P082 APGAR 5

P 083 Índice de Capurro P083A semanas P083B dias

P084 Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias ?

Sim Não Sem informação

P085 Tipo de Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias precoce

Bacteremia Meningite Pneumonia Celulite Sepsis

Outra: _____

APÊNDICE F – Ficha do Estudo de Recolonização por EGB em gravidez subsequente em uma coorte de gestantes infectadas pelo HIV



HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO
SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECOLONIZAÇÃO MATERNA POR *STREPTOCOCCUS* DO GRUPO B EM GESTAÇÃO SUBSEQÜENTE, EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV NO RIO DE JANEIRO. Versão 1.0 de maio de 2015

P001A Paciente _____

P001B N° _____

P002 Prontuário N° _____

P003 Data do Nascimento ____/____/____

P003A Idade na primeira gestação _____ P003B Idade na segunda gestação _____

P004 Naturalidade _____

P005 Etnia:
() Branca () Negra () Asiática () Miscigenada Indígena () Sem informação

Primeira gestação:

P006 Idade gestacional na primeira consulta do primeiro pré-natal _____

P007 Diagnóstico de diabetes () Sim () Não () Sem informação

P008 Estado Civil:

P009 () Solteira () Casada () União Estável () Separada/Divorciada () Viúva () Sem informação

P010 Anos de Escolaridade _____

P011 Escolaridade _____

P012 Número de pessoas residindo no mesmo domicílio incluindo a gestante _____

P013 Profissão Atual _____

P014 Renda Familiar (salários mínimos) _____

P015 Drogas ilícitas na gravidez
() Sim () Não () Sem informação

P016 Drogas ilícitas utilizadas na gravidez
() Maconha () Crack () Lança perfume () Cocaína inalada () Cocaína injetável () Ecstasy
() LSD () Não se aplica () Sem informação

P017 Tabagismo na gravidez
() Sim () Não () Sem informação

P017A N° de cigarros/dia _____

P018 Uso de álcool durante a gravidez
() Sim () Não () Sem informação

P019 Sabia ter sorologia positiva para o HIV quando engravidou?

Sim Não Sem informação

Segunda gestação:

P020 Idade gestacional na primeira consulta do segundo pré-natal ____

P021 Diagnóstico de diabetes Sim Não Sem informação

P022 Estado Civil:

Solteira Casada União Estável Separada/Divorciada Viúva Sem informação

P023 Anos de Escolaridade _____

P024 Escolaridade _____

P025 Número de pessoas residindo no mesmo domicílio incluindo a gestante _____

P026 Profissão Atual _____

P027 Renda Familiar (salários mínimos) _____

P028 Drogas ilícitas na gravidez:

Sim Não Sem informação

P029 Drogas ilícitas utilizadas na gravidez:

Maconha Crack Lança perfume Cocaína inalada Cocaína injetável Ecstasy

LSD Não se aplica Sem informação

P030 Tabagismo na gravidez:

Sim Não Sem informação

P031 A N° de cigarros/dia: _____

P032 Uso de álcool durante a gravidez:

Sim Não Sem informação

P033 Sabia ter sorologia positiva para o HIV quando engravidou?

Sim Não Sem informação

INFORMAÇÕES SOBRE A GESTAÇÃO

Primeira gestação:

P034 Gesta ____ P035 Para _____

P036 Abortos Espontâneos _____ P037 Abortos provocados _____ P038 Total de Abortos _____

P039 Natimortos _____ P040 Mortes neonatais < 28 dias _____

P041 N° de consultas de pré-natal no HFSE _____

Segunda gestação:

P042 Gesta ____ P043 Para ____

P044 Abortos Espontâneos ____ P045 Abortos provocados ____ P046 Total de Abortos ____

P047 Natimortos ____ P048 Mortes neonatais < 28 dias ____

P049 N° de consultas de pré-natal no HFSE ____

P050 TEMPO ENTRE A PRIMEIRA E A SEGUNDA GESTAÇÃO (em meses): ____

DIAGNÓSTICO DO EGB NA GESTAÇÃO

P051 IG na coleta do swab vaginal/ anal da primeira gestação

P052A ____ Semanas ____ P052B Dias ____

P053 Data da Coleta do swab para cultura EGB __/__/____

P054 Cultura do swab vaginal/ anal para EGB

() Positiva () Negativa () Desconhecido

P055 IG na coleta do swab vaginal/ anal da segunda gestação

P055A ____ Semanas ____ P055B Dias ____

P056 Data da Coleta do swab para cultura EGB __/__/____

P057 Cultura do swab vaginal/ anal para EGB

() Positiva () Negativa () Desconhecido

EXAMES LABORATORIAIS NA GESTAÇÃO

P058 Data da primeira sorologia anti-HIV positiva __/__/____

P059 Data da primeira sorologia anti-HIV positiva no HFSE __/__/____

Primeira gestação:

P060A VDRL () Positivo () Negativo () Desconhecido

P060B Data do VDRL __/__/____ P061C Título VDRL 1 ____

P061 Data da urinocultura do 1º trimestre __/__/____

P062 Resultado da Urinocultura do 1º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido

P063 Microrganismo isolado na urinocultura do 1º trimestre: ____

P064 Data da urinocultura do 2º trimestre __/__/____

P065 Resultado da Urinocultura do 2º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido

- P066 Microrganismo isolado na urinocultura do 2º trimestre: _____
- P067 Data da urinocultura do 3º trimestre: _____
- P068 Resultado da Urinocultura do 3º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido
- P069 Microrganismo isolado na urinocultura do 3º trimestre: _____
- P070 Data da carga viral da entrada da coorte __/__/____
- P071 Resultado da carga viral da entrada _____
- P072 Log da carga viral da entrada _____
- P073 Data do CD4 da entrada __/__/____
- P074 Resultado do CD4 da entrada _____
- P075 Data da carga viral realizada próxima ao parto __/__/____
- P076 Resultado da carga viral realizada próxima ao parto _____
- P077 Log da carga viral realizada próxima ao parto __/__/____
- P078 Data do CD4 realizado próximo ao parto __/__/____
- P079 Resultado do CD4 realizado próximo ao parto _____
- P080 Com quanto tempo de gestação foram realizados a Carga viral e o CD4 próximo ao parto?
- P080A Semanas _____ P080B Dias _____

Segunda gestação:

- P081A VDRL () Positivo () Negativo () Desconhecido
- P081B Data do VDRL __/__/____ P082C Título VDRL 1 / ____
- P082 Data da urinocultura do 1º trimestre __/__/____
- P083 Resultado da Urinocultura do 1º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido
- P084 Microrganismo isolado na urinocultura do 1º trimestre: _____
- P085 Data da urinocultura do 2º trimestre __/__/____
- P086 Resultado da Urinocultura do 2º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido
- P087 Microrganismo isolado na urinocultura do 2º trimestre: _____
- P088 Data da urinocultura do 3º trimestre __/__/____
- P089 Resultado da Urinocultura do 3º trimestre () Positiva () Negativa () Desconhecido
- P090 Microrganismo isolado na urinocultura do 3º trimestre: _____
- P091 Data da carga viral da entrada da coorte __/__/____
- P092 Resultado da carga viral da entrada _____

- P093 Log da carga viral da entrada _____
- P094 Data do CD4 da entrada __/__/____
- P095 Resultado do CD4 da entrada _____
- P096 Data da carga viral realizada próxima ao parto __/__/____
- P097 Resultado da carga viral realizada próxima ao parto _____
- P098 Log da carga viral realizada próxima ao parto __/__/____
- P099 Data do CD4 realiza do próximo ao parto __/__/____
- P100 Resultado do CD4 realizado próximo ao parto _____
- P101 Com quanto tempo de gestação foram realizados a Carga viral e o CD4 próximo ao parto?
- P102 Semanas_____ P90B Dias_____

USO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

P103 Data do início do 1º esquema ARV __/__/____

Primeira gestação:

P104 Já utilizou ARV () Sim () Não () Ignorado – Se sim complete pergunta P093

P105 Esquemas antirretrovirais utilizados

ESQUEMAS ARV UTILIZADO	Início	Término	Motivo da troca
PA1	PA2 __/__/____	PA3 __/__/____	PA4 _____
PB1	PB2 __/__/____	PB3 __/__/____	PB4 _____
PC1	PC2 __/__/____	PC3 __/__/____	PC4 _____
PD1	PD2 __/__/____	PD3 __/__/____	PD4 _____

Segunda gestação:

P0106 Já fez uso de ARV? () Sim () Não () Ignorado

P0107 Esquemas antirretrovirais utilizados desde a última gestação

ESQUEMAS ARV UTILIZADO	Início	Término	Motivo da troca
PA1	PA2 _/_/___	PA3 _/_/___	PA4 _____
PB1	PB2 _/_/___	PB3 _/_/___	PB4 _____
PC1	PC2 _/_/___ -	PC3 _/_/___	PC4 _____

DADOS DO PARTO E DESFECHOS NEONATAIS

Primeira gestação

P108A Data da Primeira consulta desta gestação _/_/___ P108B Data do parto _/_/___

P109.Tipo de Parto

() Vaginal espontâneo () Vaginal induzido () Fórceps ou Vácuo

() Cesáreo eletivo () Cesáreo de urgência

P110 Uso de AZT venoso intra-parto () Sim () Não

P111 Uso de AB profilático intra-parto () Sim () Não

P112 Qual AB profilático intra-parto foi utilizado? _____

P113 Indicação do parto cesáreo (se for o caso, assinalar mais de uma alternativa)

<input type="checkbox"/> Parada da descida de apresentação fetal	<input type="checkbox"/> Profilaxia da TV do HIV: CV desconhecida ou CV detectável
<input type="checkbox"/> BCF anormal	<input type="checkbox"/> Falha de indução <input type="checkbox"/> DCP
<input type="checkbox"/> Má apresentação	<input type="checkbox"/> Amniorrexe prolongada <input type="checkbox"/> DST ativa/recente: _____
<input type="checkbox"/> Iteratividade	<input type="checkbox"/> Eclampsia <input type="checkbox"/> Placenta Prévia
<input type="checkbox"/> Prolapso de cordão	<input type="checkbox"/> Parada de progressão de TB <input type="checkbox"/> DPP
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Sem informação

P á g i n a 6 | 8

Outras: _____	<input type="checkbox"/>	Outras: _____	_____
---------------	--------------------------	---------------	-------

P114 Profilaxia no parto para EGB? () Sim () Não () Não se aplica

P115 Data da profilaxia para EGB __/__/____

P116 Antibiótico utilizado:

() Penicilina () Ampicilina () Cefalosporina () Clindamicina () Vancomicina

Outro especificar: _____

Segunda gestação

P117 Data da Primeira consulta desta gestação __/__/____

P118 Data do parto __/__/____

P119 Tipo de Parto

() Vaginal espontâneo () Vaginal induzido () Fórceps ou Vácuo

() Cesáreo eletivo () Cesáreo de urgência

P120 Uso de AZT venoso intra-parto () Sim () Não

P121 Uso de AB profilático intra-parto () Sim () Não

P122 Qual AB profilático intra-parto foi utilizado? _____

P123 Indicação do parto cesáreo (se for o caso, assinalar mais de uma alternativa)

<input type="checkbox"/>	Parada da descida de apresentação fetal	<input type="checkbox"/>	Profilaxia da TV do HIV: CV desconhecida ou CV detectável
<input type="checkbox"/>	BCF anormal	<input type="checkbox"/>	Falha de indução
<input type="checkbox"/>	Mã apresentação	<input type="checkbox"/>	Amniorrexe prolongada
<input type="checkbox"/>	Iteratividade	<input type="checkbox"/>	Eclampsia
<input type="checkbox"/>	Prolapso de cordão	<input type="checkbox"/>	Parada de progressão de TB
<input type="checkbox"/>	Outras: _____	<input type="checkbox"/>	Outras: _____
		<input type="checkbox"/>	DCP
		<input type="checkbox"/>	DST ativa/recente: _____
		<input type="checkbox"/>	Placenta Prévia
		<input type="checkbox"/>	DPP
		<input type="checkbox"/>	Sem informação

P124 Profilaxia no parto para EGB? () Sim () Não () Não se aplica

P125 Data da profilaxia para EGB __/__/____

P126 Antibiótico utilizado:

() Penicilina () Ampicilina () Cefalosporina () Clindamicina () Vancomicina

Outro especificar: _____

DADOS DO RN

Primeira gestação:

P127 Gemelar () Sim () Não

P128 Peso _____g P129 Estatura _____cm

P130 Perímetro Cefálico _____cm

P131 APGAR1 _____P132 APGAR 5 _____

P133 Índice de Capurro:

P134A ___semanas P134B ___ dias

P135 Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias?

() Sim () Não () Sem informação

P136 Tipo de Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias precoce

() Bacteremia () Meningite () Pneumonia () Celulite Sepsis

Outra: _____

Segunda gestação:

P137 Gemelar () Sim () Não

P138 Peso _____g P139 Estatura _____cm

P140 Perímetro Cefálico _____cm

P141 APGAR1 _____P142 APGAR5 _____

P143 Índice de Capurro:

P144A ___semanas P144B ___dias

P145 Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias?

() Sim () Não () Sem informação

P146 Tipo de Infecção estreptocócica neonatal nos primeiros 30 dias precoce

() Bacteremia () Meningite () Pneumonia () Celulite Sepsis

Outra: _____

Data do preenchimento ___/___/___

Responsável pelo preenchimento da ficha _____

APÊNDICE G – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde
Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde
Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro
Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

“Validação da Metodologia Sistema Gen-Xpert - Xpert-GBS – para Diagnóstico da Colonização por Estreptococos do Grupo B (EGB) em Gestantes no Rio de Janeiro”

Pesquisadora Principal: Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa – telefone: (21) 2233-0018. Celular: (21) 82142145.

INTRODUÇÃO

O DIP – Serviço de Doenças Infecciosas do HSE dispõe de uma unidade de pesquisa clínica em que são feitos vários estudos com a finalidade de aprimorar o conhecimento na área de doenças infecciosas.

Convidamos você a participar do Projeto “Validação da Metodologia Sistema Gen-Xpert-Xpert-GBS – para Diagnóstico da Colonização por Estreptococos do Grupo B (EGB) em Gestantes no Rio de Janeiro”. O médico responsável por esse estudo é a Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa. Antes de decidir se você participará desse estudo, queremos fornecer-lhe algumas informações.

Este é um formulário de consentimento que fornece informações sobre o estudo. Você e a equipe de pesquisadores analisarão as informações juntos. Faça perguntas quando quiser. Se concordar em participar do estudo, você deverá assinar este formulário. Forneceremos uma cópia para você guardar.

Antes de conhecer o estudo, é importante saber o seguinte:

Você pode decidir não participar ou desistir de participar do estudo a qualquer momento sem perder os benefícios dos cuidados médicos regulares seus e de seu bebê.

26.01.2012

Dr. Marco J. Manzoni
Coordenador Geral de Estudos
em Pesquisa
Hospitalar
do HSE



MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde

Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde

Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro

Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO**POR QUE ESTAMOS REALIZANDO ESSE ESTUDO?**

Nos últimos anos, a infecção em bebês recém-nascidos por uma bactéria conhecida pelo nome de estreptococo do grupo B (EGB) tem apresentado importância crescente, principalmente a partir de estudos realizados nos Estados Unidos, onde foi demonstrado um número elevado de complicações e mortes neonatais atribuíveis a esta bactéria. Foram evidenciadas taxas elevadas de colonização materna, tanto nas gestantes com trabalho de parto prematuro, como naquelas com ruptura da bolsa d'água com alta frequência de infecção generalizada nos recém-nascidos. Os resultados dos primeiros estudos sobre o uso de antibióticos durante o trabalho de parto para prevenir a infecção nos recém natos, demonstraram várias mortes associadas a estas infecções.

O objetivo desse estudo é avaliar a confiabilidade de um novo método para diagnóstico de gestantes portadoras desta bactéria na gestação na Unidade materno-fetal do HFSE, comparando-o ao método tradicional de cultura.

O QUE DEVO FAZER SE EU PARTICIPAR DESSE ESTUDO?

Se você concordar em participar desse estudo, deverá responder a um questionário sobre sua história médica e da gravidez. Será coletado material da sua região vaginal e da região perianal para pesquisa do EGB entre a 35ª e a 37ª semana que será encaminhado para cultura no Laboratório de Bacteriologia do HFSE e para o Laboratório Richet onde será realizado um teste rápido para identificação da bactéria. Solicitaremos também sua autorização para encaminhar sua amostra para o laboratório Richet para realização de um teste rápido para identificação da bactéria. Caso seja identificada a presença do EGB, tanto vaginal quanto perianal em qualquer dos dois métodos diagnósticos realizados, você receberá instruções para receber antibiótico horas antes do parto para prevenir infecção do seu bebê pelo EGB.

QUANTAS PESSOAS PARTICIPARÃO DO ESTUDO?

Aproximadamente 325 gestantes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde

Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde

Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro

Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO**QUANTO TEMPO DURARÁ NOSSA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO?**

Você participará da pesquisa por aproximadamente 2 (dois) meses, até o nascimento do bebê.

O QUE LEVARIA O MÉDICO A NOS RETIRAR DO ESTUDO ANTECIPADAMENTE?

Talvez o médico do estudo precise, sem sua autorização, retirar você antes do tempo se o estudo for suspenso pelo HFSE ou pelo CEP – Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE ou se você não puder comparecer às consultas conforme requisitado pelo estudo.

QUAIS SÃO OS RISCOS DO ESTUDO?

Os riscos desse estudo são mínimos. É possível que você se sinta constrangida durante a coleta do material, entretanto, a coleta desse material é recomendada pelo Ministério da Saúde.

HÁ VANTAGEM EM PARTICIPAR DESSE ESTUDO?

Se você participar do estudo, você e seu bebê poderão se beneficiar diretamente, já que o uso do antibiótico preconizado poderá evitar infecção do seu bebê. As informações coletadas nesse estudo poderão ajudar outras pessoas.

E SE EU NÃO QUISSER PARTICIPAR DO ESTUDO?

Caso você não deseje participar desse estudo, você e seu bebê terão o tratamento médico garantido.



Dr. Marcos A. Monzoni
Coordenador Geral da Unidade
de Assistência à Saúde

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde

Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde

Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro

Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

**HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO
E A CONFIDENCIALIDADE?**

Os registros referentes a você permanecerão confidenciais até o limite permitido por lei. Além disso, no caso de publicação desse estudo, não serão utilizados seu nome ou qualquer dado que os identifique.

QUAL É O CUSTO PARA MIM ?

Você não terá nenhum custo.

EU RECEBEREI ALGUM PAGAMENTO?

Este estudo não possui nenhum financiamento e para participar do estudo, você não receberá nenhum tipo de auxílio financeiro.

O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS?

Para solucionar dúvidas relativas a esse estudo, entre em contato com Dra. Maria Isabel Gouvêa ou Dr. Esaú Custódio João Filho pelo telefone (21) 2233-0018/ (21) 82142145 ou outro membro do estudo.

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos do seu bebê como objeto do estudo, entre em contato com Dr. Marcos Henrique Manzoni pelo telefone (21) 2291-3131, ramal 3544, coordenador do CEP do HFSE.

Concordo em participar deste estudo.

Validação da Metodologia Sistema Gen-Xpert – Versão de novembro de 2011
TCLE Versão 2.0 de janeiro de 2012



Dr. Marcos Henrique Manzoni
Coordenador do CEP do HFSE
Rua. Augusto César da Silveira, 4

Página 4 de 5

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Assistência à Saúde

Departamento de Desenvolvimento, Avaliação e Controle de Serviços de Saúde

Escritório de Representação do Ministério da Saúde no Estado do Rio de Janeiro

Coordenação Geral das Unidades Hospitalares Próprias

HOSPITAL FEDERAL DOS SERVIDORES DO ESTADO**Nome da gestante participante do estudo por extenso**

Assinatura da gestante participante do estudo

Data

Nome do representante legal da gestante participante do estudo por extenso

Assinatura do representante legal da gestante participante do estudo

Data

Nome por extenso de quem aplicou o termo

Assinatura

Data

Nome da Testemunha, por extenso (se aplicável)

Assinatura

240, 28/02/2012

Data

Dr. Marcos A. Salazar
 Coordenador de Controle de Qualidade
 Tel. (51) 3333-1111 / CEP 91.400-000

10 ANEXOS

**ANEXO A – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa
do HFSE – Estudo 1**



**SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE
HOSPITAL DOS SERVIDORES DO ESTADO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS**

Rio de Janeiro, 16 de fevereiro de 2009.

Do : Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital dos Servidores do Estado (CEP-HSE)

Ao Ilmo. Sr. Dr. Esaú Custódio João Filho.

Assunto: Aprovação do Protocolo CEP: 000.358

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HSE, após analisar as respostas as pendências do parecer substanciado do CEP-HSE de 04.02.09, considerou aprovado, o protocolo de pesquisa, intitulado: "Estudo da prevalência e de fatores de risco associados a colonização materna por Estreptococos do grupo B em uma coorte de gestantes HIV positivas do Hospital dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro", na versão 1.0 de 30.09.08, assim como o termo de consentimento livre e esclarecido, na versão 1.0 de 30.09.08, cujo pesquisador principal é o Dr. Esaú Custódio João Filho, médico infectologista do Serviço de Doenças Infecto Parasitárias do Hospital dos Servidores do Estado, estando o projeto de pesquisa de acordo com o que preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), devendo o pesquisador:

- 1- comunicar imediatamente ao CEP em casos de emendas ao protocolo de pesquisa ou ao TCLE;
- 2- notificar imediatamente o Comitê em caso de qualquer evento adverso grave, ocorrido neste centro de pesquisa;
- 3- enviar relatórios da pesquisa nas datas estabelecidas na folha de rosto e segundo critérios que se façam necessários pelo Comitê e pelo pesquisador, assim como as cópias dos termos de consentimento livre e esclarecidos assinados pelos sujeitos da pesquisa e
- 4- enviar ao CEP-HSE, qualquer notificação pertinente ao projeto de pesquisa.

Informamos ainda, que esse Comitê é registrado no Federal Wide Assurance Number, com o registro: FWA 00001399.


Dr. Marcos Henrique Manzoni
Coordenador do Comitê de Ética
em Pesquisa em Seres Humanos.

ANEXO B – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HFSE – Estudo 2

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À RECOLONIZAÇÃO MATERNA POR STREPTOCOCCUS DO GRUPO B EM GESTAÇÃO SUBSEQÜENTE, EM UMA COORTE DE GESTANTES INFECTADAS PELO HIV NO RIO DE JANEIRO

Pesquisador: Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvea

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 48949215.5.0000.5252

Instituição Proponente: Hospital dos Servidores do Estado/RJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.147.540

Data da Relatoria: 13/07/2015

Apresentação do Projeto:

É um estudo que busca ampliar o conhecimento sobre os fatores de risco, associados à recolonização em gestantes infectadas pelo HIV e com história de colonização em gestação prévia; buscando a possibilidade de contribuição na prevenção da doença estreptocócica neonatal precoce. O estudo é do tipo transversal em uma coorte histórica, onde a coleta de dados será realizada de forma retrospectiva; os dados das gestantes e o resultado das culturas para Estreptococo do Grupo B, foram obtidos no Ambulatório de pré natal do Serviço de DIP-HFSE, em uma sequência de atendimentos entre os anos de 2008 a 2015; sendo este serviço hospitalar, uma referência na região metropolitana do Rio de Janeiro para o atendimento das gestantes infectadas pelo HIV e possuindo uma coorte de mais de 2000 gestantes oriundas de diversos locais do estado. Serão coletados para análise as características sócio demográficas, clínicas, epidemiológicas e os resultados dos exames da coorte de gestantes infectadas pelo HIV, através de um banco de dados que possui, um número de identificação único para cada participação do sujeito na coorte (ID do sujeito) e que não possui significado algum fora do banco de dados, o que permite desvincular os dados obtidos das informações pessoais; esse mesmo banco de dados é mantido em um servidor seguro e acessível apenas aos membros autorizados da equipe do serviço médico, com acesso através do nome e da senha do usuário. A estatística descritiva será utilizada

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde **CEP:** 20.221-903
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 **Fax:** (21)1233-9503 **E-mail:** cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 1.147.540

na exploração dos dados e na percepção dos padrões de distribuição dos dados de interesse; será realizada a exploração de inconsistências de dados ausentes, cuja análise de todos os dados será feita por programa específico.

Crítérios de inclusão:

-Serão incluídos os dados das gestantes que tiveram gravidez documentada por um dos seguintes exames: dosagem de -HCG na urina, dosagem de -HCG no sangue, batimentos cardíacos fetais positivos no doppler ou ultrassonografia.

-Serão incluídos os dados das gestantes que procuraram o atendimento pré-natal no DIP/HFSE com infecção pelo HIV documentada, definida segundo critérios do Ministério da Saúde.

-Serão incluídos somente os dados das gestantes infectadas pelo HIV que fizeram acompanhamento de no mínimo 2 gestações no HFSE e que tenham sido rastreadas para EGB nas 2 gestações.

Crítérios de exclusão:

-Serão excluídos os dados das gestantes que não tiverem sido rastreadas para EGB em uma das gestações.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral:

Descrever os fatores de risco associados à recolonização em gravidez subsequente nas pacientes com história de colonização prévia em gestação anterior, acompanhadas no Programa para prevenção de transmissão materno-infantil do HIV no Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital Federal dos Servidores do Estado (HFSE) através de coleta de dados do banco de dados do Centro de pesquisa do DIP/HFSE.

Objetivos específicos

-Descrever as características sócio-demográficas, clínicas e epidemiológicas das gestantes recolonizadas.

-Descrever os fatores de risco associados (relacionados à gestação anterior e à gestação subsequente) à recolonização nas gestantes.

-Estimar a frequência de recolonização na gestação subsequente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo as informações básicas do projeto de pesquisa, informadas pela pesquisadora principal temos:

Riscos: Como se trata de um estudo retrospectivo com coleta de informações em banco de dados

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
 Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9503 E-mail: oep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 1.147.540

disponível no Serviço de DIP do HFSE, não há riscos para a população do estudo.

Benefícios: O conhecimento de possíveis fatores maternos, obstétricos em uma gestação anterior, que se associam com maior risco de colonização em gestação subsequente, pode auxiliar na prevenção da transmissão perinatal do EGB.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um estudo descritivo, transversal e retrospectivo que visa observar dados obtidos anteriormente e por meio de uma coorte histórica, num período de 2008 até 2015; dados estes obtidos em gestantes portadoras do vírus HIV e colonizadas previamente ou em gestação anterior pelo *Streptococo* do Grupo B, com levantamento do índice de recolonização em gravidez subsequente e buscando estabelecer os fatores de riscos associados à recolonização nas gestações posteriores. A pesquisa pretende contribuir para o conhecimento dos fatores de risco na recolonização por *Streptococo* do Grupo B em gravidez subsequente nas gestantes infectadas pelo HIV; a identificação dos fatores de risco poderá auxiliar no desenvolvimento de rotinas e nas decisões, quanto as medidas de prevenção da doença estreptocócica neonatal; a pesquisa possui risco mínimo, por conta da necessária manutenção do anonimato, sigilo e confidencialidade, estando os benefícios previstos na esfera do caráter coletivo. Os exames citados no protocolo de pesquisa já são realizados regularmente nas gestantes soropositivas para o HIV, no Serviço do DIP-HFSE; o protocolo de pesquisa esclarece os mecanismos de manutenção do sigilo, confidencialidade e anonimato dos sujeitos participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa apresenta uma carta de solicitação de dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), datada de 30.06.15, que explicita que a utilização dos dados do sujeito participante da pesquisa, será feita com os dados já armazenados na base de dados do Serviço do DIP-HFSE, nesses pacientes que já concluíram o seu acompanhamento durante o pré natal no referido serviço e que todos os dados já foram coletados anteriormente sob a forma assistencial, em uma pesquisa que será retrospectiva; sendo assim e de acordo com a garantia de manutenção do sigilo, da confidencialidade e do anonimato, fica aceita a solicitação de dispensa da aplicação do TCLE.

O projeto de pesquisa apresenta um extenso instrumento de coleta de dados, que envolve os dados dos sujeitos: sociais, de hábitos, gestacionais, sobre o diagnóstico de *Streptococcia* do Grupo B nas gestações, sobre outros exames laboratoriais nas gestações, sobre o uso de terapia antirretroviral nas gestações, sobre os dados do parto e de desfechos neonatais nas gestações e sobre os dados do recém nato nas gestações.

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
 Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 1.147.540

O projeto de pesquisa é de autoria nacional e tem como pesquisadora principal a Dra. Maria Isabel Fragoso da Silveira Gouvêa, médica desta instituição, que anexa o seu curriculum vitae, junto aos de mais 05 (cinco) médicos e 01 (hum) farmacêutico.

O projeto de pesquisa apresenta uma carta da Chefia do Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HFSE, datada de 30.06.15, que declara ciência e de acordo com o desenvolvimento da pesquisa e sobre a infra-estrutura necessária.

O projeto de pesquisa apresenta uma declaração orçamentária de 30.06.15, que informa a inexistência de patrocinador, ficando todo e qualquer gasto referente ao desenvolvimento da pesquisa sob a responsabilidade da equipe de pesquisa, não acarretando assim, ônus ao HFSE ou qualquer instituição pública.

O projeto de pesquisa será realizado em um único centro de pesquisa, o HFSE, situado na Cidade do Rio de Janeiro.

Recomendações:

O projeto de pesquisa apresenta um cronograma de aproximadamente 08 (oito) meses de desenvolvimento, com término previsto para dezembro de 2015, sendo assim, a pesquisadora principal deve enviar ao CEP-HFSE um relatório final da pesquisa, na data da reunião ordinária deste Comitê, em 08 de fevereiro de 2016.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto de pesquisa encontra-se aprovado por este Comitê, estando de acordo com o que preconiza a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Foram analisados os seguintes documentos:

- Protocolo de Pesquisa, versão 1.0 de maio de 2015 e
- Documentos em anexo.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
 Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

HOSPITAL DOS SERVIDORES
DO ESTADO DO RIO DE
JANEIRO/SES



Continuação do Parecer: 1.147.540

RIO DE JANEIRO, 13 de Julho de 2015

Assinado por:
Marcos Henrique Manzoni
(Coordenador)

Endereço: Rua Sacadura Cabral, nº 178 - 5º andar - Prédio dos Ambulatórios
Bairro: Saúde CEP: 20.221-903
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2291-3131 Fax: (21)1233-9503 E-mail: cep-hse@hse.rj.saude.gov.br

ANEXO C – Manual de Instruções do GeneXpert GBS - Xpert®GBS



REF GXGBS-100N-10



In Vitro Diagnostic Medical Device



300-8907 Rev D, September 2011

English

In Vitro Diagnostic Medical Device

Proprietary Name

Xpert® GBS

Common or Usual Name

Xpert GBS Assay

Intended Use

The Cepheid Xpert GBS performed on the GeneXpert® Dx System is a qualitative in vitro diagnostic test designed to detect Group B Streptococcus (GBS) DNA from vaginal/rectal swab specimens, using fully automated real-time polymerase chain reaction (PCR) with fluorogenic detection of the amplified DNA. Xpert GBS Assay testing is indicated for rapid identification of antepartum and intrapartum GBS colonization.

- The use of the Xpert GBS for intrapartum screening should not preclude the use of other strategies (e.g., antepartum testing). Intrapartum Xpert GBS results are useful to identify candidates for intrapartum antibiotic prophylaxis when administration of intravenous antibiotics is not delayed pending results.
- The Xpert GBS assay does not provide susceptibility results. Culture isolates are needed for performing susceptibility testing as recommended for penicillin-allergic women.

Summary and Explanation

GBS bacterial infection is associated with serious illness in newborns born to women who are colonized with the microorganism. Transmission of GBS occurs from GBS-colonized women to their newborn before birth (antepartum) or during birth (intrapartum). In the United States, GBS infection is the major cause of death in newborns who develop sepsis, pneumonia, or meningitis.^{1,2,3}

Currently, the standard of care for preventing neonatal GBS disease is screening pregnant women at 35–37 weeks of gestation to determine their GBS colonization status.² Most antepartum GBS testing is performed by culture and typically takes two to three days to finalize results. This timing might be adequate for obtaining antepartum GBS culture results for the majority of women; however, some women may not have GBS results available at the onset of labor. The Xpert GBS developed by Cepheid for detecting GBS directly from vaginal/rectal swab specimens takes about 50 minutes or less after testing is initiated.

When GBS status is unknown at the time of labor, the risk-based approach is less effective in identifying colonized mothers than antepartum screening, and susceptibility testing for penicillin allergic women is not possible. For women who have had no prenatal care, or who might deliver preterm, or whose GBS test results are unknown at the time of delivery, intrapartum testing can provide results in time to administer antibiotics before delivery, if required. Xpert GBS testing can be done 24 hours a day, 7 days a week and can be conveniently performed. The potential impact to intrapartum testing is decreased use of unnecessary antibiotics in women not otherwise indicated for prophylaxis, while providing adequate treatment of GBS-colonized women with the resulting decreased risk of neonatal sepsis or meningitis.⁵ Effective intrapartum GBS testing for pregnant women who come to labor and delivery without a known GBS status requires prompt specimen collection and capability of providing results quickly enough to initiate recommended duration of antibiotic prophylaxis prior to delivery.

Principle of the Procedure

The GeneXpert Dx System automates and integrates sample lysis, nucleic acid purification and amplification, and detection of the target sequence in complex samples using real-time and reverse transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR). The system consists of an instrument, personal computer, and preloaded software for running tests on collected samples and viewing the results. The system requires the use of single-use disposable GeneXpert cartridges that hold the PCR reagents and host the PCR process. Because the cartridges are self-contained, cross-contamination concerns are minimized. For a full description of the system, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

The Xpert GBS Assay includes reagents for the simultaneous detection of the target GBS DNA, a sample-processing control (SPC) to monitor processing conditions, and an internal control (IC) to monitor PCR conditions and the absence of reaction inhibition. The probe check feature verifies reagent rehydration, PCR-tube filling in the cartridge, probe integrity, and dye stability. The GBS primers and probe detect a target within a 3' DNA region adjacent to the *cbf* gene of *S. agalactiae*.

After collecting and transporting a swab sample to the GeneXpert testing area, the swab is inserted into the Xpert GBS cartridge. The GeneXpert Dx System performs sample preparation by eluting the specimen material from the swab, mixing the sample reagent with

the SPC (*Bacillus globigii* in the form of a bead within the cartridge) and treatment reagent, capturing cellular material on a filter, lysing the cells, and eluting the DNA. The DNA solution is then mixed with dry PCR reagents and transferred into the integrated reaction tube for real-time PCR and detection. The results are interpolated by the GeneXpert Dx System from measured fluorescent signals and embedded calculation algorithms. Results may be viewed and may be printed. The test process takes approximately 50 minutes or less.

Reagents and Instruments



Material Provided

The Xpert GBS kit (GXGBS-100N-10) contains sufficient reagents to process 10 patient or quality-control specimens.

The kit contains the following:

Xpert GBS Assay Cartridges with integrated reaction tubes	10
Bead 1 (freeze-dried)	1 per cartridge
Polymerase/inhibitor complex	
BSA (bovine serum albumin)	
Bead 2 (freeze-dried)	1 per cartridge
Primers	
Probes	
dNTPs	
Internal control DNA (IC)	
BSA (bovine serum albumin)	
Bead 3 (freeze-dried)	1 per cartridge
Sample Processing Control (SPC) (~2000 <i>B. globigii</i> spores)	
preparation control spores	
Reagent 1 (Tris Buffer, EDTA, surfactants)	3.0 mL per cartridge
Reagent 2 (Sodium Hydroxide)	3.0 mL per cartridge
CD	1 per kit
Assay Definition File (ADF)	
Instructions to import ADF into GX software	
Package Insert	

Note:

- Material Safety Data Sheets (MSDS) for all reagents provided with this assay are available upon request from Cepheid Technical Support, and are available on Cepheid's websites (www.cepheid.com and www.cepheidinternational.com).
- The bovine serum albumin (BSA) in this product was produced exclusively from bovine plasma sourced in the United States. The manufacturing of the BSA is also performed in the United States. No ruminant protein or other animal protein was fed to the animals; the animals passed ante- and post-mortem testing. During processing, there was no commingling of the material with other animal materials.



Storage and Handling

- Store the Xpert GBS kit at 2-28° C.
- Do not use reagents or cartridges that have passed the expiration date.

Materials Required but Not Provided

- GeneXpert Dx System (catalog number varies by configuration): GeneXpert instrument, computer, barcode wand reader, and Operator Manual
- Printer (See *GeneXpert Dx System Operator Manual* for compatibility guidelines)
- Cepheid Collection Device (part number 900-0370)
- Disposable, sterile transfer pipette (for retest only)

Materials Available but Not Provided

- KWIK-STIK™ (MicroBioLogics, cat. no. 8164: one each of Streptococcus species (Group B) low-level positive control, moderate-level positive control, high-level positive control and *L. acidophilus* as a negative control)

Warnings and Precautions

-  • Treat all biological specimens, including used cartridges, as if capable of transmitting infectious agents. Because it is often impossible to know which might be infectious, all biological specimens should be treated with universal precautions. Guidelines for specimen handling are available from the U.S. Center for Disease Control and Prevention⁶ and the Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards).⁷
- Follow your institution's safety procedures for working with chemicals and handling biological samples.
- The Xpert GBS Assay does not provide susceptibility results. Culture isolates are needed for performing susceptibility testing as recommended for penicillin-allergic women.
- Do not open the Xpert GBS cartridge lid except when adding the sample.
- Do not load a cartridge that has been dropped or shaken after you have added the sample.
- Do not open used cartridges except for retest and then only to remove eluted sample from the S chamber with a pipet.
-  • Each single-use Xpert GBS cartridge is used to process one test. Do not reuse spent cartridges.
- Consult your institution's environmental waste personnel on proper disposal of used cartridges and unused reagents. This material may exhibit characteristics of federal EPA Resource Conservation and Recovery Act (RCRA) hazardous waste requiring specific disposal requirements. Check state and local regulations as they may differ from federal disposal regulations. Institutions outside the USA should check their country hazardous waste disposal requirements.
-  • Store the Xpert GBS kit at 2-28° C
-  • Reagent 2 contains sodium hydroxide (pH > 12.5); (R34 EU Risk) which is corrosive to eyes and skin requiring eye and skin protection.

Specimen Collection and Transport

 To obtain adequate specimen, follow the instructions in this section closely.

Using the Cepheid Collection Device, collect specimens according to CDC recommendations.² The following procedure should be used:

1. Wipe away excessive amounts of secretion or discharge.
2. Remove both marked swabs from the transport container.
3. Carefully insert both marked swabs into the patient's vagina. Sample secretions from the mucosa of the lower one-third part of the vagina. Rotate the swabs three times to ensure uniform sample on both swabs.
4. Using the same marked swabs, carefully insert both swabs approximately 2.5 cm beyond the anal sphincter, and gently rotate to sample anal crypts.
5. Place both marked swabs in the transport container.
6. If the specimens will be processed within 24 hours, store at room temperature. If the specimens will be tested after 24 hours, refrigerate until testing is performed. Specimens stored at 2-8° C are stable for up to six days.

Procedure**Preparing the Cartridge**

Important: Start the test within 15 minutes of adding the sample to the cartridge.

Note: Only one swab is required. The second swab is extra and can be used for susceptibility testing. Culture isolates are needed for performing susceptibility testing as recommended for penicillin-allergic women. Do not add 2 swabs to any one cartridge

To add the sample into the cartridge (Xpert GBS):

1. Remove the cartridge from the package.
2. Open the cartridge lid.
3. Remove the marked swabs from the container. Gently brush the two swabs together using a twirling motion so that equal amount of sample is on each swab.

English

4. Insert one of the swabs into the Xpert GBS cartridge chamber S.
 - Do not insert both swabs into the cartridge.
 - Return the second swab into the collection/transport tube for subsequent antimicrobial susceptibility testing by the microbiology laboratory for GBS positive patients. Culture isolates are needed for performing susceptibility testing as recommended for penicillin-allergic women.
5. Raise the swab so that the score mark is centered in the notch.
6. Break the swab by snapping the shaft to the right.
7. Close the cartridge lid.

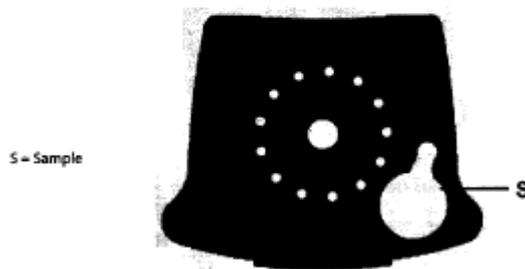


Figure 1. Xpert GBS cartridge (top view)

Starting the Test

This section lists the basic steps of running the test. For detailed instructions, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

1. Turn on the GeneXpert Dx instrument and then turn on the computer, the GeneXpert software will launch automatically.
2. Log on to the GeneXpert Dx System software using your user name and password.
3. In the GeneXpert Dx System window, click **Create Test**. The Scan Cartridge Barcode dialog box appears.
4. Scan the barcode on the Xpert GBS cartridge. The Create Test window appears. Using the barcode information, the software automatically fills the boxes for the following fields: Select Assay, Reagent Lot ID, Cartridge SN, and Expiration Date.
5. In the **Sample ID** box, scan or type the sample ID. Make sure you type the correct sample ID. The sample ID is associated with the test results and is shown in the **View Results** window and all the reports.
6. Click **Start Test**. In the dialog box that appears, type your password.
7. Open the instrument module door with the blinking green light and load the cartridge.
8. Close the door. The test starts and the green light stops blinking. When the test is finished, the light turns off.
9. Wait until the system releases the door lock before opening the module door and removing the cartridge.
10. If absolutely necessary, the sample eluate can be retrieved from the cartridge chamber marked "S" with a transfer pipette. This eluate can be used as a back-up to the paired second swab taken from the patient for susceptibility testing by the microbiology laboratory. Culturing from Xpert GBS Reagent 1 has not been validated. Laboratories must validate their own culturing procedures or use the second swab collected to perform culture-based identification and susceptibility testing.
11. The used cartridges should be disposed in the appropriate specimen waste containers according to your institution's standard practices.

Viewing and Printing Results

For detailed instructions on how to view and print the results, see the *GeneXpert Dx System Operator Manual*.

CONTROL Quality Control

Each test includes the following internal controls and a probe check.

- **Sample processing control (SPC)**—Ensures the sample was correctly processed. The SPC is *B. globigii* in the form of a dry bead and is included in each cartridge. The SPC monitors the lysis and elution processing. The SPC should pass—generate a valid cycle threshold (Ct) in a negative sample—and may not amplify in a high-positive sample. The SPC passes if it meets the assigned acceptance criteria.
- **Internal control (IC)**—Verifies functional PCR reagents and the absence of inhibition that would prevent PCR amplification. The IC should pass—generate a valid Ct in a negative sample—and may not amplify in a high-positive sample. The IC passes if it meets the assigned acceptance criteria.
- **Probe check**—Before the start of the PCR reaction, the GeneXpert Dx System measures the fluorescence signal from the probes to monitor bead rehydration, reaction-tube filling, probe integrity and dye stability. Probe Check passes if it meets the assigned acceptance criteria.
- **External controls**—KWIK-STIK™ (MicroBioLogics, catalog no. 8164) may be used for training, proficiency testing and external QC of the GeneXpert Dx System. External controls may be used in accordance with local, state, federal accrediting organizations, as applicable. Follow the MicroBioLogics external control procedure described below.
 1. Tear open pouch at notch and remove the KWIK-STIK.
 2. Pinch the bottom of the ampoule in the cap to release the hydrating fluid.
 3. Hold vertically and tap to facilitate flow of fluid through shaft into bottom of unit containing pellet.
 4. To facilitate dissolution of the lyophilized cell pellet, crush the pellet and gently pinch the bottom chamber.
 5. Pull apart the KWIK-STIK to release the swab, and place the swab in the Xpert GBS cartridge chamber S.
 6. The KWIK-STIK swab is now ready for Xpert GBS testing.

The low-level positive control approximates 620 CFU/swab (~36 Ct) of GBS, and the negative control approximates 17,000 CFU/swab of *Lactobacillus acidophilus* (0 Ct or >42 Ct).

Interpretation of Results

The results are interpolated by the GeneXpert Dx System from measured fluorescent signals and embedded calculation algorithms and will be shown in the View Results window. Possible results are:

POSITIVE

GBS target nucleic acid is detected—presumptive for GBS colonization

- SPC—NA (not applicable)
- IC—NA (not applicable)
- Probe check—PASS

The patient's matching second paired swab in the collection/transport tube may be used for antimicrobial susceptibility testing. If necessary the used cartridge can be sent to the microbiology laboratory for back-up susceptibility testing.

English

NEGATIVE

GBS target nucleic acid is not detected—presumed not colonized for GBS.

- GBS—NEG
- SPC—PASS
- IC—PASS
- Probe Check—PASS

INVALID

Presence or absence of GBS cannot be determined. IC and/or SPC does not meet acceptance criteria, or air bubbles formed in the reaction tube.

- GBS—INVALID
 - SPC—FAIL*
 - IC—FAIL*
 - Probe Check—PASS
- *The SPC and/or the IC failed.

ERROR

Presence or absence of GBS cannot be determined. A system component failed, the maximum pressure was reached, or the probe check failed.

- GBS—NO RESULT
- SPC—NO RESULT
- IC—NO RESULT
- Probe Check—FAIL*

* If the probe check passed, the error is caused by a system component failure.

NO RESULT

Presence or absence of GBS cannot be determined. The operator stopped the test, a power failure occurred during the test, or problems were detected in the cartridge.

- GBS—NO RESULT
- SPC—NO RESULT
- IC—NO RESULT
- Probe Check—NA (not applicable)

Note: If you obtain an "INVALID", "ERROR", or "NO RESULT", testing may be repeated or alternate methods initiated.

- In the event of an "ERROR" result (maximum pressure abort or probe check failure), immediately perform retest or run second swab, or initiate alternate methods. "ERROR" results may happen within first 30 minutes of the test.
- When performing intrapartum testing, repeat testing may not be feasible and will depend on practices and policies within each facility. Coordination between clinicians and the testing laboratory is important to not delay administration of antibiotics while results are pending.