

RISCO DE MENINGITE NEONATAL POR *Streptococcus agalactiae*

Alvensiva Lima Queiroz Arantes

Biomédica; Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

Catarina Akiko Miyamoto

Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP, Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*; Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

RESUMO

Streptococcus agalactiae (*Streptococcus* do grupo B, GBS) tem como microbiota o trato intestinal de humanos saudáveis. O sorotipo III ST-17 é considerado o maior causador de meningite neonatal por transmissão vertical. A porta de entrada é a via respiratória que pode ocorrer por aspiração do líquido amniótico (fase intrauterina) ou de secreções do canal vaginal (fase perinatal). Atinge os pulmões por difusão, e a partir daí alcança a corrente sanguínea. Uma variedade de fatores de virulência auxilia a bactéria a se aderir e invadir as barreiras hematoencefálica e intestinal para ocasionar infecção. Medidas de profilaxia com o uso de antimicrobianos e/ou diagnóstico precoce podem atenuar a infecção e o número de mortes.

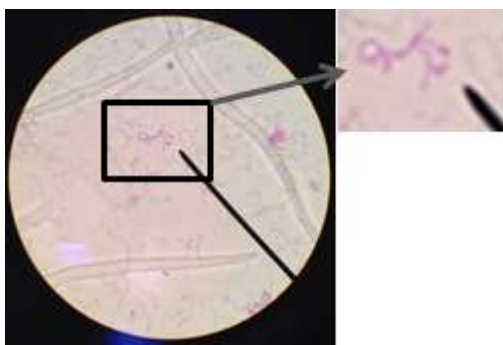
PALAVRAS-CHAVE: *Streptococcus*; Meningite; Transmissão vertical.

INTRODUÇÃO

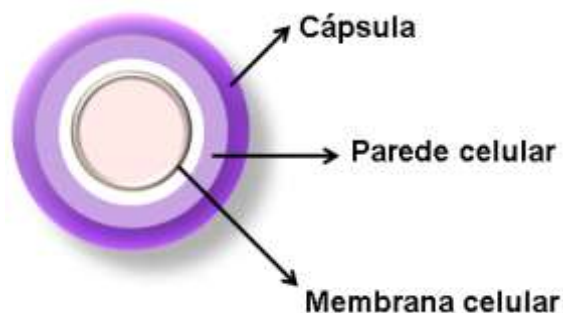
As bactérias do gênero *Streptococcus* são esféricas e de coloração Gram positiva. A análise por microscopia óptica das mesmas, mostra que apresentam arranjo celular em cadeia, característica da qual se deu origem ao nome “estreptococos” (Figura 1A; TRABULSI, 2008).

Figura 1: Morfologia do gênero *Streptococcus*. A. Microscopia óptica de cepas coradas pelo método Gram. As bactérias deste gênero são esféricas, apresentam coloração Gram positiva e se arranjam em forma de cadeia (mostrada pela seta, e ampliada).

A.



B.



Fonte: Imagem cedida pelo Dr. Gabriel Ferreira Bazé Neto. B. Desenho esquemático da estrutura celular. Fonte: Ilustração de Catarina A. Miyamoto.

Todas as espécies deste gênero são anaeróbias facultativas, auxotróficas, imóveis e fastidiosas (TRABULSI, 2008). Apresentam metabolismo homofermentativo (produto final de fermentação único), o ácido láctico (KONEMAN, 2001). Além disso, não apresentam a enzima catalase (TRABULSI, 2008).

Existem três esquemas de classificação das espécies deste gênero, a saber: (i) propriedades sorológicas ou grupos de *Lancefield*, (ii) padrões de hemólise: alfa hemólise (parcial [α]), beta hemólise (completa [β]) e a gama hemólise (ausência de hemólise [γ]) e (iii) propriedades bioquímicas (MURRAY, 2011).

As propriedades sorológicas classificam algumas das espécies de estreptococos de acordo com os carboidratos antigênicos presentes na capsula superficial (Figura 1B). O sistema sorológico de Lancefield classifica os *Streptococcus* β -hemolítico de acordo com a presença de (i) antígenos polissacarídeos em sua parede (Figura 1B), em grupos A, B, C, F e G ou (ii) ácidos lipoproteicos, em grupo D (KONEMAN, 2001). Por outro lado, os *Streptococcus* α -hemolíticos e não hemolíticos não apresentam antígenos específicos em sua parede celular, e são identificados por testes fisiológicos (MURRAY, 2011).

Os padrões de hemólise são observados nas culturas em ágar sangue, de acordo com a presença ou não de halo em torno de cada colônia. Caso haja hemólise, verifica-se o grau (α , β ou γ) e o diâmetro do halo (TRABULSI, 2008).

Entre os estreptococos conhecidos, os de maior patogenicidade e que apresentam fatores de virulência de interesse médico e veterinário, são os β -hemolíticos. Entre estes, encontra-se a espécie *Streptococcus agalactiae* (classificada como estreptococo do grupo B pela sorologia de Lancefield), causadora de maior incidência de sepse e meningite neonatal (TRABULSI, 2008).

O objetivo deste trabalho é descrever a virulência da *Streptococcus agalactiae*, com ênfase às gestantes e neonatos, uma vez que esta espécie é um dos principais agentes etiológicos da meningite e sepse nos últimos anos. Pretende-se mostrar também a importância da ST-17, principal sequência que facilita a invasão e adesão celular da barreira hematoencefálica (TAZI *et al.*, 2010).

2 *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*

A espécie *Streptococcus agalactiae* foi inicialmente relatada como importante agente da mastite bovina; posteriormente verificou-se que a mesma é também um patógeno humano. O nome da espécie foi sugerido por Lehmann e Neumann (1896), para designar os estreptococos isolados do leite (HARDIE & WHILEY, 1997). Em 1934, foi diferenciado sorologicamente, e classificado como pertencente do Grupo B. A partir de então, *Streptococcus agalactiae* foi também denominado estreptococos do Grupo B de Lancefield (LANCEFIELD, 1934).

A identificação presuntiva de *Streptococcus agalactiae* como agente infeccioso em humanos foi realizada em secreções vaginais de mulheres assintomáticas (1935). Alguns anos depois, a mesma foi isolada em casos de febre puerperal fatal (TRABULSI, 2008).

Estreptococos do grupo B teve grande importância em uma perinatologia nos Estados Unidos da América (EUA), na década de 1970. Nesta ocasião, os norte-americanos emitiram relatórios apontando-os como o principal agente causador de sepsse neonatal. Os mesmos foram responsáveis por cerca de 7.500 novos casos por ano desta situação, nas duas décadas seguintes (CDC, 1996).

2.1 Características Morfológicas e Bioquímicas

Streptococcus agalactiae é referido frequentemente pela sigla GBS (*group B streptococci*), apresenta morfologia esférica (cocos) de coloração Gram positiva (Figura 1A). Pertencem ao grupo sorológico B de Lancefield, se desenvolvem aos pares ou em cadeias lineares, são imóveis e não esporulam. Têm metabolismo energético anaeróbio facultativo; obtêm energia para a síntese do material celular por fermentação láctica. Além disso, apresentam reações de catalase e oxidase negativas (KONEMAN *et al.*, 2008).

As bactérias desta espécie podem apresentar variabilidade hemolítica, mas a maioria apresenta hemólise β , razão pela qual é considerada componente dos estreptococos β - hemolíticos (TRABULSI, 2008).

2.2 Características Moleculares de Cepas Presentes em Infecções Neonatais

A cápsula superficial polissacarídica apresenta nove sorotipos (Ia, Ib, e II-VIII). As cepas GBS do sorotipo III são os responsáveis pela maioria das infecções em neonatos no mundo todo. A cepa que contém o gene de manutenção do metabolismo celular, denominado sequência ST-17 está fortemente associada à meningite neonatal (JONES *et al.*, 2003).

Uma pesquisa realizada (2006-2009) em um centro de referência nacional francês em *Streptococcus* revelou que de 651 cepas GBS isoladas de infecções invasivas em neonatos, 80% eram cepas ST-17 e as mesmas estavam relacionadas com meningite (TAZI *et al.*, 2010).

2.3 Colonização

Streptococcus agalactiae pode infectar o trato gastrointestinal de humanos, local onde utiliza como reservatório (EDWARDS; BAKER, 2005). Devido à higienização incorreta, observa-se que 15-30% de gestantes apresentam contaminação do canal vaginal (EDWARDS; BAKER, 2005; KONEMAN *et al.*, 2001). Devido a este fato, esta bactéria é um patógeno frequente em neonatos; podem causar meningite, pneumonia e sepse, com alto índice de mortalidade, mesmo com intervenção de antibióticos. Os sobreviventes levam consigo problemas neurológicos, como deficiência congênita (DORAN; NIZET, 2004).

O neonato adquire esta bactéria por transmissão vertical, seja no útero ou durante o parto (KONEMAN *et al.*, 2001). Quando a mesma se alojada no útero, possivelmente atinge a placenta por difusão, e entra no líquido amniótico (LA, líquido que protege o feto de choques mecânicos e térmicos) e causa corioamnionite. Isto leva à transmissão da *S. agalactiae* ao feto. Esta infecção ocorre rapidamente devido ao fato desta bactéria ser fastidiosa. Uma vez dentro do organismo fetal, por aspiração do LA, a mesma atinge a corrente sanguínea pelas células epiteliais do pulmão onde ganha atividade e estimula sua própria endocitose (MAISEY *et al.*, 2008).

Vários sorotipos de *S. agalactiae* são capazes de invadir as células epiteliais dos alvéolos, onde acontecem as trocas gasosas. Essa invasão celular é relatada

como uma etapa decisiva para as patologias causadas por esse microrganismo (TRABULSI, 2008).

2.4 Infecção

As bactérias de *Streptococcus* do grupo B se aderem a uma variedade de células humanas, entre as quais, se incluem o epitélio vaginal, membrana placentária, epitélio do trato respiratório e endotélio da barreira hematoencefálica. A aderência máxima ocorre ao epitélio vaginal devido ao pH ácido do ambiente (TAMURA et al., 1994). Esta condição permite que estas bactérias ocupem este nicho e coloque o recém-nascido em risco de transmissão vertical (SCHWARTZ-LINEK et al., 2004).

A parede celular das bactérias GBS contém sítios de baixa e de alta afinidade com as células do hospedeiro. A interação de baixa afinidade é mediada por um ácido lipoproteico, enquanto as de alta afinidade são mediadas por uma série de proteínas hidrofóbicas de tamanhos variáveis. Estas se ligam efetivamente em componentes da matriz extracelular do hospedeiro (SCHWARTZ-LINEK et al., 2004).

Sabe-se que fibronectina, fibrinogênio e lamininas, componentes da matriz extracelular de células humanas, interagem com proteínas de adesão (integrinas) da própria célula hospedeira, assim como mediam a aderência de patógenos Gram positivos (SCHWARTZ-LINEK et al., 2004).

Embora os mecanismos de fixação permitam que os GBS compitam com outra microbiota por um lugar no trato gastrintestinal e/ou na mucosa vaginal, a capacidade do organismo de penetrar e se hospedar nas barreiras celulares é uma característica distintiva da sua patogenicidade (BENNETT et al., 1987). Deste modo, as bactérias da espécie *Streptococcus agalactiae* podem acessar o feto no interior da cavidade amniótica, induzir a ruptura da membrana placentária ou provocar parto prematuro. Após aspiração do líquido amniótico e/ou fluido vaginal infectado, o pulmão do recém-nascido torna-se o foco inicial da infecção GBS. A partir daí, o microrganismo passa rapidamente à corrente sanguínea e a outros órgãos e tecidos (DORAN; NIZET, 2004).

O rompimento da barreira pulmonar por GBS à infecção parece estar associado à combinação de três processos, a saber: invasão intracelular, lesões

citolíticas diretas e danos induzidos pelo exército da resposta inflamatória do recém-nascido (KELLY *et al.*, 2004).

2.5 Atividades de *Streptococcus agalactiae* Após Infecção Pulmonar dos Recém-Nascidos

Depois da entrada de *Streptococcus agalactiae* nos pulmões ou na corrente sanguínea do recém-nascido, ocorre recrutamento da resposta imunológica com o único objetivo de eliminá-lo. O neonato, por sua vez, não possui quantidade de macrófagos igual a do adulto para fagocitar o microrganismo e eliminá-lo devido a deficiências qualitativas e quantitativas no sistema complemento e a quimiotaxia reduzida dos neutrófilos. Estas condições favorecem a disseminação da bactéria; a cápsula que envolve a bactéria também limita os poucos macrófagos pulmonares a fagocitá-la. Deste modo, esta espécie bacteriana sobrevive por até 48 horas nos pulmões, pode passar para a corrente sanguínea (bacteremia e septicemia) e infeccionar tecidos (TRABULSI, 2008).

Quando a infecção é descoberta na fase inicial, adota-se a utilização profilática de antibiótico, devido ao alto risco de morte. Além disso, a profilaxia diminui a prevalência de transmissão vertical antes do parto, e evita a prematuridade (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2002).

3 FATORES DE VIRULÊNCIA

Uma variedade de fatores de virulência como a toxina β -hemolisina/citolisina (h-c) e a enzima glicosiltransferase são necessários para que ocorra a ancoragem do ácido lipoproteico (parede celular) na superfície endotelial do neonato (DORAN *et al.*, 2003). Após adesão das duas superfícies, há captação da bactéria seguida da progressão da doença (BANERJEE *et al.*, 2011).

Uma família de proteínas ricas em serina (Srr – serine-rich repeat) tem sido descrita como adesinas em diferentes sistemas de modelo, inclusive em células endoteliais. As cepas GBS carregam um ou dois alelos do gene *srr* (*srr1* e *srr2*). A expressão da proteína Srr-2 parece estar restrita à cepa do sorotipo III-3 ST-17, presente em mais de 90% dos isolados de doenças neonatais invasivas. Os

sorotipos Ia, Ib e V são também frequentemente isolados de meningites de pacientes neonatos, crianças e adultos. Isto sugere que ambos, Srr-1 e Srr2 podem ser relevantes para a patogênese da meningite (SORGE *et al.*, 2009).

4 SEPTICEMIA BACTERIANA

Meningite, a infecção das meninges, ocorre quando o microrganismo atravessa a barreira hematoencefálica e infecciona as meninges (TRABULSI, 2008).

S. agalatae é capaz de aderir e invadir as células que constituem a barreira hematoencefálica e ocasionar meningite (MAISEY *et al.*, 2008; TRABULSI, 2008).

4.1 Infecção Neonatal de Início Precoce (*early onset disease* – EOD) e de Início Tardio (*late onset disease* – LOD)

A infecção neonatal por GBS pode ter início precoce (EOD) ou tardio (LOD).

A infecção EOD se caracteriza por acontecer nos primeiros sete dias de vida; podem também ser adquiridas no útero em consequência da aspiração do líquido amniótico contaminado ou no momento da passagem do feto pelo canal vaginal que se encontra contaminado pela bactéria (DORAN; NIZET, 2004). Epidemiologicamente, o sorotipo III é o responsável por cerca de 30% destes casos (SCHUCHAT, 1998).

A infecção tardia ocorre após a primeira semana até os 3 meses de vida, apresenta infecções mais comuns e conhecidas como a septicemia, pneumonia e meningite (TRABULSI, 2008; DORAN; NIZET, 2004).

4.2 Relato de Caso Fatal de LOD Associado ao Antígeno ST-17

Um neonato feminino (idade gestacional – 39 semanas; peso ao nascer – 3.140 g) nasceu por parto vaginal espontâneo e sem complicação. Esfregaço vaginal materno (37 semanas de gestação) – negativo para GBS. No momento do parto, não houve ruptura prematura de membranas e pele da mãe, e não se coletou material do bebê, por swab retal (TAZI *et al.*, 2010).

A mãe amamentou o bebê desde o seu nascimento e ambos receberam alta no quarto dia pós-parto. No décimo quarto dia de vida, o recém-nascido desenvolveu hipotonia seguida de hiperexcitabilidade muscular, má sucção e febre. Resultados de culturas de sangue e do líquido cefalorraquidianos mostraram-se positivos para GBS. A identificação sorológica e molecular demonstrou que a cepa pertencia ao sorotipo III e complexo clonal ST-17. Apesar de tratamento adequado com antimicrobiano associado (amoxicilina, ceftriaxona e gentamicina), a criança veio a falecer após 8 h de terapia. Os resultados de culturas de fezes, sangue, líquido bem como as amostras de tecido do cólon e de autópsia do cérebro mostraram-se positivos para GBS (TAZI *et al.*, 2010).

5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

O diagnóstico clínico da meningite por *Streptococcus agalactiae* é difícil devido aos sinais e sintomas serem inespecíficos, comuns a qualquer infecção. Dentre estes, incluem-se queda do estado geral, hipotermia ou hipertermia, apneia, insuficiência respiratória, choque e sangramento. Desta forma, para o diagnóstico definitivo e melhor conduta terapêutica, o clínico deve ter a avaliação laboratorial (hemograma completo, nível plaquetário, ASLO, proteína C reativa, hemocultura e cultura do líquido), além dos dados clínicos (ANDERSON-BERRY *et al.*, 2006; ADAMS-CHAPMAN; STOLL, 2006; BRASIL, 2006).

6 RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS

O uso incorreto de antimicrobianos induzem as bactérias a desenvolverem resistência aos mesmos por mecanismos de adaptação; e estes são transmitidos às novas gerações (BOHNEN, 1998).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser intrínseca ou adquirida. A primeira é, geralmente, espécie ou gênero específico, enquanto a adquirida está presente em apenas algumas linhagens da espécie ou do gênero. De certo modo, está relacionado com uma mutação no gene de resistência bacteriano ou com a aquisição de uma nova informação genética, por mecanismos de recombinação, como a conjugação, a transformação ou a transdução. A resistência

pode ser mediada por genes cromossômicos, por genes situados em elementos extracromossômicos (plasmídeos) ou por elementos móveis do próprio genoma (transposons e íntegrans) (LEVY, 1998).

Assim, além do desenvolvimento da resistência por alteração em genes cromossômicos, por meio de mutações ou expressão de genes intrínsecos pela pressão exercida por uma droga, os microrganismos podem adquirir resistência aos antimicrobianos pela aquisição de elementos extracromossômicos que contenham marcadores de resistência (LEVY, 1998). A resistência do GBS aos antimicrobianos habitualmente empregados na profilaxia intraparto (penicilina ou ampicilina) ainda não foi observada no Brasil e em outros países, o mesmo ocorre em relação à cefazolina e à vancomicina. Entretanto, na literatura, têm sido relatados altos índices de resistência à eritromicina, à clindamicina e às fluoroquinolonas (MIRÓ *et al.*, 2007; DECOSTER *et al.*, 2005).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Streptococcus agalactiae ou grupo B (GBS) faz parte da microbiota de seres humanos saudáveis; pode colonizar o trato gastrintestinal e geniturinário. Sua importância médica está relacionada à contaminação vertical de gestantes colonizadas, o que pode resultar em infecção neonatal grave, tal como a meningite.

A colonização neonatal por GBS pode resultar da transmissão vertical por via ascendente, (i) antes do parto, por aspiração de líquido amniótico infectado, através das membranas íntegras, (ii) no momento do parto, por contato do microrganismo com os tecidos fetais no canal vaginal colonizado ou (iii) por aspiração de secreções vaginais pelo feto.

Medidas de profilaxia com drogas antimicrobianas e o diagnóstico precoce e eficaz podem diminuir o número de mortalidades neonatais. A adoção imediata do uso de antibiótico específico após liberação dos resultados de cultura bacteriana diminui o número de bactérias circulantes na corrente sanguínea e no líquido.

REFERÊNCIAS

ADAMS-CHAPMAN, I.; STOLL, B. J. ***Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant.*** *Current Opinion in Infectious Diseases*. p.290-297, 2006.

ANDERSON-BERRY, A. L.; BELLIG, L. L.; OHNING, B. L. **Neonatal sepsis.** *University of Nebraska Medical Center, Omaha*, 2006. Disponível em: <<http://www.emedicine.com/ped/topic2630.htm>>. Acesso em: 28 fev. 2016.

BANERJEE, A.; KIM, B. J.; CARMONA E. M.; CUTTING A. S.; GURNEY, M. A.; CARLOS, C.; FEUER, R.; PRASADARAO, N. V.; DORAN, K. S. **Bacterial pili exploit integrin machinery to promote immune activation and efficient blood brain barrier penetration.** *Nat Commun.* p. 462, 2011.

BENNETT, P. R.; ROSE, M. P.; MYATT, L.; ELDER, M. G. *Preterm labor: stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products.* **Am J Obstet Gynecol**, 1987.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Pediatria: Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar.** Brasília: Editora Anvisa, 2006.

BOHNEN, J. M. A. *Antibiotic therapy for abdominal infection.* **World Journal of Surgery**, p. 152, 1998.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: A Public Health Perspective.** *Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta*, v. 45, n. RR-7, p. 1, 1996.

_____. **Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC.** *Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta*, v.51, n. RR-11, p.1, 2002.

DECOSTER, L.; FRANS, L.; BLANKAERT, H.; LAGROU, K.; VERHAEGEN, J. *Antimicrobial susceptibility of group B streptococci collected in two Belgian hospitals.* **Acta Clinica Belgica**, p. 180, 2005.

DORAN; K. S.; NIZET, V. *Molecular pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection: no longer in its infancy.* **Mol Microbiol.** p. 23, 2004.

EDWARDS, M. S.; BACKER, C. J. L. **Group B streptococcal infections. In infectious diseases of the fetus and newborn infant.** R.J.S, and K.J.O. editors, 2005.

HARDIE, J. M.; WHILEY, R. A. *Classification and overview of genera Streptococcus and Enterococcus.* **Journal of Applied Microbiology**, p.1S, 1997.

JONES, N.; BOHNSACK, J. F.; TAKAHASHI, S.; OLIVER, K. A.; CHAN, M. S.; KUNST, F.; GLASER, P.; RUSNIOK, C.; CROOK, D. W.; HARDING, R. M.; BISHARAT, N.; SPRATT, B. G. *Multilocus sequence typing system for group B Streptococcus.* **J. Clin. Microbiol**, p. 2530, 2003.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECKENBERGER, P. C.; WINN, W. C. **Diagnóstico microbiológico – Texto e Atlas colorido.** 5ª ed. Rio de Janeiro, 2001.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHERECKENBERGER, P. C.; WINN Jr, W. C. **Diagnóstico microbiológico**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara. Koogan, 2008.

LANCEFIELD, R. C. *A serological differentiation of specific types of bovine hemolytic streptococci (Group B)*. **The Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 59, n. 4, p. 441, 1934.

LEVY, S. B. *The Challenge of Antibiotic Resistance*. **Scientific American**, New York, v. 278, n. 3, p. 46, 1998.

MAISEY, H. C.; DORAN, K. S.; NIZET, V. *Recent advances in understanding the molecular basis of group B Streptococcus virulence*. **Expert Rev. Mol. Med.**10, p. 27, 2008.

MIRÓ, E.; REBOLLO, M.; RIVERA, A.; ÁLVAREZ, M. T.; NAVARRO, F.; MIRELIS, B.; COLL, P. *Streptococcus agalactiae altamente resistente a fluoroquinolonas*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, p. 562, 2007.

MURRAY; P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia médica [recurso eletrônico]**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 236, 2011.

SCHUCHAT, A.; ZYWICKI, S. S.; DINSMOOR, M. J.; MERCER, B.; ROMAGUERA, J.; O'SULLIVAN, M. J.; PATEL, D.; PETERS, M. T.; STOLL, B.; LEVINE, O. S. **Risk Factors and Opportunities for Prevention of Early-onset Neonatal Sepsis: A Multicenter Case-Control Study**. *Pediatrics*, p. 21, 2000.

SCHWARTZ-LINEK, U.; HOOK, M.; POTTS, J. R. **The molecular basis of fibronectin-mediated bacterial adherence to host cells**. *Mol Microbiol*, p. 631, 2004.

TAMURA, G. S.; KUYPERS, J. M.; SMITH, S.; RAFF, H.; RUBENS, C. E. *Adherence of group B streptococci to cultured epithelial cells: roles of environmental factors and bacterial surface components*. **Infect Immun**, p. 2451, 1994.

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5ª ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

TAZI, A.; DISSON, O.; BELLAIS, S.; BOUABOUD, A.; DMYTRUK, N.; DRAMSI, S.; MISTOU, M.Y.; KHUN, H.; MECHLER, C.; TARDIEUX, I.; TRIEU-CUOT, P.; LECUIT, M.; POYART, C. *The surface protein HvgA mediates group B streptococcus hypervirulence and meningeal tropism in neonates*. **J Exp Med**, p. 2313, 2010.

VAN SORGE, N. M.; DORAN, K. S. *Defense at the border: the blood-brain barrier versus bacterial foreigners*. **Future Microbiol**, p. 383, 2012.