



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA VITÓRIA CUNHA REIS DOS SANTOS E SILVA**

## ***LISTERIOSE NA GRAVIDEZ***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROF. DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS**

**DRA. HELENA GONÇALVES**

**MARÇO - 2012**

Aos meus pais e irmãos,  
à Mariana e ao Jorge,  
por todo o apoio e paciência  
que sempre têm comigo.

## ÍNDICE

RESUMO .....	4
INTRODUÇÃO .....	5
MATERIAIS E MÉTODOS .....	5
DEFINIÇÕES .....	6
EPIDEMIOLOGIA .....	6
BACTERIOLOGIA .....	9
PATOGENIA .....	10
POPULAÇÃO ALVO .....	12
SINTOMAS .....	16
DIAGNÓSTICO .....	19
TRATAMENTO .....	21
PREVENÇÃO .....	22
CONCLUSÃO .....	23
BIBLIOGRAFIA .....	25
AGRADECIMENTOS .....	29

## RESUMO

A listeriose é uma infecção rara causada pela *Listeria monocytogenes*, uma bactéria ubiquitária, Gram-positiva e anaeróbica facultativa. Na Europa, a incidência é de 3 casos por milhão de habitantes, sendo em Portugal de 2,3 casos por milhão de habitantes. As grávidas constituem 17% do total de casos de listeriose, estando especialmente susceptíveis as gestações múltiplas, grávidas hispânicas, étnicas e em situação sócio-económica desfavorecida. Nesta população a infecção é auto-limitada, podendo ser assintomática ou traduzir-se numa síndrome febril. No entanto, o recém-nascido pode apresentar sintomas graves respiratórios e neurológicos, principalmente quando o diagnóstico materno não foi efectuado. Este baseia-se essencialmente nas hemoculturas positivas, sendo seguido de antibioterapia com ampicilina associada ou não a gentamicina. A prevenção primária na grávida deve ser enfatizada, passando pela evicção de alimentos potencialmente contaminados.

## ABSTRACT

Listeriosis is a rare disease caused by *Listeria monocytogenes*, a gram-positive and anaerobic facultative bacterium. In Europe, the incidence is 3 cases per million and in Portugal is 2,3 cases per million. Pregnant women represent 17% of all cases of listeriosis, being more susceptible multiple gestations, hispanic, ethnic and poor ones. In this population the infection is auto-limited, and can be asymptomatic or cause flu-like syndrome. However, the neonate can have severe respiratory and neurologic symptoms, mainly when the maternal diagnosis was not done. The diagnosis is based on the positive hemocultures, and is followed by antibioterapy with ampicilina associated or not with gentamicine. The primary prevention must be empathized with the avoiding of potential contaminated food.

## INTRODUÇÃO

A listeriose é uma infecção bacteriana rara, causada pela *Listeria monocytogenes*, um cocobacilo Gram positivo ubiqüitário, que está presente no solo, vegetação, alimentos, lixo e águas de ribeiros. É adquirida, frequentemente, por ingestão de alimentos contaminados. O seu período de incubação é, em média, de 1 dia a 3 semanas, podendo chegar a 3 meses<sup>1</sup>. Esta bactéria comensal do organismo humano, torna-se patogénica sobretudo em imunodeprimidos, entre os quais idosos, indivíduos sujeitos a terapêutica imunossupressora, doentes com cancro, infectados com VIH, recém-nascidos e grávidas, sendo 12 vezes mais frequente neste grupo do que na população em geral.

Apesar de existir alguma prevenção primária dirigida às grávidas, a listeriose continua a ser uma infecção subdiagnosticada na gravidez: a grávida surge frequentemente assintomática ou com síndrome febril inespecífico, exigindo-se para o diagnóstico hemoculturas positivas; o produto de concepção abortado não é sistematicamente alvo de estudo microbiológico que poderia estabelecer o diagnóstico. As taxas de incidência tornam-se, por isso, pouco tradutoras da realidade, sendo importante que os médicos estejam familiarizados com o diagnóstico, tratamento e prevenção da listeriose.

A maior parte das gestações complicadas por listeriose são bem sucedidas, desde que haja diagnóstico e tratamento adequado, instituído precocemente.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho de revisão, efectuou-se uma pesquisa de artigos científicos originais e de revisão, com base na consulta na Pubmed/Medline, publicados entre 2000 e 2011, que incluam as palavras-chave: "Listeria Monocytogenes",

“Listeriosis”, “Listeriosis and pregnancy”. Forma ainda revistos mais artigos, que eram referidos nos artigos anteriormente mencionados.

## DEFINIÇÕES

- Infecção materna/ neonatal: todos os casos em que a infecção é detectada na mulher grávida e/ou no recém-nascido, com idade inferior a 28 dias. Um caso em que a mãe e a descendência estejam afectados, é relatado como um só caso de listeriose.
- Listeriose neonatal precoce: infecção do recém-nascido que ocorre primeiros 7 dias de vida
- Listeriose neonatal tardia: infecção do recém-nascido que ocorre entre o 8º e 28º dia.
- Taxa de mortalidade perinatal: número de mortes fetais de 22 ou mais semanas de gestação e óbitos de nados-vivos com menos de sete dias de vida, observado num dado período de tempo, normalmente, um ano civil, referido ao número de nados-vivos.

## EPIDEMIOLOGIA

A listeriose é relativamente rara quando comparada com outras infecções associadas à alimentação, como a campylobacteriose ou salmonelose. No entanto, devido à elevada taxa de mortalidade que lhe está associada, constitui, a seguir à salmonelose, a causa mais frequente de morte por infecção alimentar <sup>2</sup>.

A contaminação alimentar por *Listeria* é de notificação obrigatória em 11 Estados Membros da U.E., nos quais Portugal não está incluído. No entanto, foram registados dados relativos à nossa população<sup>3</sup>, através de informações recolhidas sobre os casos de listeriose, obtidas por contacto com os Serviços de Patologia Clínica dos principais hospitais portugueses (cobertura de 86% da população e 59% dos partos) e com o Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge - Porto (INSA - Porto)<sup>4</sup>.

Em 2007 a European Food Safety Authority (E.F.S.A.) e o Centre for Disease Prevention and Control (E.C.D.C.) estabeleceram que a incidência europeia da listeriose é de 3 casos por milhão de habitantes<sup>4</sup>, com taxa de mortalidade de 20-30%<sup>5</sup>.

Em Portugal, em 2003, a taxa de infecção registada foi de 1.4 casos por milhão de habitantes, com uma taxa de mortalidade associada superior a 17%<sup>4,5</sup>. Em 2007, a taxa de infecção notificada foi de 2,3 casos por milhão de habitantes<sup>6</sup>, mas estes valores poderão estar ainda assim subestimados.

Tem-se observado uma diminuição da incidência da listeriose em Espanha, Reino Unido e E.U.A., coincidente com a implementação de medidas de controlo no sector da alimentação<sup>7</sup>, e portanto vemos que a implementação de programas activos contra a listeriose primeiramente leva a um aumento da sua notificação e depois, com a continuidade dos mesmos, bem como de implementação de regras no manuseamento alimentar, a sua incidência decresce.

Apesar de frequentemente relatado um predomínio sazonal da listeriose, entre os dados portugueses de 2004-2007, não se observou qualquer predomínio sazonal<sup>4</sup>.

## Listeriose na Gravidez – artigo de revisão

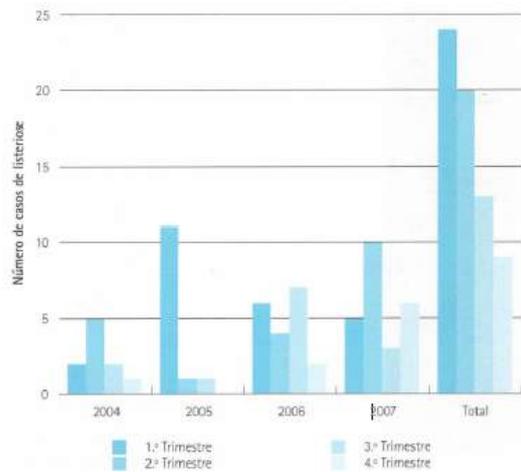


Fig. 1 Distribuição trimestral da listeriose em Portugal 2004-2007 <sup>4</sup>.

Ainda que a maior parte dos casos de listeriose humana seja esporádica, isto é, não associada a surtos, nos últimos vinte anos foram descritos vários surtos de listeriose associados ao consumo de diversos alimentos, nomeadamente couve-flor, salada de arroz e milho doce, patés, cachorros quentes, produtos de charcutaria, camarões, queijo de pasta mole, queijo fresco, leite não pasteurizado e manteiga <sup>4</sup>. Os produtos que mostraram maiores índices de contaminação foram peixe e marisco (19,4%), salsichas (6,3%), queijo de pasta mole (5,5%), patés e comidas frias (4,5%) <sup>2</sup>. Os legumes mais associados à listeriose são as batatas e os rabanetes <sup>8</sup>. A compra de refeições em estabelecimentos comerciais, nomeadamente saladas mistas, tem sido tomada como factor de risco adicional <sup>9, 10</sup>.

Embora raramente documentada, a L.m. pode ser transmitida ao Homem através da via cutânea, por contacto directo com animais contaminados, bem como entre humanos. Vacas-leiteiras com mastite de longa duração podem ser responsáveis pela contaminação do leite <sup>11,12</sup>.

O microrganismo pode ainda ser transmitido a partir de material não esterilizado <sup>13</sup>.

## BACTERIOLOGIA

A *L.m.* pertence à família das *Corynebacterias* e ao género *Listeria*. Incluídos neste género temos 7 espécies: *L. monocytogenes*, *L. grayi*, *L. murrayi*, *L. ivanovii*, *L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*. Destas 7 espécies, apenas 4 infectam humanos <sup>14</sup>, mas a *L.m.* parece ser a única espécie patogénica <sup>11</sup>.

Trata-se de uma bactéria aeróbia e anaérobica facultativa gram-positiva, de pequenas dimensões e não formadora de esporos.

O organismo está presente no intestino de inúmeros mamíferos, aves, insectos, peixes, crustáceos, sendo frequentemente detectado nas fezes de animais domésticos e selvagens. A bactéria, frequentemente habita no tracto intestinal humano, explicando assim a existência de anticorpos anti-*Listeria* spp. em pessoas saudáveis <sup>8</sup>.

A virulência da *L.m.* é multifactorial, podendo ser considerados vários factores de virulência, como a sua capacidade de crescer em meio intracelular, o modo de actuação e o tamanho da inoculação <sup>14</sup>, componentes da superfície e a presença de hemolisina <sup>8</sup>. No entanto, a oligoprolina contendo a proteína actA, uma proteína de superfície da bactéria, é o seu factor de virulência primário <sup>15</sup>.

A dose a partir do qual surge a doença será de  $10^4$ - $10^6$  organismos por grama de produto ingerido <sup>14</sup>, mas poderá ser menor nos grupos de risco.

Os factores de virulência alteram-se com a temperatura. A *L.m.* sobrevive aos processos tecnológicos de processamento de alimentos com ácidos e sal e multiplica-se mesmo em alimentos refrigerados a 4°C <sup>2, 14</sup>, havendo evidências de que a bactéria não sobrevive a temperaturas superiores a 71,7° durante mais de 15 segundos, que constituem os parâmetros da Pasteurização Curta a Altas Temperaturas (H.T.S.T.) <sup>8</sup>.

Foram identificados mais de 16 serótipos de L.m. <sup>10</sup>, de entre os quais o serótipo 1/2a, 1/2b, 1/2c e 4b. São estes quatro serótipos que estão na origem da maior parte das infecções, com especial relevo para o serótipo 4b. Embora haja diferenças geográficas na distribuição global dos serótipos, os indivíduos estão expostos a todos eles, mas devido a diferentes virulências bacterianas e susceptibilidades dos infectados, diferentes serótipos estarão implicados. O serótipo 4b ocorre mais frequentemente em grávidas <sup>16</sup>, e a incidência do serótipo 1/2a é maior nas gestações múltiplas do que nas unifetais <sup>17</sup>.

## PATOGENIA

A *Listeria* é capaz de crescer no meio ambiente bem como no espaço extracelular sem um hospedeiro. Contudo, pertencem a um grupo de bactérias capazes de penetrar e de se multiplicar noutras células, não só em fagócitos mas em qualquer célula nucleada do organismo hospedeiro. Através da internalina A e/ou B, que são proteínas que se encontram na superfície da L.m., a célula hospedeira desencadeia um mecanismo de internalização da bactéria, fagocitando-a. No caso do Homem, a fagocitose é realizada por células epiteliais e hepatócitos <sup>15</sup>. Dentro da célula hospedeira, no interior do fagolisossoma então formado, devido ao pH baixo daquele local, a L.m. activa a hemolisina listeriolisina O e fosfolipases, saindo do vacúolo fagocitário e entrando no citoplasma. No citosol, prolifera e as cadeias patogénicas polimerizam a actina do citosqueleto, alterando o sistema contráctil da célula. Isto acontece normalmente na extremidade apical da célula, actuando os novos filamentos de actina como uma força locomotora da bactéria. A bactéria gira em torno da célula até encontrar oportunidade de evaginar pela superfície da célula hospedeira. Esta evaginação, chamada de protusão ou filópode, penetra na célula vizinha, que a ingere, contendo assim a bactéria e iniciando

um novo ciclo. Este mecanismo célula-a-célula dissemina o parasita intracelular, evitando os mecanismos de defesa da célula hospedeira e o espaço extracelular <sup>11, 15</sup>.



Fig. 2 *Listeria monocytogenes* <sup>18</sup>

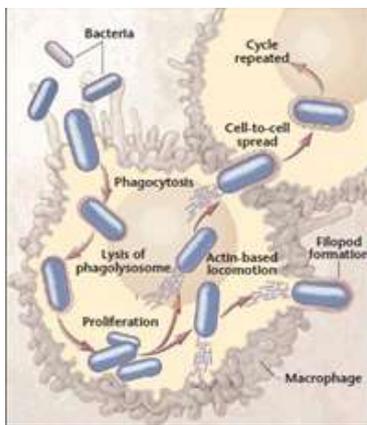


Fig. 3 Mecanismo célula-a-célula <sup>18</sup>

Através deste mecanismo compreende-se a capacidade de a L.m. atravessar a parede intestinal, a sua habilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e as meninges, resultando da sua fagocitose pelas células endoteliais ou macrófagos <sup>15</sup>. A nível placentar, o mesmo mecanismo contribui para a capacidade da bactéria atravessar a placenta e invadir o feto.

## POPULAÇÃO ALVO

Como já foi referido anteriormente, a *L.m.* habita frequentemente no tracto gastrointestinal humano, sendo a taxa de colonização nas fezes em média de 1-15%, podendo variar entre 69,2% a 91,7%<sup>8,14</sup>. Em algum momento da vida, cerca de 5 a 10% da população será portadora desta bactéria<sup>8</sup>. No entanto, a doença invasiva é rara, desde que a imunidade celular do hospedeiro seja adequada. A responsabilidade do combate à listeriose é assim mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+, macrófagos, células Natural Killer (NK)<sup>19</sup>.

As situações de neutropenia, doenças do complemento ou da síntese de imunoglobulinas não estão associadas a um aumento da incidência da listeriose<sup>14,15</sup>, mostrando assim que a imunidade humoral, sistema complemento e neutrófilos têm pouco ou nenhum efeito na protecção do hospedeiro para esta infecção.

O risco é 100 a 300 vezes maior em doentes com SIDA, estando estes doentes mais susceptíveis a contrair listeriose quando as suas contagens de linfócitos CD4+ estão abaixo de 40 por milímetro cúbico<sup>15</sup>. Apesar disso, de entre 181 casos de listeriose reportados na Áustria desde 1997 a 2008, apenas havia um doente HIV positivo<sup>2</sup>. Tal facto pode dever-se à administração de antibioterapia profilática contra a infecção por *Pneumocystis jirovecii* com trimetoprim-sulfametoxazole<sup>2</sup> e ao uso de antiretrovirais eficazes, que mantêm as contagens de linfócitos CD4+ estáveis.

A deficiência em selénio,<sup>20</sup> bem como o uso de laxantes, protectores da mucosa gástrica, incluindo os inibidores da bomba de protões e os antagonistas dos receptores do tipo 2 da histamina, estão associados a um aumento da susceptibilidade à listeriose<sup>2,</sup>

<sup>21</sup>.

Foram apontados outros factores de risco como cirrose, alcoolismo, tabagismo, insuficiência renal, consumo de aves domésticas e sobrecarga de ferro <sup>5, 22</sup>, no entanto esta última condição não deverá ser suficiente para o crescimento das bactérias <sup>23</sup>.

17% <sup>9</sup> dos casos de listeriose ocorrem em grávidas. Estas representam cerca de 60% de todos os casos de listeriose, entre os infectados dos 10 aos 40 anos <sup>24</sup>.

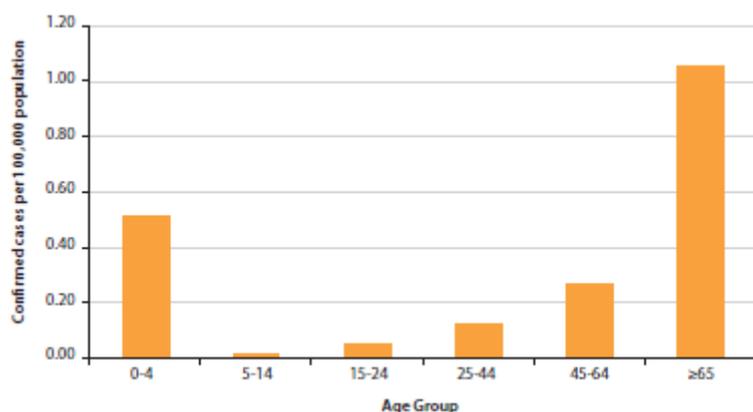


Fig 4 Distribuição da listeriose por faixas etárias <sup>3</sup>.

A fim de prevenir a rejeição do feto, a grávida encontra-se naturalmente imunodeprimida. A supressão da imunidade parece actuar na interface materno-fetal <sup>17</sup>, promovendo assim a tropismo da L.m. para a placenta. Para tal, a grávida apresenta níveis aumentados de beta-HCG e alfafetoproteína, nos primeiros meses da gravidez, e de estrogénios e progesterona, durante toda a gestação, tendo estas hormonas acção moduladora da síntese, activação e função de linfócitos e macrófagos. Os níveis sanguíneos de cortisol apresentam-se especialmente elevados no 3º trimestre e por isso, esta hormona poderá explicar o facto de a listeriose surgir mais frequentemente após o 4º mês de gestação, particularmente durante o 3º trimestre <sup>23</sup>. A infecção durante o 1º trimestre é rara <sup>2, 9</sup>.

Observa-se ainda uma diminuição da expressão do TNF, IFN-gama e IL12p20 que parecem ter importância no controle e eliminação da L.m. e um aumento da expressão do IL-10, uma citocina que diminui a acção dos macrófagos <sup>19</sup>.

Apesar de as grávidas com comorbidades terem, em teoria, maior risco de listeriose, na prática isso raramente acontece. De entre 222 doentes com listeriose associada à gravidez, entre Janeiro de 1980 e Janeiro de 2000, identificaram-se 3 grávidas sujeitas a corticoterapia, 2 diabéticas, 2 com lúpus eritematoso sistémico e 2 HIV positivas <sup>25</sup>. De um total de 1400 casos notificados, dispersos por 5 países, 494 (34%) eram associados à gravidez e apenas havia 8 grávidas em situação de imunossupressão adicional <sup>26</sup>.

A gravidez múltipla apresenta maior debilidade da imunidade materna já que aumenta a produção de hormonas imunossupressoras e de outros inibidores na placenta, apresentando maior risco de listeriose quando comparada com a gravidez únfetal. Além disso, as grávidas com gestação múltipla necessitam de maior aporte calórico e portanto, poderão ingerir maior quantidade de alimentos que possam estar contaminados com L.m. <sup>17</sup>. Num estudo realizado entre 1985 e 1992, em Los Angeles, surgiram 301 casos de listeriose associada à gravidez, onde 289 (96%) eram gestações unifetais, 10 (3,3%) eram gestação duplas e 2 (0,7%) eram gestações triplas. Durante esse período houve 1 463 288 gestações em Los Angeles, sendo 16 032 (1,1%) múltiplas, e portanto o risco de gestações unifetais apresentarem listeriose foi menor do que o risco de gestações múltiplas apresentarem infecção <sup>17</sup>.

O consumo de queijo de pasta mole elaborado a partir de leite não-pasteurizado está particularmente associado às grávidas hispânicas, enquanto as restantes grávidas consomem maior quantidade de cachorros, fiambre e manteigas <sup>9</sup>. Num estudo realizado entre 2004-2007, nos E.U.A., que envolveu 30 estados, dos 128 casos associados à gravidez, 52,8% eram hispânicas <sup>9</sup>.

Entre 2001 e 2008, em Inglaterra e País de Gales, 36,5% dos casos de listeriose associada à gravidez, estavam relacionadas com etnias. Estes grupos apresentaram consumo superior associado de paté e saladas quando comparados com a população infectada não-étnica <sup>27</sup>. As minorias étnicas, bem como os imigrantes, população onde também se observa maior incidência de listeriose na gravidez <sup>27</sup>, poderão apresentar ainda diferenças na procura de cuidados de saúde, acesso aos mesmos, habitações em locais degradados e dificuldade em cumprir as normas de higiene alimentar por uma questão linguística e cultural.

A incidência da listeriose associada à gravidez é ainda influenciada pelo desemprego e baixos salários <sup>28</sup>.

A infecção na gravidez pode levar a infecção fetal em 60% dos casos, sofrimento fetal, abortamento em 20-33% dos casos, parto prematuro ou morte neonatal <sup>2,9</sup>. A perda fetal ocorre em 80% dos casos entre as 15 e 24 semanas <sup>9</sup>, sendo devida a focos de necrose placentar e fetal. O parto pré-termo é mais frequente quando a infecção se inicia em fases mais tardias da gestação <sup>7, 29</sup>. A susceptibilidade para listeriose fetal letal é maior nos primeiros meses de gravidez, principalmente logo após a implantação, altura em que o desenvolvimento fetal está a ocorrer a maior velocidade e a bactéria encontra células em multiplicação rápida, enquanto nos últimos meses de gestação a placenta torna-se uma barreira mais madura contra a infecção <sup>24</sup>. Na década de 70, em Poitiers, França, 1,6% (18 em 1 500) das mortes fetais foram devidas à listeriose <sup>30</sup>.

Estima-se que listeriose neonatal ocorra aproximadamente em 8,6/100 000 neonatos <sup>14</sup>. A incidência de L.m. na vagina é baixa e não é alterada durante a gravidez <sup>25</sup>, no entanto, cerca de metade das mulheres assintomáticas, cujos recém-nascidos têm listeriose, apresentaram culturas vaginais positivas <sup>14</sup>. A colonização vaginal da L.m.

pode assim estar associada a listeriose perinatal e a situações de aborto recorrente, como foi reportado em Israel, não tendo sido confirmado nos Estados Unidos <sup>25</sup>.

Quanto à gravidez múltipla, observa-se frequentemente que apenas o feto que nasce em primeiro lugar é infectado. Isto também acontece na transmissão das infecções por HIV, herpes simplex, rubéola, CMV e Streptococos do grupo B, provavelmente devido ao maior tempo que o primeiro feto permanecem no canal de parto ou a maior contacto com o sangue e matéria feco-vaginal durante o parto, que pode conter a L.m. <sup>17</sup>.

## SINTOMAS

### População não associada à gravidez

Consideram-se duas formas de listeriose: a forma gastrointestinal não invasiva e a forma invasiva. Em indivíduos imunocompetentes, a forma não invasiva apresenta-se como um quadro de gastroenterite febril.

Em indivíduos imunocomprometidos adultos a doença manifesta-se maioritariamente com septicémia em 47% ou meningoencefalite em 28% <sup>2,5</sup>.

A listeriose pode traduzir-se em várias síndromes, incluindo infecções focais nos ossos, articulações, conjuntivas, espinal-medula, peritoneu e bexiga. Pode ainda provocar dermatite, linfadenite, abscesso hepático, esplénico ou cerebral, colecistite, infecção pleuropulmonar, ligamentar, osteomielite, pericardite, miocardite, arterite, fasteíte necrosante e endoflatalmite <sup>2</sup>.

### Na gravidez

Na grávida, a infecção é auto-limitada e frequentemente assintomática (30%) <sup>9</sup>, mas quando existentes, os sintomas maternos de listeriose podem ser variados. A síndrome

febril, traduzida por febre de (38,2° a 41,2°C) <sup>25</sup>, cefaleias, mialgias e indisposição pode corresponder em 2/3 dos casos a bacterémia <sup>10</sup> e esta pode progredir para corioamnionite e resultar em parto prematuro ou morte fetal em poucos dias. A febre manifesta-se habitualmente por picos de hipertermia <sup>31</sup>. Podem surgir outros sintomas como diarreia, cólica intestinal e dor lombar que, embora menos reportada, pode ser confundida com infecção do tracto urinário. A dor abdominal surge particularmente na fossa ilíaca direita <sup>30</sup>, podendo corresponder a apendicite aguda, gastroenterite ou pielonefrite. Foi ainda relatada amigdalite <sup>32</sup> e hemorragia vaginal <sup>29</sup>.

As grávidas raramente têm infecção do sistema nervoso central e a doença materna grave é rara. Num estudo, de entre 248 grávidas com listeriose, apenas uma apresentou meningoencefalite e outra endocardite <sup>14</sup>.

Além da diminuição dos movimentos fetais, a transmissão transplacentar pode causar uma síndrome única e pouco comum, chamada granulomatose infantosséptica. Apresenta-se com abscessos disseminados ou granulomas que invadem o fígado, baço, pulmão, rins, cérebro e pele do feto e é fatal em 35-55% dos casos <sup>15</sup>.

### Recém-nascidos

Na América do Norte, a L.m. surge como a 3ª causa de meningite bacteriana e de sépsis, entre os recém-nascidos, depois do Streptococcus do grupo B e da Escherichia coli. Cerca de 60% da listeriose neonatal é precoce e 40% da listeriose neonatal é tardia <sup>9</sup>.

Os sintomas da listeriose neonatal precoce ocorrem em fetos infectos in útero devido a bacterémia materna ou infectados por via ascendente <sup>14</sup>, apesar de a cultura do tracto genital materno surgir frequentemente negativa na altura em que a infecção no recém-nascido é diagnosticada <sup>10</sup>. As manifestações clínicas surgem, em média, 36h após o nascimento <sup>14</sup>, e incluem septicémia em 81-88% dos casos, stress respiratório ou

pneumonia em 38% dos casos, meningite em 24%<sup>14</sup>, conjuntivite purulenta, hiperexcitabilidade, vômitos, espasmos/cólicas, anormalidades hematológicas e hipo ou hipertermia<sup>8</sup>. 7% dos recém-nascidos estão assintomáticos<sup>9</sup>. As mortes neonatais surgem mais frequentemente por pneumonia e falência respiratória, sendo a taxa de mortalidade associada de 17%<sup>4</sup>.

A listeriose neonatal tardia é menos grave, embora a taxa mortalidade associada seja de 10%<sup>33</sup>, sendo adquirida durante o trabalho de parto, após o nascimento pelo contacto com a mãe ou como infecção nosocomial. Atinge recém-nascidos de termo, cujas mães não apresentaram intercorrências durante a gestação. Os sintomas surgem, em média, no 14º dia de vida<sup>34</sup> e traduzem septicémia e meningite, associada a irritabilidade, anorexia e sinais de irritação meníngea. As características clínicas são semelhantes com as ocorridas numa infecção por estreptococos do grupo B<sup>34</sup>. É frequentemente associada ao serótipo 4b<sup>14</sup>.

A listeriose neonatal pode ter consequências graves e permanentes: 12,7% desenvolve sequelas neurológicas<sup>14</sup> e atraso psicomotor, a longo prazo, embora este quadro seja pouco relatado. Os recém-nascidos com evolução favorável, não apresentam quaisquer sequelas<sup>6</sup>.

O recém-nascido com atingimento respiratório tem maior probabilidade de vir a sofrer de hipertensão pulmonar e doença pulmonar crónica, associada à ventilação mecânica prolongada, e por isso a aspiração precoce de mecónio e entubação podem ser fundamentais para evitar complicações respiratórias<sup>35</sup>.

## DIAGNÓSTICO

O termo listeriose é definido pela presença de sintomas de infecção sistémica e identificação da bactéria a partir de um local estéril, mais frequentemente no sangue ou líquido cerebrospinal, mas também no líquido articular, pleural, pericárdico, ascítico, placenta ou tecido fetal no caso de abortamento. Pode ainda ser encontrada através da cultura de mecónio, lóquios, lavado gástrico e corrimento auricular do recém-nascido <sup>2</sup>.

A listeriose materna é normalmente um diagnóstico de suspeição quando um recém-nascido surge afectado ou quando ocorre morte fetal *in utero*, e por isso, qualquer grávida que apresente febre, especialmente quando acompanhada de síndrome gripal ou sintomas gastrointestinais deverá fazer hemoculturas.

No recém-nascido, a presença de granulomas com distribuição miliar ou mecónio verde são sugestivos de listeriose. Os granulomas traduzindo lesões pustulosas cutâneas, correspondem a granulomatose infantosséptica, quadro clínico que tem sido considerado patognomónico de listeriose neonatal.

As placentas revelam frequentemente micro e macro abscessos, sinais de corioamnionite, que sugerem o diagnóstico de listeriose <sup>8</sup>, ainda que estes também possam surgir na infecção por *Campylobacter* e *Streptococcus* <sup>34</sup>.

Para evitar falsos-negativos, a temperatura de cultura deverá ser de 4°C, ainda que esta prolongue o tempo necessário de cultura, para inibir o crescimento de outras bactérias. Poderá ser necessário enriquecer o meio de cultura para evitar o crescimento de espécies Gram-negativas, que contaminam locais como vagina e recto, e por isso, não é conveniente utilizar amostras destes locais para efectuar culturas. Além disso, o microrganismo pode ser encontrado nas fezes de apenas 40% das grávidas infectadas <sup>34</sup> e não estar presente no líquido cervicovaginal <sup>2,34</sup>.

A coloração Gram e a posterior visualização ao microscópio não dão diagnóstico definitivo. Após cultura, que demora cerca de 36 horas<sup>34</sup>, a bactéria é identificada pela coloração positiva pelo Gram, beta hemólise, motilidade característica de enrolamento, reacção catalase positiva, oxidase e urease negativa, teste Voges-Proskauer positivo e fermentação ácida da glucose, lactose, sucrose, maltose e ramnose<sup>13</sup> e ausência de redução de nitratos a nitritos<sup>16</sup>. Quando o recém-nascido surge com meningite, a coloração Gram do LCR é frequentemente positiva (90-95%) e é acompanhada por aumento da contagem proteica e diminuição da glucorráquia<sup>33</sup>.

A PCR é a técnica mais usada para detecção rápida da bactéria. Podem ainda utilizar-se testes com anticorpos monoclonais ou hibridização do ADN e testes serológicos para a anti-listeriolisina<sup>14</sup>. A utilização de testes serológicos rápidos, baseados na seroaglutinação, como o Gruber-Widal Reaction que usa os antigénios O e H da *L. monocytogenes*, não apresentam resultados fidedignos pois fazem reacção cruzada com outras bactérias Gram positivas como os *Staphylococci*, *Enterococci* e espécies *Bacillus*<sup>2, 31</sup>. Além disso, baseiam-se na imunidade humoral, mecanismo de defesa pouco relevante no combate à listeriose, o que pode levar a resultados falsos negativos.

A tipagem a partir de bacteriófagos é usada para avaliação epidemiológica de organismos implicados nas infecções nosocomiais de *Listeria*, pois fornece informação mais fidedigna que a serotipagem isolada<sup>13</sup>.

Analiticamente, a contagem de leucócitos séricos é de 3 900 a 33 800 células por mm<sup>3</sup>, com uma média de 16 300 células<sup>18</sup>, e tal como indica o nome da bactéria, a leucocitose ocorre menos que a monocitose<sup>14</sup>.

## TRATAMENTO

A listeriose, se tratada precocemente, permite um desfecho satisfatório da gravidez, quer durante o 2º trimestre quer durante o 3º trimestre <sup>31</sup>. Embora pouco frequente, a listeriose durante o 1º trimestre associada a sobrevivência fetal, sem sequelas, pode também ser possível mediante terapêutica atempada e adequada <sup>32</sup>. O tratamento deve ser iniciado logo que o resultado das culturas seja conhecido, e baseia-se na antibioterapia. A sensibilidade aos antibióticos mais utilizados tem-se mantido constante e mostra ser eficaz na cura da infecção.

Na escolha do antibiótico deve ter-se em conta o mecanismo de acção da bactéria e o facto de esta utilizar o meio intracelular no seu modo de propagação. Além disso, o medicamento deve ter a capacidade de atravessar a placenta e chegar em doses adequadas ao feto.

Actualmente a penicilina e a ampicilina isoladas ou combinadas com a gentamicina são os antibióticos mais utilizados. A ampicilina tem-se mostrado mais eficaz do que a penicilina no tratamento da listeriose; por outro lado a gentamicina mostrou efeito sinérgico quando associada à ampicilina <sup>10</sup>, tendo um efeito bactericida, sendo este esquema frequentemente utilizado. Na literatura actual verifica-se que o recurso à gentamicina está a diminuir. A recomendação actual na gravidez é: ampicilina intravenosa numa dose de 4-6 g por dia, sendo recomendada, de acordo com a literatura, 2 g a cada 6/8 horas <sup>18</sup>, não ultrapassando as 18 g por dia <sup>7</sup>; e em 2ª linha eritromicina intravenosa, 4 g por dia. A duração da terapêutica deve ser de pelo menos 14 dias <sup>14, 31</sup>.

No entanto, estes agentes são apenas bacteriostáticos e por isso, para o tratamento, evidencia-se a importância dos mecanismos de imunidade celular, próprios do hospedeiro <sup>2</sup>.

Em doentes alérgicas aos antibióticos beta-lactâmicos, considera-se a associação trimetoprim-sulfametoxazol ou eritromicina, sendo a 1ª opção provavelmente, mais eficaz para estes doentes, pois estes antibióticos são bactericidas e atingem altas concentrações intracelulares <sup>15, 34</sup>. Apesar disso, o trimetoprim deve ser utilizado com precaução pois é antagonista dos folatos, podendo causar defeitos do tubo neural. A eritromicina, ainda que bactericida, após a sua passagem placentar, mostra-se em concentração sub-terapêutica quer no líquido amniótico quer no soro fetal <sup>14</sup>. Assim sendo, nos casos de alergia à penicilina os testes alérgicos ou a dessensibilização poderão estar indicados <sup>25</sup>.

As cefalosporinas, os inibidores das beta-lactamases e as fluoroquinolonas no geral, são ineficazes. Já os novos derivados das quinolonas, como a levofloxacina e a moxifloxacina têm apresentado forte actividade bactericida contra a L.m. <sup>2</sup>.

## PREVENÇÃO

Actualmente, não há imunização conhecida para a listeriose. Sabe-se que organismo infectado, previamente saudável, responde à infecção pela L.m. de forma tão forte, que uma vacina da bactéria viva-atenuada está a ser estudada no tratamento do cancro <sup>2</sup>.

A prevenção da listeriose passa por um aumento na monitorização do processamento dos alimentos, sua distribuição e educação dos empregados dos estabelecimentos comerciais ligados à restauração. O cumprimento das medidas preventivas resultou numa redução de 44% da prevalência da listeriose na gravidez, nos EUA <sup>14</sup>.

No Programa Nacional de Saúde Reprodutiva, referente às doenças infecciosas e a gravidez, são referidos conselhos relativamente à prevenção de doenças infecciosas na gravidez, não estando a listeriose mencionada <sup>36</sup>, e por isso, deve ser reformulado.

Os médicos obstetras devem efectuar recomendações nutricionais de rotina a todas as grávidas e avisar as mulheres com gestação múltipla do seu risco acrescido para as mais variadas infecções, incluindo a listeriose. Verificou-se que as grávidas estão informadas acerca da infecção por E. coli e Salmonella mas poucas sabem que a incidência da listeriose está aumentada <sup>14</sup>. Na gravidez, as estratégias de prevenção devem continuar a ser incentivadas, visto que, num inquérito realizado em Portugal a 312 mulheres que estiveram grávidas, apenas 54% mudaram os seus hábitos alimentares durante a gravidez <sup>5</sup>.

Estas recomendações devem ainda ser adequadas ao nível cultural das grávidas e à etnia, e por isso é importante reconhecer estes grupos para desenvolver planos educacionais de prevenção mais dirigidos.

As recomendações dietéticas deverão englobar a evicção de ingerir alimentos de origem animal mal-cozinhada (cachorros, fiambre, língua de porco, leite não-pasteurizado, patés, marisco fumado, ...) mal cozinhados, queijo fresco ou de pasta mole, como Feta, Camembert, e queijo Estilo-Mexicano, a não ser que sejam elaborados a partir de leite pasteurizado e evitar saladas frias, especialmente se adquiridas em estabelecimentos comerciais. Deve lavar sempre os vegetais crus antes de comer e as mãos depois de os manusear. Os utensílios e superfícies de confecção de alimentos devem ser bem lavados depois de preparação de carne <sup>2</sup>.

## CONCLUSÃO

A listeriose é uma doença infecciosa, que embora rara, não deve ser esquecida na grávida, pois pode levar a desfechos dramáticos como morte fetal, parto prematuro e

infecção neonatal, traduzida por dificuldade respiratória, pneumonia, septicémia, meningite e granulomatose infantosséptica. Este último quadro é patognomónico da listeriose e pode ser fatal. A infecção neonatal pode levar ainda a sequelas irreversíveis neurológicas e a dificuldades respiratórias permanentes.

Enquanto isso, as grávidas apresentam-se frequentemente assintomáticas ou com síndrome gripal. A sintomatologia não é específica e são necessárias hemoculturas para o diagnóstico. O tratamento deverá seguir-se de imediato, com ampicilina isolada ou associada à gentamicina. A ampicilina é administrada por via intravenosa 4-6g por dia, habitualmente por 14 dias.

De facto, as grávidas apresentam-se, no geral, sob alto risco de listeriose, devido ao estado de imunossupressão típico da gravidez, especialmente nas gestações múltiplas. As grávidas oriundas de classes sociais mais desfavorecidas, desempregadas ou com baixos salários, estão aparentemente sob maior risco de contágio pois apresentam menos cuidados de higiene no manuseamento dos alimentos, adquirem-nos em estabelecimentos locais com menores índices de higiene associados e poderão ter mais dificuldade em apreender a informação preventiva.

A prevenção dietética é essencial, de forma a evitar os alimentos mais frequentemente contaminados como queijo fresco, queijo de pasta mole, produtos de charcutaria e carnes mal-cozinhadas, e reforçar que as mãos devem ser lavadas antes e depois no manuseamento dos alimentos.

BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> McLauchlin J (1992). “Listeriosis Declining but May Return.” BMJ, **304**: 1583-1584.
- <sup>2</sup> Allerberger F and Wagner M (2010). “Listeriosis: a Resurgent Foodborne Infection.” Clin Microbiol Infect, **16**: 16-23.
- <sup>3</sup> “Community Summary Report Trends and Sources of Zoonoses and Zoonotic Agents in the European Union in 2007.” The EFSA Journal, 2009.
- <sup>4</sup> Almeida GN, Magalhães RB, et al (2009). “Listeriose em Portugal 2004-2007.” RPDI, **5** (3): 90-94.
- <sup>5</sup> Almeida GN, Gibbs PA, et al (2006). “Listeriosis in Portugal: an Existing but Under Reported Infection.” BMC Infectious Diseases, **6**: 153.
- <sup>6</sup> Almeida G, Morvan A, et al (2010) “Distribution and Characterization of Listeria Monocytogenes Clinical Isolates in Portugal, 1994–2007.” BMC Infectious Diseases
- <sup>7</sup> Nolla-Salas J, Bosch J, et al (1998) “Perinatal Listeriosis: a Population-Based Multicenter Study in Barcelona, Spain (1990-1996).” American Journal of Perinatology, **15** (8): 461-467.
- <sup>8</sup> Farber JM and Peterkin PI (1991). “Listeria Monocytogenes, a Food-Borne Pathogen.” Microbiological Reviews, **55** (3): 476-511.
- <sup>9</sup> Jackson KA, Iwamoto M and Sewardlow D (2010). “Pregnancy-Associated Listeriosis.” Epidemiol. Infect., **138**: 1503–1509.
- <sup>10</sup> Gelin BJ and Broome CV (1989) “Listeriosis.” JAMA, **261** (9): 1313-1320.
- <sup>11</sup> Hof H (2003). “History and Epidemiology of Listeriosis.” FEMS Immunology and Medical Microbiology, **35**: 199-202.

- <sup>12</sup> Schlech WF, Lavigne PM, et al (1982). “Epidemic Listeriosis - Evidence for Transmission by Food.” The New England Journal of Medicine, **308** (4): 203-206.
- <sup>13</sup> Nelson KE, Warren D, et al (1985). “Transmission of Neonatal Listeriosis in a Delivery Room.” AJDC, **139**: 903-905.
- <sup>14</sup> Lamont RF, Sobel J, et al (2011). “Listeriosis in Human Pregnancy: a Systematic Review.” J. Perinat. Med. **39**: 227-236.
- <sup>15</sup> Southwick FS and Purich DL (1996). “Mechanisms of Disease, Intracellular Pathogenesis of Listeriosis.” The New England Journal of Medicine, **334** (12): 770-776.
- <sup>16</sup> McLauchin J (1990). “Distribution of Serovars of Listeria Monocytogenes Isolated from Different Categories of Patients with Listeriosis.” Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis, **19**: 210-213.
- <sup>17</sup> Mascola L, Ewert D P and Eller A (1993). “Listeriosis: a Previously Unreported Medical Complication in Women with Multiple Gestations.” Am J Obstet Gynecol **170** (5): 1328-1332.
- <sup>18</sup> Janakiraman V (2008). “Listeriosis in Pregnancy: Diagnosis, Treatment, and Prevention.” Rev Obstet Gynecol. **1** (4): 179-185.
- <sup>19</sup> Abram M, Schluter D, et al (2002). “Effects of Pregnancy-Associated Listeria Monocytogenes Infection: Necrotizing Hepatitis Due to Impaired Maternal Immune Response and Significantly Increased Abortion Rate.” Virchows Arch, **441**: 368-379.
- <sup>20</sup> Wang C, Wang H, et al (2009). “Selenium Deficiency Impairs Host Innate Immune Response and Induces Susceptibility to Listeria Monocytogenes Infection.” BMC Immunology, **10**: 55.

- <sup>21</sup> Schuchat A, Deaver KA, et al (1992). “Role of Foods in Sporadic Listeriosis I. Case-Control Study of Dietary Risk Factors.” JAMA, **267** (15): 2041-2045.
- <sup>22</sup> Gelin BG, Broome CV, et al (1991). “The Epidemiology of Listeriosis in the United States – 1986.” American Journal of Epidemiology, **133** (4): 392-401.
- <sup>23</sup> Weinberg ED (1984). “Pregnancy-associated Depression of Cell-Mediated Immunity.” Review of Infectious Diseases **6** (6): 814-831.
- <sup>24</sup> Suyemoto MM, Spears PA et al (2010). “Factors Associates with the Acquisition and Severity of Gestational Listeriosis.” PloS ONE **5** (9): E13000.
- <sup>25</sup> Mylonakis E, Paliou M, et al (2002). “Listeriosis During Pregnancy. A Case Series and Review of 222 cases.” Medicine (Baltimore), **81** (4): 260-269.
- <sup>26</sup> Siegman-Igra Y, Levin R, et al (2002). “Listeria Monocytogenes Infection in Israel and Review of Cases Worldwide.” Emerging Infectious diseases, **8** (3): 305-310.
- <sup>27</sup> Mook P, Grant KA, et al (2010). “Emergence of Pregnancy-Related Listeriosis Amongst Ethnic Minorities in England and Wales.” Euro Surveill, **15** (27): pii=19610.  
Online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19610>
- <sup>28</sup> Gillespie A, McLauchlin J, et al (2010).” Humam Listeriosis in England, 2001-2007: Association with Neighbourhood Deprivation.” Euro Surveill,**15**: 27.  
<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19609>
- <sup>29</sup> Frederiksen B (1992). “Maternal Septicemia with Listeria Monocytogenes in Second Trimester Without Infection of the Fetus.” Acta Obstet Gynecol Scand, **71**: 313-315.
- <sup>30</sup> Giraud JR, Denis F, et al (1973). “La listériose. Incidence dans les Interruptions Spontanées de la Grossesse.” La nouvelle Presse médicale, **2** (4): 215-218.

<sup>31</sup> Milan C, Farina G, et al (2003). “Listeriose na gestação: apresentação de caso, revisão de diagnóstico e conduta.” Disponibilizado online em:

[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id\\_materia=3013&fase=imprime](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=3013&fase=imprime)

<sup>32</sup> Fuchs S, Hochner-Celnikier D and Shalev O (1994). “First Trimester Listeriosis with Normal Fetus Outcome.” Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., **13** (8): 656-658.

<sup>33</sup> Schlech WF (2000). “Foodborne Listeriosis.” Clinical Infectious Diseases, **31**: 770-775.

<sup>34</sup> Benshuan A, Tsafirir A, et al. (2002). “Listeria Infection During Pregnancy: a 10 year Experience.” IMAJ, **4**: 776-780.

<sup>35</sup> Makar A, Vanderheyden JS, et al (1989). “Perinatal Listeriosis; More Common than Reported (2 cases reports and revision of literature).” European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, **31**: 83-91.

<sup>36</sup> <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/>

## AGRADECIMENTOS

Findo este trabalho, gostaria de agradecer a todos aqueles que colaboraram, directa e indirectamente, comigo na sua realização.

Agradeço ao Prof. Sousa Barros e à Dra. Helena Gonçalves por terem suscitado em mim o interesse particular pela Obstetrícia, e em especial, pela parte de Infeciologia obstétrica. Agradeço mais uma vez à Dra. Helena Gonçalves pelo apoio, dedicação e paciência que demonstrou para comigo, ao longo destes meses.

Por fim, agradeço ainda à Dra. Paula Teixeira, pela cedência dos dados epidemiológicos relativos à listeriose em Portugal, caso contrário ter-se-ia revelado difícil a aquisição dos mesmos.