

## Chlamydia Trachomatis NA PATOLOGIA MÉDICA — Revisão.

Mestranda: Amélia Fortunato Chaves

### RESUMO

Clamídias são bactérias que, no homem, provocam: tracoma ocular, tracoma genital, conjuntivite de inclusão, linfogranuloma venéreo, síndrome de Reiter e a psitacose.

É a maior causa de doença sexualmente transmitida, especialmente entre adolescentes e adultos jovens.

No presente trabalho são estudados, além de outros, os aspectos morfológicos, patogênicos e epidemiológicos.

UNITERMOS: *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*, *CHLAMYDIA PSITTACI*.

### INTRODUÇÃO

Clamídias são bactérias pertencentes à família Chlamydiaceae parasitas intracelulares obrigatórias. São reconhecidas duas espécies: *Chlamydia trachomatis* e a *Chlamydia psittaci*.

Trata-se de microorganismos encontrados em várias espécies animais, principalmente aves, e que no ser humano provocam: o tracoma ocular, o tracoma genital, a conjuntivite de inclusão, o linfogranuloma venéreo, a síndrome de Reiter e a psitacose.

Possuem um antígeno grupo específico, termo lábil, o qual não permite

identificação, porém detecta infecções por Clamídia.

Evidências mostram que a *Chlamydia trachomatis* é a maior causa de doença sexualmente transmitida, especialmente entre adolescentes e adultos jovens. A distribuição e apresentação clínica de infecções por *Chlamydia trachomatis* é paralela àquelas do Gonococcus e é frequentemente isolada em associação com ele.

Falhas no tratamento com penicilina para eliminar as manifestações de uretrite gonocócica podem resultar de falha para eliminar Clamídia coexistente. Os portadores de uretrite assintomática

por Clamídia podem ser fonte de infecções retal e faríngea, após o contato sexual. *C. trachomatis* tem sido isolada da garganta depois do contato genital-oral, segundo GOLDMEIER D. DARANGAR (Isolamento de *Chlamydia trachomatis* da garganta e reto de homens homossexuais).

Vários sorotipos de Clamídias têm sido isolados do reto.

Linfogranuloma venéreo, causado por infecção com a cepa mais invasiva, está associado com linfadenopatia inguinal, contração retal e proctite.

*Chlamydia trachomatis* parece ser a causa principal da Síndrome de Uretrite não gonocócica, também infecta os olhos dos adultos e os olhos e pulmões dos RN por via cervix materno.

### CLASSIFICAÇÃO

O gênero Clamídia se compõe de duas espécies: *C. trachomatis* e *C. psittaci*.

Apesar do tracoma ser reconhecido como enfermidade específica, a primeira evidência microscópica do agente causal específico se obteve no começo deste século. Os estudos de laboratório sobre estes microorganismos datam de 1930, após o primeiro isolamento com êxito de *C. psittaci* de pessoas e aves infectadas. O isolamento de *C. trachomatis* somente ocorreu em 1957. Como ficou demonstrado que as Clamídias são parasitas intracelulares estritos, elas foram consideradas durante muitos anos como vírus, os maiores — que se conheciam. Ao acumularem-se evidências de suas características de crescimento e bioquímica determinou-se que estes organismos são bactérias com características exclusivas.

Como outras bactérias:

- 1 — Contém DNA e RNA;
- 2 — Possuem uma envoltura celular contínua, similar em quase todos os aspectos das bactérias Gram-negativas;
- 3 — Possuem ribossomas semelhantes aos de outras bactérias e sintetizam suas próprias proteínas e ácidos nucleicos;
- 4 — Possuem uma quantidade limitada, porém definida de sistemas metabólicos;
- 5 — São susceptíveis a uma grande variedade de antibióticos.

DIFERENCIAÇÃO DE *C. trachomatis* e *C. psittaci*

#### *C. trachomatis*

- Sensível a Sulfamidas
- Microcolônias Rígidas
- Glicogênio em inclusão
- Conteúdo de Guanina mais Citosina do DNA 44%

#### *C. psittaci*

- Resistente a Sulfamidas
- Microcolônias difusas
- Sem Glicogênio em inclusão
- Conteúdo de Guanina mais Citosina do DNA 41%

Esta classificação justifica-se pela significativa homologia de DNA dentro de cada espécie, porém muito pouca homologia entre as duas, o que sugere uma separação evolutiva de longa data.

### MORFOLOGIA

Todos os membros do gênero *Chlamydia* têm em comum um ciclo de desenvolvimento exclusivo com duas formas distintas, especialmente adaptadas à sobrevivência extracelular e à transferência de célula a célula, assim como para o crescimento intracelular. A forma extracelular, chamada geralmente corpo elementar (CE), é uma bactéria esférica de 0,25 a 0,3  $\mu$  de diâmetro, rodeada de uma envoltura celular trilaminar rígida de composição similar à de outras bactérias gram-negativas, exceto que as paredes celulares não mostram propriedades endotóxicas características.

O lado interno da envoltura compõe-se de uma capa contínua de pequenas sub-unidades estruturais de disposição hexagonal e, aparentemente, estas sub-unidades servem para manter a rigidez da envoltura. O citoplasma do corpo elementar está rodeado de uma típica membrana plasmática. O DNA e os ribossomas condensam-se no centro dos organismos, e ao microscópio eletrônico os cortes delgados mostram uma condensação central análoga.

A forma intracelular de Clamídia, chamada corpo reticulado (CR), é bem maior que a forma extracelular e difere dela em muitos aspectos. Está rodeada por uma envoltura trilaminar que é muito frágil e flexível, portanto pleomórfica. A capa de sub-unidades encontra-se no interior da envoltura do corpo elementar. Os ribossomas e outros constituintes citoplasmáticos distribuem-se, homogeneamente, em todo o citoplasma.

O Genoma do microorganismo tem um M de  $660 \times 10^6$ . Como outras bactérias, as Clamídias contêm numerosas proteínas que compreendem 60% do peso seco dos organismos e lipídios ao redor de 30% do peso seco.

Em um ciclo de crescimento típico, o corpo elementar fixa-se a uma célula susceptível por um processo que inclui um componente termossensível na superfície do organismo e um sítio sensível à tripsina na célula do hospedeiro. O organismo entra na célula por fagocitose e a membrana de fagossoma resistente separa a colônia de Clamídias em desenvolvimento do citoplasma da célula do hospedeiro durante todo o ciclo de crescimento ativo. A membrana de fagossoma em desenvolvimento não contém proteínas sintetizadas por Clamídias, porém as membranas seguem aumentando de tamanho durante o desenvolvimento da colônia, inclusive quando a síntese de proteína pela célula do hospedeiro está inibida em grande parte pela cicloheximida. Isto sugere, segundo STOKES, 1974, que as Clamídias têm um papel no controle da síntese da membrana dos fagossomas.

Por um processo desconhecido os corpos elementares dentro do fagossoma impedem a atividade de lisossomas e a fusão de lisossomas e fagossomas. Quando os corpos elementares opsonizados ou tratados pelo calor entram em células susceptíveis, há uma rápida fusão de lisossomas e fagossomas e as Clamídias não infecciosas são rapidamente digeridas.

De 6 a 8 horas depois da formação de fagossomas, os corpos elementares experimentam uma conversão que forma corpos reticulados e com 12 horas come-

çam as divisões binárias. Em 20 a 24 horas alguns corpos reticulados começam a mostrar condensação central e convergem a corpos elementares, porém quase todos seguem com divisões binárias até 40 horas, quando grande número de corpos elementares começam a parecer. Depois que estas células do hospedeiro começam a morrer as Clamídias liberam-se por lise. Tem-se sugerido que os lisossomas das células do hospedeiro liberam, no citoplasma, enzimas hidrolíticas que digerem os constituintes da célula do hospedeiro, com a conseqüente lise de membranas e liberação de Clamídias.

#### COMPOSIÇÃO ANTIGÊNICA

As Clamídias têm à semelhança de outras bactérias, uma estrutura antigênica complexa, porém têm dois tipos gerais de antígenos, reconhecidos primeiramente por BEDSON em 1936. O primeiro deles é o antígeno de grupo que se encontra em todas as Clamídias e se demonstra, geralmente, por provas de fixação do Complemento. Este antígeno é um complexo de lípidos-hidratos de carbono, estável e seu determinante antigênico parece ser um polissacarídeo ácido destruído por ácido periódico e hidrólise ácida.

Existem diferentes antígenos específicos sobre a superfície da envoltura das Clamídias. Na *C. psittaci* grande número deles são demonstrados por meio de provas de neutralização de toxinas e redução de placas. Entre as cepas de *C. trachomatis* há três tipos sorológicos distintos de agentes de Linfogranuloma Venéreo (L.G.V.) e doze sorotipos do grupo

de tracoma, conjuntivite por inclusão e uretrite. Os sorotipos são determinados por prova de microimunofluorescência, principalmente, segundo WANG e GRAYSTON, 1970. Pouco se sabe destes antígenos e ninguém conseguiu isolá-los para estudo, porém parecem ser de índole protéica.

#### METABOLISMO

A adaptação das Clamídias ao parasitismo intracelular é bem ilustrada em sua aparente dependência total das células hospedeiras para conseguir energia. Sintetizam suas próprias macromoléculas, inclusive DNA, RNA e proteínas e ainda inibem em gran-variável a síntese macromolecular nas células hospedeiras, ainda que o mecanismo dessa inibição seja desconhecido. As Clamídias contêm numerosas enzimas e podem completar alguns processos metabólicos, porém não podem completar o ciclo da pentose e não utilizam piruvato por via do ciclo do ácido tricarboxílico. Não há evidência de que podem gerar uniões fosfato de alta energia e dependem totalmente da célula do hospedeiro para seu ATP.

Essencialmente, todos os estudos "in vitro" sobre o metabolismo das Clamídias são feitos com organismos parcialmente purificados preparados com métodos que tendem a destruir os corpos reticulados. Como estes últimos são a forma metabolicamente ativa das Clamídias, necessita-se mais estudos com suspensões purificadas e estabilizadas de formas reticuladas.

#### PATOGENIA

A patogenia das infecções por Clamídias são amplamente estudadas no olho, porém não no trato genital. A histopatologia da uretrite experimental em primatas não humanos se parecem com a conjuntivite e cervicite humanas. As lesões foliculares do olho e uretra contêm corpos de inclusão intraepiteliais típicos de *chlamydia* e se compõem de coleções subepiteliais de macrófagos e linfócitos. A uretrite humana por Clamídias tem um aspecto folicular semelhante, nitidamente diferente das erosões mucosas profundas da Gonorréia. Há respostas locais e sistêmicas de anticorpos, porém seu papel na imunidade não está esclarecido. As infecções recorrentes são comuns em alguns homens, outros permanecem assintomáticos prolongadamente outros resistem à infecção. As razões desta resposta variada é desconhecida.

As Clamídias não possuem exotoxinas demonstráveis e suas envolturas celulares, ainda que similares em quase todas as suas características às das bactérias Gram-negativas, não exibem propriedades endotóxicas típicas. Têm várias propriedades de significação na patogenia, uma das quais é a toxicidade das preparações de corpos elementares vivos. A toxicidade se mede geralmente pela injeção intravenosa de preparações de corpos elementares em ratos jovens. O componente responsável pela toxicidade não pode separar-se do corpo elementar e somente os corpos elementares infecciosos vivos mostram este fenômeno. A toxicidade pode neutralizar-se com anti-soros especí-

ficos, ainda que os organismos possam continuar infectantes. Os corpos elementares vivos e suas envolturas celulares absorvem antitoxina, o que indica que o antígeno responsável pela neutralização da toxina está na superfície da envoltura.

O corpo reticulado não é tóxico e a antitoxina não é absorvida por suspensões de corpos reticulados, o que indica a ausência deste antígeno específico durante o crescimento das Clamídias (CHRISTOFFERSEN Y MANINE, 1969).

O caráter relativamente inofensivo ou não tóxico da forma em desenvolvimento bem pode conferir outra propriedade às Clamídias: a facilidade com que estes organismos estabelecem estados portadores crônicos não aparentes no homem e nos animais. Esta falta de antigenicidade específica pode permitir que os corpos reticulados residam intracelularmente durante muito tempo, protegidos do anticorpo do hospede. A hipersensibilidade pode também ter um papel na infecção por *C. trachomatis*, pois vacinações ou infecções prévias produzem, a miúdo, sintomas clínicos cada vez mais severos.

Em geral, *C. trachomatis* tende a produzir infecções localizadas nas mucosas com alguma extensão no caso de infecções genitais. Também pode produzir pneumonites no RN. *C. psittaci*, ao contrário produz quase sempre infecções generalizadas que afetam muitos órgãos em diferentes hospedes animais.

Dispõem-se de escassa informação para explicar estas diferenças e para responder a outras perguntas acerca da capacidade das Clamídias para lesar células,

estabelecer infecções latentes ou não aparentes, ou vencer mecanismos de Imunidade.

DAVID H. MARTIN e outros mostram uma relação entre infecção por *Chlamydia trachomatis* em homens com síndrome de Reiter não diarreica aguda. Título específico de anticorpo anti-*Chlamydia trachomatis* e resposta celular imune foram, significativamente, positivos, nesses pacientes. Observou-se que o pico médio do título de anticorpos clamidiais e o índice médio da estimulação da transformação de linfócitos foram, significativamente, mais altos em homens com síndrome de Reiter infectados com *C. trachomatis* do que em homens com uretrite não gonocócica, sem complicação, infectada com *C. trachomatis*. Estes autores concluíram que a *Chlamydia trachomatis* é capaz de desencadear a síndrome de Reiter em homens susceptíveis e que uma resposta exagerada do organismo pode desempenhar um papel na patogênese da doença.

ELAINE YONG e HUGH R. TAYLOR descrevem mecanismos imunes em defecção clamidial do olho, mostrando a resposta celular imune na doença aguda e crônica.

Leucócitos polimorfonucleares de três grupos de animais (imunizados antes da infecção, não imunizados antes da infecção e cronicamente infectados) foram testados para a capacidade em responder ao antígeno de *Chlamydia trachomatis* "in vitro". Somente aqueles animais que tinham sido sistematicamente imunizados antes da infecção ocular aguda responderam significativamente.

Culturas de macrófagos de animais não respondedores com células T de histocompatibilidade D de animais respondedores mostraram que a habilidade para apresentar o antígeno não foi afetada em animais não respondedores. Estes estudos também demonstraram que a remoção de células supressoras antes da cultura resultou em proliferação aumentada no grupo infectado cronicamente e sugeriu que a não sensibilidade vista em doença ocular crônica pode ser mediada por células T supressoras.

#### IMUNIDADE

As enfermidades humanas e animais produzidas por clamídias tendem a ser crônicas e, freqüentemente, se desenvolvem estados de portadores depois de recuperar-se da enfermidade clínica. A neutralização destes organismos por anti-soros específicos pode demonstrar-se "in vitro", porém o sítio intracelular de seu crescimento e a ausência de antígenos específicos sobre a superfície dos corpos reticulados em divisão protege aparentemente estes organismos dos anticorpos específicos.

IgM, IgG e IgA contra Clamídias são detectáveis em animais e pessoas infectadas, porém o papel desses anticorpos e os mecanismos imunológicos mediados por célula na recuperação da enfermidade não é conhecido. A infecção severa é freqüente em aves e provavelmente também em mamíferos portadores quando estão submetidos a stress, privações nutricionais e outros traumatismos, o que indica o delicado equilíbrio entre as

defesas do hospede e a patogenicidade das Clamídias.

Desde 1960, muitas vacinas contra o tracoma, produzidas mediante diversas técnicas têm sido experimentadas em primatas e em seres humanos. Obtém-se proteção a curto prazo, em muitos casos, porém a subsequente susceptibilidade e o desenvolvimento de hipersensibilidade tem sido sempre observada, a longo prazo.

YOUNG, ELAINE et al., estudando a resposta celular imune na doença aguda e crônica em macacos observaram que:

— Os leucócitos mononucleares do sangue periférico não proliferaram quando incubados com antígeno de *C. trachomatis* "in vitro" e a depleção de células T supressoras resultaram em uma intensa resposta proliferativa. Estes dados sugerem que, embora este grupo de animais possuísse células T circulantes capazes de responder ao antígeno clamidial a população responsiva é efetivamente supressora, resultando em uma aparente falta de imunidade mediada por célula. Estes resultados são similares aos estudos relacionados recentemente, explorando supressão em lepra lepromatosa, uma doença crônica ligada à reduzida imunidade mediada por célula.

Aqueles estudos indicaram que as células T, possuindo ambos antígenos de superfície: OkT8 e Ia (Imune associado) (ativados pelas células T supressoras foram associados com uma reduzidíssima resposta celular imune observada. Concluiu-se que a infecção ocular repetida

com Clamídia viva induz a ativação de células T supressoras sem afetar o número total dessa subpopulação.

Todos os leucócitos mononucleares do sangue periférico de animais sistematicamente imunizados proliferam bem em resposta ao antígeno, e a depleção de células T supressoras desses animais também resultou em aumento na proliferação nessa análise. Estes sugerem que as células T supressoras são ativadas normalmente em animais respondedores, mas o balanço homeostático entre ativação helper/supressor é aparentemente modificado na direção da população helper. Este desvio pode ser o resultado da rota de sensibilização; assim animais foram sistematicamente e entericamente imunizados com antígeno sem adjuvante, enquanto outro grupo de animais tiveram contato com o antígeno somente através da superfície da mucosa ocular. Há evidência que a exposição da mucosa ao antígeno resulta em supressão da resposta celular imune. Alternativamente, o desvio pode ocorrer devido à estimulação prolongada da resposta celular imune conduzindo ao desenvolvimento de um grande número de células T supressoras ativadas.

Várias outras doenças associadas com uma resposta celular imune, aparentemente incompleta, tem, recentemente, sido demonstrada por resultar da ativação das células T supressoras.

O papel da resposta celular imune em infecção ocular clamidial não é bem compreendido, e estudos prévios têm produzido resultados inconsistentes.

A resposta celular imune tem sido considerada essencial ao esclarecimento

da infecção, mas provavelmente também contribui fortemente para o dano observado da conjuntiva, o que ultimamente leva à lesão de córnea e cegueira. Alguns autores têm relatado que o tratamento com esteróide tópico de um olho previamente infectado resultou em recrudescência dos sinais clínicos de tracoma, um resultado sugerindo que o organismo seria reativado do estado latente para produzir sintomas. Outros investigadores têm mostrado que a aplicação tópica de esteróides não provoca tais efeitos, uma descoberta sugerindo que os sintomas clínicos de tracoma crônico são devido somente a um processo inunopatológico dirigido contra autoantígenos. Alternativamente, porque organismos clamídia, semelhante a vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, as manifestações clínicas de tracoma podem resultar de sensibilização imunológica por uma combinação de *C. trachomatis* e antígenos de superfície de célula.

Isto tem sido previamente demonstrado em camundongos cuja uveíte pode ser induzida por injeção intraocular de vírus da Coriomeningite linfática. Naquele modelo a uveíte era mediada não diretamente por vírus mas por linfócito T específico para tecido uveal infectado por vírus.

O papel das células T supressoras em tracoma ocular não está claro.

Infelizmente, não sabemos em qual tempo as células T tornam-se ativadas. Se a ativação ocorreu durante o curso da doença, as células T supressoras podem estar envolvidas em susceptibilidade levando à infecção crônica.

Entretanto, se as células T supressoras tornam-se ativadas depois da descontinuação da estimulação a longo prazo, isto pode resultar simplesmente de um mecanismo regulatório normal que paralisa, ou melhor, descontinua a resposta imune depois do desaparecimento do antígeno. Demonstra-se que há presença de células T supressoras em animais com uma história de infecção ocular clamídial, a cinética de ativação dessas células, entretanto, requer estudos posteriores.

BRUNHAM R.C., estudando camundongos infectados com Clamídia observou a resistência à reinfeção e esta resistência foi baseada em mecanismo celular imune desde que ela foi transferida com células esplênicas imune e não com soro imune.

Segundo ELAINE YOUNG (1984), a infecção clamídial induz hipersensibilidade no hospedeiro, mas o atual papel da resposta imune de resistência à reinfeção ou manifestação da doença permanece obscuro.

Estudos prévios em cobaias estabelecem que a infecção ocular experimental com Clamídia produz uma infecção aguda e resulta no desenvolvimento de anticorpos circulantes e secretores bem como da imunidade mediada por célula. Outros experimentos mostram que a sensibilização de cobaia induz à proliferação de linfócitos e ainda a *C. trachomatis* é uma ativadora da célula policlonal B.

#### EPIDEMIOLOGIA

Em 1967 MEYER apresentou uma ampla resenha da distribuição das Clamídias no homem e nos mamíferos, aves

selvagens e domésticas. Nessa época foi comprovado que aproximadamente 130 espécies de aves estavam infectadas e ainda é provável que quase todas as espécies de aves sejam portadoras de *C. psittaci*. Grande variedade de mamíferos se infectam naturalmente; diversos artrópodes associados a animais infectados também alojam Clamídias, porém não há evidência de que os artrópodes tenham um papel na transmissão da enfermidade.

Ainda que o tracoma clínico pareça haver diminuído desde a 2ª Guerra Mundial, há milhares de pessoas infectadas, principalmente na África e Ásia. Há recente evidência de que *C. trachomatis* é uma causa importante de uretrite não Gonocócica, sendo encontrada em 5 a 10% de amostras cervicais de mulheres assintomáticas submetidas a exame de rotina, confirmam mais ainda, a enorme difusão destes organismos, causando enfermidade infecciosa.

Os organismos de *C. psittaci* passam das aves ao homem somente esporadicamente e a psitacose humana se produz principalmente em pessoas que processam aves domésticas comestíveis. Há vários casos registrados de transmissão direta de pessoa a pessoa, especialmente em pessoal de hospitais.

O homem se infecta, freqüentemente, por contacto com aves aparentemente sãs; materiais fecais de aves domésticas ou silvestres.

A transmissão da *C. trachomatis* ocorre por 3 formas: a mais comum é o contato direto de pessoas não infectadas com secreções oculares de portadores infectados. Nas populações onde a higiene

é precária e o número de portadores grandes, praticamente todos os meninos se infectam por contato com portadores maiores.

A segunda forma de transmissão é o contato sexual com infecções agudas, subagudas ou invisíveis do trato genital feminino e do trato geniturinário masculino.

A terceira forma de transmissão tem lugar durante o parto, quando o neonato se infecta no canal do parto, com conseqüente conjuntivite e/ou pneumonite.

Atualmente, ao invés de se dizer transmissão por contato sexual, melhor seria dizer infecção após contato íntimo como observamos no trabalho de RB JONES e outros, mostrando o risco para uma infecção genital, pois estes mesmos autores observaram a presença de *C. trachomatis* na faringe e reto de pacientes heterossexuais. Embora infecções urogenitais com *Chlamydia trachomatis* sejam bem conhecidas, conhece-se pouco sobre estas infecções em outra parte do corpo em adultos. Espécimes faríngeanos obtidos de 706 homens heterossexuais e 686 mulheres e espécimes retal foram obtidos de 1223 mulheres de risco para infecção por *Chlamydia trachomatis*. Espécimes urogenitais foram obtidos de todos os pacientes. Foi isolado *Chlamydia trachomatis* da faringe em 3,7% dos homens e 3,2% das mulheres. A recuperação de Clamídia não foi associada com a presença de sintomas faríngeos, mas em mulheres estava associada com a história de sexo oral-genital. O organismo foi também recuperado do reto de 5,2% das mulheres. O isolamento retal não foi correlacionado com a histó-

ria de sintomas retais ou sexo retal, mas estava correlacionado com infecção genital. Este modo de infecção pode ser importante na transmissão de persistência da infecção com *Chlamydia trachomatis*.

J.G. de LOMAS e outros mostram os fatores que influem na incidência de uretrite não gonocócica por *Chlamydia trachomatis*. Em um estudo retrospectivo de 146 pacientes foi investigado o relacionamento entre o isolamento de *C. trachomatis* nestes pacientes e outros fatores como tratamento prévio com antibiótico, idade, contato sexual diferente no último mês e ano. A principal característica no tocante ao isolamento é a ausência de terapia antimicrobiana, previamente, que deve ser executada 4 dias após o contacto. Evidências epidemiológicas e biológicas sugerem que a infecção com *Chlamydia trachomatis*, a principal causa de doença inflamatória pélvica (PID), é acentuada por contraceptivos orais, diferentemente do que ocorre com as outras causas de PID.

G.L. GILBERT, estudando a salpingite aguda, mostra um aumento na sua frequência entre mulheres jovens com vida sexual ativa, associada a um risco significativo de morbidade a longo termo, especialmente a infertilidade. O diagnóstico clínico é dificultado porque os sinais e sintomas são inespecíficos e sua severidade não é sempre comensurada com a patologia tubária.

Nos últimos anos, tem despertado interesse crescente a participação e transcendência de *Chlamydia trachomatis* nas infecções do aparelho genital pelo seu comportamento como um padecimento de elevada prevalência, que inclusive, tem

alcançado níveis epidêmicos em distintas regiões geográficas, onde se tem procurado sua detecção de maneira intensional.

Um outro fator epidemiológico muito importante é lembrado por ALLERGING, THOMAS J. e outros no jornal *Citologia e Citopatologia Clínica*, evidenciando a associação de Papillomavirus humano e infecção por Clamídia com incidência de neoplasia cervical, sendo que nesta a incidência de Clamídia foi de 27%. Os resultados mostraram uma grande variabilidade mas sugerem que a progressão para malignidade não é acelerada em mulheres com antecedentes de Papillomavirus ou infecção Clamidial. Nossos resultados indicam que a presença de Koilocytes e ou inclusões Clamidial em esfregaço cervical servem para identificar um grupo de mulheres com um risco significativamente aumentado de desenvolver carcinoma cervical até na ausência de displasia.

A incidência crescente da uretrite não gonocócica e o risco potencial de complicações atribuídas à presença de Clamídia, são motivos de grande preocupação para as autoridades em Saúde Pública.

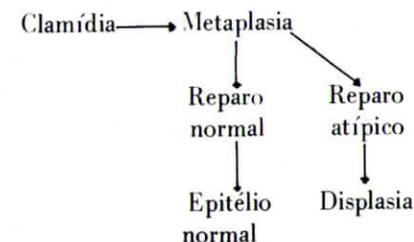
Recentemente, a *C. trachomatis* foi reconhecida como agente patógeno grave, geralmente transmitido sexualmente, podendo ser responsável por muitos casos de infecções sérias, com possíveis complicações danosas aos hospedeiros. A alta frequência de infecção Clamidial em mulheres tem sido, recentemente, indicadas. Alguns autores têm usado técnicas imunológicas ou culturas de células para mostrar

a alta incidência de *C. trachomatis* em mulheres que participam regularmente de programas de "screening". Uma incidência em torno de 35% tem sido dada para infecção por Clamídia em homens, nos quais a *C. trachomatis* é considerada como principal causa de uretrite não gonocócica.

NAIB usou esfregaço corado com Papanicolau para demonstrar inclusões de *C. trachomatis* em células conjuntivas de bebês cujas mães apresentavam infecções Clamidiais ginecológicas. GRUPTA e outros também fizeram identificação de Clamídia em células em esfregaço fixo e corado segundo Papanicolau de 160 mulheres. A detecção de mulheres com cervicite Clamidial é de grande importância clínica porque pode contaminar seus filhos, resultando pneumonia ou conjuntivite bem como a possibilidade de transmitir a infecção ao seu parceiro sexual.

Estas razões nos levam a procurar as inclusões intracitoplasmáticas de Clamídia durante rotina de esfregaço cervical corado pelo Papanicolau. Clamídia não pode ser considerada parte da flora vaginal normal desde que é um parasita intracelular que induz dano à célula. Poderia ser de grande interesse determinar se este microorganismo está envolvido no processo metaplásico do epitélio cervical. A evolução de metaplasia pode em um ou outro caso, seguir um curso normal, terminando com um típico reparo no qual o epitélio retorna ao normal ou, em alguns casos envolver uma restauração atípica tornando mais tarde displásico. Foi encontrado neste estudo uma alta incidência de inclusões Clamidiais em células meta-

plásticas. Além disso, foi encontrado também um significativo relacionamento entre células displásicas e inclusões de Clamídia da seguinte maneira:



Estes dados comprovam os resultados de SCHACHTER et al. e CARR et al. que encontraram casos de displasia da cervix altamente associado com o encontro de anticorpos anticlamidiais. Além desses estudos morfológicos, especialmente concernentes à fina estrutura das células do hospedeiro e o microorganismo, é necessário explicar o comportamento da alteração do epitélio cervical por infecção de Clamídia.

*Chlamydia trachomatis* causa uretrite e epididimite em homens e produz infecção uretral assintomática. STAMM E. W. et al, evidenciando a Prevalência e os fatores de risco na infecção uretral por Clamídia mostram que em 596 homens, 20%, apresentavam cultura positiva para *Chlamydia trachomatis* e 53% tinham anticorpos microimunofluorescentes para Clamídia. A prevalência foi acentuadamente maior em heterossexuais que em homossexuais, predominando ainda na faixa etária até 20 anos e em brancos. 25% desses pacientes eram assintomáticos. A infecção uretral assintomática em

homens, eventualmente contribuem para infecção clamidial em mulheres e cultura para sua detecção parece fundamental em população de alto risco. Esses resultados mostram que entre homens com clínica de doença sexualmente transmitida, idade, preferência sexual e raça são determinantes da prevalência de infecção uretral por Clamídia. Idade jovem é também um fator de risco para infecção clamidial em mulheres. Outros estudos encontraram também uma prevalência de infecção Clamidial bem maior em brancos do que em negros.

Vários fatores explicam porque quase todos os casos de uretrite gonocócica são adequadamente tratados na visita inicial sem obterem uma cultura para gonorréia que é uma doença sexualmente transmitida e tem sintomas uretrais, sendo observada descarga uretral; segundo, a coloração ao gram de descarga uretral, um econômico, rápido, sensível teste diagnóstico para uretrite gonocócica em homens sintomáticos; e terceiro, a disponibilidade de culturas de gonorréia em mulheres, auxiliou no esforço para identificar homens com sintomas mínimos ou assintomáticos como fonte de contato. Em contraste quase 25% de homens com uretrite clamidial faltam sintomas ou sinais de uretrite, e desses sintomáticos, cerca de 20% foram co-infectados com *N. Gonorrhoeae* e foram tratados preferivelmente para infecção gonocócica do que Clamídia. Além disso, porque culturas de Clamídia são raramente obtidas de mulheres, infecção Clamidial em homens são infreqüentemente descobertas através de investigação de contatos sexuais. Casos assinto-

máticos de Clamídia podem predominar na população geral e entre homens identificados como contatos de parceiros infectados, considerando que pacientes sintomáticos voluntariamente apresentam para clínica.

Até testes para Clamídia se tornarem mais largamente disponíveis o que poderemos usar para melhorar a detecção e manuseio da Uretrite Clamidial? Primeiro, terapia pronta e efetiva precisa ser dada para homens com uretrite não gonocócica. Os parceiros sexuais desses homens também devem ser tratados. Segundo, homens heterossexuais com Gonorrhoeae, quando possível devem também receber terapia antimicrobiana concomitante para uretrite Clamidial. Atualmente recomenda-se para o tratamento da Gonorréia somente aqueles regimes que incluem tetraciclina. Terceiro, parceiros homens de mulheres com cervicite mucopurulenta ou salpingite devem ser examinados e devem receber tratamento empírico com tetraciclina mesmo na ausência de uretrite.

Investigações mostram que a associação de orientação heterossexual com infecção uretral pode ser relatado por uma prevalência relativamente alta de infecção cervical em mulheres heterossexuais, quando comparado com infecção retal em homens homossexuais, ou seja, 18 a 27% contra 7%. Alternativamente, infecção clamidial cervical pode ser transmitida mais eficientemente do que infecção retal Clamidial. Adicionalmente, infecção Clamidial cervical pode ser transmitida ou melhor, proctite em homossexuais homens podem muitas vezes,

produzir sintomas que resultam em atividade sexual reduzida ou o tratamento de cervicite em mulheres, limitando assim a transmissão ou a infecção retal pode ser de curta duração, bem menos que a infecção cervical. Interessantemente, a despeito da baixa prevalência de infecção Clamidial uretral em homossexuais homens, a prevalência de anticorpos anti-clamidiais nestes homens foi igual àquela vista em homens heterossexuais. Infecção não uretral, presumivelmente infecção ano-retal, seguramente explica esta aquisição de anticorpos em homossexuais homens. Imunidade adquirida para *C. trachomatis* resultante de exposição prévia pode parcialmente explicar o declínio na prevalência de cultura positiva com o aumento da idade vista em ambos homossexuais e heterossexuais homens e pode explicar porque homossexuais homens, com infecção retal prévia, têm uma baixa prevalência de infecção uretral em relação a homens heterossexuais.

Um outro importante dado epidemiológico é a descoberta da hipótese que a Síndrome de Reiter não diarréica é freqüentemente secundária a uma doença sexualmente transmitida. Foi observado que os pacientes tinham tido exposição significativamente mais vezes por contato sexual recente e diferentes contatos apresentavam os homens com diarréia associada à Síndrome de Reiter. Os estudos laboratoriais evidenciam que a *C. trachomatis* desempenha um importante papel no desenvolvimento da Síndrome de Reiter aguda em muitos pacientes.

## SÍNDROMES CLÍNICAS

Clamídias são organismos parasitas intracelulares, causando um amplo espectro de doenças com manifestações gerais:

1) Pulmonares — causando doença respiratória no RN e no adulto;

Sinais de doença respiratória em RN com conjuntivite de inclusão podem ser detectados bem como infecções por Clamídia nos pais destes Recém-natos. São freqüentes no quadro clínico da doença respiratória a adenopatia periauricular, a otite média, a faringite e a laringite. É conseqüente a transmissão pelo canal do parto.

2) Articulares — Artrite à semelhança da que ocorre na Síndrome de Reiter não diarréica;

3) Venéreas — Infecção genital no homem e infecção genital na mulher.

*Chlamydia trachomatis* causa uretrite e epididimite em homens e pode produzir infecção uretral assintomática.

É geralmente, menos severa que a gonorréia, porém pode coexistir com a mesma e aparecer como uretrite pós-gonocócica.

A disúria é moderada, geralmente, e de caráter crônico; a descarga uretral é mucóide e escassa e exsudato não contém diplococos na coloração ao gram. Outros sintomas são: micção freqüente, urgência; prurido genital, adenite inguinal e febre. Nos Estados Unidos e Grã-Bretanha, a uretrite não gonocócica é mais comum nos brancos e nas pessoas de maior categoria sócio-econômica cujas razões são desconhecidas.

Alguns pacientes podem apresentar descarga purulenta e dor intensa.

A infecção genital nas mulheres, geralmente ocorre em decorrência de contato sexual com parceiros sexuais assintomáticos, geralmente portadores crônicos. A cervicite Clamidal é uma infecção comum e importante. A *C. trachomatis* é um patógeno recentemente reconhecido no trato genital e é considerada como um dos microorganismos causadores de doença sexualmente transmitida, resultando em uretrite não gonocócica. Clinicamente, os sintomas de infecção clamidial são similares àqueles da gonorréia, com infecção severa em muitos casos. Pode causar oculopatia ou pneumonia no recém-nato.

Recente atenção tem focalizado sobre o relacionamento entre infecção clamidial e lesão genital inflamatória e ou atipia histológica da cervix e esforços têm sido feitos para definir o diagnóstico citológico de infecção Clamidal em esfregaços cervicais.

Além da cervicite, temos a salpingite e a endometrite ou Doença Inflamatória Pélvica. A infecção por Clamídias é geralmente assintomática nas mulheres, porém pode ter um papel nas salpingites, na patogênese da esterilidade tubária.

J. THOMAS et al. mostram que segundo um grande número de estudos a prevalência de lesões neoplásicas é significativamente maior em pacientes com sorologia em evidência de cultura direta de Cervicite Clamidal (PAAVONEN, J. V.E.), 1982.

4) Congenital – Doença respiratória – pneumonite de inclusão, via cervix materna já citada.

Conjuntivite de inclusão do RN, é uma doença ocular que acomete RN contaminados por infecção genital materna. É mais freqüente em prematuros, provavelmente devido a sua maior susceptibilidade às infecções. O acometimento unilateral é o mais comum, iniciando-se, às vezes, no primeiro dia de vida, mais freqüentemente após poucos dias de vida, e raramente com até duas semanas de vida. Não há alteração do estado geral; nota-se a presença de secreção ocular mucopurulenta e discreto edema palpebral.

O exsudato é rico em polimorfonucleares, e a cultura pode revelar a presença de outras bactérias tais como, o *estáfilo epidermidis*, a *neisseria*, o *estrepococos* e *corinebactérias*.

Estudos têm mostrado a presença de diversos tipos de seqüelas oculares durante o seguimento de crianças acometidas pela conjuntivite de inclusão, relacionando-se com a ausência de terapêutica precoce.

5) Visceral – Perihepatite – dor abdominal severa no quadrante abdominal superior direito, surgindo geralmente como complicação de Doença Inflamatória Pélvica. HIS, H. W. descreveu um caso em uma jovem de 16 anos (J. Adolesc. Health care.) quanto ao comprometimento ocular, há duas formas clínicas de infecção do olho: Conjuntivite aguda de inclusão, já citada e o tracoma endêmico crônico. Embora a infecção aguda geralmente se resolva espontaneamente com poucas seqüelas, a doença crônica é uma das causas que conduz à cegueira em regiões não desenvolvidas e afeta em torno de 500 milhões de pessoas.

6) Outras: Infecções faringial e retal por Clamídia têm sido relatadas após contato sexual apropriado; inclusive a *C. trachomatis* tem sido isolada da garganta após contato genital oral (GOLDMEIR D., 1977). Nesses casos a fonte de infec-

ção é um portador assintomático de Clamídia. E ainda cepas de *C. trachomatis* pode causar proctite em homens homossexuais, SCHACHTER, 1981.

ISMAIL et al, estudando a colonização da cervix em adolescentes grávidas e analisando os efeitos de tais colonizações no pré-intra e pós-parto, relatou um significativo aumento em endometrite no pós-parto transpélvico, bem como um aumento em outras doenças sexualmente transmissíveis em pacientes colonizadas por *C. trachomatis*.

São inquietantes também os relatos de infertilidade masculina, feminina e o papel da *C. trachomatis* na doença inflamatória pélvica (PID), hoje salpingite. "Epidemia hoje, infertilidade amanhã". NOPIKINS, 1980.

#### DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Nas infecções por *C. psittaci* a prova de fixação do complemento usando o antígeno de grupo termorresistente tem sido o procedimento sorológico de uso mais comum. Os organismos podem isolar-se sem dificuldade, porém com considerável risco em produzir infecções de laboratório.

Nas infecções por *C. trachomatis*, a recuperação dos organismos por inoculação são técnicas bem estabelecidas. O exame de cortes de tecidos com iodo e ou giença é usado desde muito tempo para detectar organismos em pacientes com tracoma. A prova mais recente de microimunofluorescência está desenvolvendo rapidamente outras provas sorológicas

CROTTI D. et al. mostram o diagnóstico sorológico indireto em infecção uretral causada por *C. trachomatis*. Método usado: análise de microimunofluorescência para a identificação de anticorpo específico e o reconhecimento dos organismos em células removidas de areias infectadas.

Atualmente temos então as seguintes provas.

- 1) Isolamento – cultivo de tecidos inoculação em saco vitelino
- 2) Coloração de raspadas celulares – Giemsa  
Anticorpo fluorescente
- 3) Anticorpo sérico – Fixação do complemento  
microimunofluorescência ou Elisa

cência para avaliação da resposta a anticorpos específicos anti-*Chlamydia trachomatis* em uretrite aguda. Em 53% dos casos a resposta imunológica estava presente e em 18% dos casos era alta e significativa. O título médio foi de 1:28. Em pessoas normais o título médio foi 1:10 e anticorpos para Clamídia estavam presentes em 8% dos casos. Os autores apontam a importância do diagnóstico eficaz para uma terapia correta.

ADGER H. et al. mostram screening para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* em adolescentes homens. Valor do exame da primeira urina colhida. Após exame do sedimento de urina de 15-20 ml de urina expelida, a primeira urina colhida, foram colhidas espécimes uretrais por Swals para cultura de *C. trachomatis* e *N. Gonorrhoeae*. 91% apresentavam mais de 10 leucócitos/campo de sedimento ressuspenso ou seja: Primeira urina colhida positiva e cul-

tura uretral positiva somente 4%. 12 de 22 culturas positivas não tinham sintomas geniturinários e 11 de 12 tinham infecção por *C. trachomatis*. A sensibilidade do exame da primeira urina colhida (FCU) em identificar uretrite cultura positiva foi 95%, a especificidade 93% e o valor positivo de uma FCU positiva foi 91%. O exame da primeira urina colhida (FCU, First catch urine), é um método comum, não invasivo para detectar uretrite associada com *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Este teste pode ser especialmente indicado para identificar homens assintomáticos com Clamídia associada a uretrite.

FLICHMAN J. C. et al. estudando a uretrite não gonocócica por *Chlamydia trachomatis*, 1980, através de anticorpos monoclonais e cultura, utilizam para o diagnóstico da infecção genital por Clamídia a técnica clássica de imunofluorescência indireta com anticorpos monoclonais e conjugado fluorescente. As amostras foram preparadas de amostras cervicais ou uretrais diretamente do paciente, contatos ou controles pós-tratamento. Esta reação direta se baseia na detecção de corpos elementares de Clamídias intra e extracelulares. Realizou-se uma comparação da reação direta com seus respectivos cultivos corados com lugol em 60 amostras de pacientes, obtendo-se uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 79% para a técnica monoclonal. O método direto é de grande importância epidemiológica para o diagnóstico de infecção genital por Clamídia e pode realizar-se em laboratórios que não têm possibilidades tecnológicas para cultivos celulares.

E ainda segundo RUIJS e colegas e também MALLINSON, LANCET 1984, o teste com anticorpos monoclonais é um empolgante novo diagnóstico e pode substituir a cultura clamidial em muitos centros.

Características citológicas da cervicite clamidial: Consistente com a descoberta de centros investigadores, os resultados indicam claramente que a *Chlamydia trachomatis* não pode ser diretamente identificada no esfregaço corado segundo Papanicolau. Embora o critério proposto por GRUPTA et al. baseado no ciclo de vida do organismo a realidade falhou para seguir a expectativa. Parece haver duas razões para isso. Primeiro, as células epiteliais com inclusão intracelular intacta são raramente preservadas no esfregaço cervical. Aqueles organismos que estão presentes são muito pequenos e estão ou no muco extracelular ou em leucócitos. Evidentemente as células com organismos intracelulares são muito frágeis para permanecer intactos no esfregaço. Além disso os organismos são corados pobremente com o Papanicolau, corando aqueles que não podem ser prontamente visualizados. Embora os organismos não possam ser identificados no esfregaço corado, Papanicolau, um número de critérios têm sido notados fazendo com que um astuto citologista suspeite que a infecção clamidial poderá estar presente. Então nestas mulheres de risco, um teste apropriado pode ser realizado, ou uma cultura ou um dos novos métodos recentemente relatados, como imunofluorescência ou ELISA.

Embora a *C. trachomatis* seja uma freqüente causa de infecção ginecológica,

um método fácil e confiável para detectar os microorganismos em grandes grupos da população não é disponível até o presente (BORGES, ROSA, J. et al.).

Nossas descobertas indicam que a presença de células metaplásticas escamosas em esfregaço cérvico-vaginal serve como um indício da presença concomitante de Clamídia e de infecção. A coloração Papanicolau dá detalhes muito claros, os quais são sempre usados para localizar células infectadas e identificar os estágios do ciclo do microorganismo.

A discrepância entre o tamanho dos corpos elementares como relatado por TAYLOR ROBINSON e THOMAS e nossas dimensões seria atribuído a diferentes tipos de espécimes usados. Estes estudos foram de células esfoliativas do epitélio cervical humano processado pela técnica de Papanicolau, enquanto que TAYLOR ROBINSON e THOMAS estudaram o microorganismo e seu ciclo em cultura de células. O estudo citológico de esfregaço cérvico-vaginal é de grande importância na detecção de cervicite clamidial, que de outro modo não é evidente clinicamente. Clamídia não é considerada como parte da flora normal vaginal, pois é um parasita intracelular que induz dano à célula.

YOSHIO SHIINA em seu estudo citomorfológico e imunocitoquímico de infecção no esfregaço cervical, analisa a dificuldade de distinguir a verdadeira inclusão clamidial em células de esfregaço ginecológico de outros tipos de inclusão com características morfológicas similares. Embora vários autores tenham aplicado técnicas imunocitoquímicas para identificação de tais inclusões, resultados não conclusivos têm sido produzidos. O

diagnóstico citológico tem sido longamente usado apesar das controvérsias. As características morfológicas da inclusão clamidial têm sido descritas por muitos pesquisadores segundo o trabalho pioneiro de HALBERSTAEDTER e PROWAZER. GRUPTA e outros sugeriram que o estágio final da infecção clamidial é indicado pela presença de inclusão intracitoplasmática perinuclear com bordas distintas, moldando, recobrando e formando o alvo central; inclusões similares têm sido descritas por outros. Entretanto, o diagnóstico de infecção clamidial em esfregaços ginecológicos não é fácil e a morfologia descrita por GRUPTA é extremamente similar a vacúolos intracitoplasmáticos observados em células de adenocarcinoma mamário e células metaplásticas escamosas da cervix interna. Concluindo, o diagnóstico citológico da infecção clamidial em esfregaços cervicais corados segundo Papanicolau é possível pela detecção de inclusões tipo nebulon.

Característica — Quando outros tipos de inclusões são encontradas, a aplicação do método de imunoperoxidase para o esfregaço corado auxilia na diferenciação de vacúolos mucina, massas de bactéria e núcleo degenerado.

Diagnóstico na Doença Respiratória-Cultura de secreção brônquica e ocular podem revelar a presença ou ausência de Clamídia.

RX TÓRAX — Infiltrado pulmonar difuso, espessamento peribrônquico. Focos de consolidação.

#### SUSCEPTIBILIDADE A DROGAS

A dose ótima e a duração do tratamento não está bem determinada,

As tetraciclina dão alívio sintomático em doses de 250 mg 4x/dia durante 2 a 3 semanas ou 500mg 4x/dia, durante 1 semana.

Pode haver recaídas e reinfecções.

As reinfecções podem reduzir-se com o tratamento simultâneo dos parceiros sexuais, aliás este é um fator muito importante em Saúde Pública; jamais esquecer de tratar os contatos íntimos quando se trata de DST.

Minociclina 100mg 2x/dia 1 a 3 semanas é tão eficaz quanto a tetraciclina, porém tem efeitos secundários vestibulares.

Outra opção é a Eritromicina 500 mg 6/6hs 7 a 14 dias (durante a gravidez).

Tratamento da conjuntivite de inclusão do RN - Sulfamídicos ou Eritromicina VO. 2 semanas. Local - Gotas Oculares antibióticos.

Tratamento Cervicite Crônica-Gaútero fio endocervical associado a aplicação de tetraciclina mais Anfotericina B, via vaginal.

## SUMMARY

### REVIEW ON MEDICAL PATHOLOGY OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chlamydia are bacterial agents of several diseases in man. Serotypes A, B and Ba are associated with trachoma; in contrast with other serotypes which cause inclusion conjunctivitis, urethritis, Reiter syndrome, lymphogranuloma venereum and Psittacosis.

Chlamydia are the most frequent agent of sexually transmitted diseases, es-

pecially among youths. This report, reviews epidemiologic, morphologic and pathologic aspects of diseases caused by *Chlamydia trachomatis*.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01 - OWEN, Robert L. Sexually transmitted enteric disease. Current Clinical tropics in Infections diseases, 3: 1-29, 1978.
- 02 - CASTELAZO, E.; SANTOS GONZALEZ, J. Genital Infections by *Chlamydia trachomatis*. Ginec. Obstet. Mex. 50 (304): 223-8, 1982.
- 03 - GOMES, M. S.; FREDDI, N. A. Infecção por *Chlamydia trachomatis* no período neonatal. Ped. Med. 18(2): 87-94, passim, 1983.
- 04 - BARBIERI, E.M.; VELUDO, M.A. Cytological research of *Chlamydia trachomatis* 1.000 cervico-vaginal Cases reviewed. Medicina (Ribeirão Preto) 16 (3,4): 47-52, 1983.
- 05 - BORGES, Rosa J. et al. - Chlamydial Infection in Papanicolau Stained cervical Smears. Acta cytologica, 4: 471-476, 1983. Venezuela, Caracas.
- 06 - MCCUTCHAN, J. ALLEN. Gonorrhea y Uretrites no Gonococica. Enf. Infecciosas BRAUDE, 2: 449-459, 1984.
- 07 - BRAUDE, Abraham J. Microbiologia clínica. Las Clamídias. 1(52): 587-594, 1984.
- 08 - ALLERDING, Thomas J. Association of human Papilomavirus and Chlamydie Infections with incidence cervical neoplastic. The Journal of Clinical Cytology and Cytopathology, 29(5): 653-660, 1985.
- 09 - RIVIERA, L. et al. Chlamydial Pneumonia: A Review. Bol. Asoc. Med. Puerto Rico 76(2):52-5, 1984.
- 10 - ARIAS, Moreno J. et al. *Chlamydia trachomatis* diagnosis. Rev. Med. Caja Seguro Soc. 16(2): 235-41, 1984.

- 11 - FUCHMAN, J. C. et al. Non Gonococcal Urethritis caused by *Chlamydia trachomatis* (monoclonal antibodies and cultures). Arch. Argent. Derm. 34(4): 211-6, 1984.
- 12 - BAIOCCHI, O.; PINTO, P. L. A cura das cervites crônicas causadas por *C. trachomatis* pelo método do cautério fio endocervical associado a aplicação de tetraciclina mais anfotericina B por via vaginal. Rev. bras. clin. terap. 13(7): 274-81, 1984.
- 13 - YOUNG, Elaine; TAYLOR, Hugh R. - Immune mechanisms in Clamydial Eye infection: Cellular Immune Responses in Chronic and Acute Disease. The Journal of infections Diseases, 150(5): 745-750, 1984.
- 14 - MARTIN, David H. et al - *Chlamydia trachomatis* infections in Men with Reiter's Syndrome. Annals of Intern. Medicine; 100: 207-213, 1984.
- 15 - STAMM, Walter E. et al. - Chlamydial trachomatis uretral Infections in Men. Annals Internal Medicine, 100: 47-51, 1984.
- 16 - HAWKINS, DAVID A. et al - Rapid Detetion of *Chlamydia trachomatis* with monoclonal antibodies. The Lancet, 7: 38, 1984.
- 17 - BERRON, Sonseles et al - Rapid detection of Chlamydial trachomatis, The Lancet, : 109, 1984, July 14.
- 18 - ADGER, H. et al - Screening for *Chlamydia trachomatis* and Neissering Gonorrhoea in Adolescent Males: Value of first-catch urine examination. Lancet 2(8409): 944-5, 1984 oct. 27.
- 19 - RIS, J. W. - Perihepatitis (FITZ-HUGH-CURTIS SYNDROME). A review and case presentation. J. Adolesc. Health care 5(4): 272-6, 1984, oct.
- 20 - MABEY D. C.; LLOYD-EVANS N. E.; CONTE, H. S.; FORSEY, T. - Sexually Transmitted Diseases among Rondonly Selected Attenders at an autenatal clinic in the Gambia. BR. J. Venez. Dis. 60(5): 331-6, 1984, oct.
- 21 - GILBERT, G. L. - Acute salpingites diagnostic and Therapeutic dilemmas. AUST FAM Physician 13(9): 665-72, 1984, sep.
- 22 - MCCUTCHAN, J. A. - Epidemiology of veneral urethritis: Comparison of Gonorrhoea and nongonoccal urethritis. Rev. Infec. Dis. 6(5): 669-88, 1984, sep-oct.
- 23 - WASHINGTON, A. E. et al - Oral contraceptions, *Chlamydia trachomatis* infection and Pelvic inflammatory Disease. A World of caution about protection JAMA 253(15): 2246-50, 1985 apr. 19.
- 24 - CROTTI, D. et al. - Urethral infections caused by *Chlamydia trachomatis*: indirect serological Diagnosis. Orwed sclavo Diagn. 20(3): 304-13, 1984, sep.
- 25 - GARCIA DE LOMAS, et al - Urethritis on gonococcal urethritis caused by *Chlamydia trachomatis*. Factors affecting its incidence. Med. Culture ibero Cat. Am. 12 (6): 461-7, 1984.
- 26 - BRUNHAM, R. C. - Systemic *Chlamydia trachomatis* infections in mice: A comparison of Lymphogranuloma venerum and trachoma Biovars. Infec. Immun 48(1): 78-82, 1985 apr.
- 27 - FARHAT, C.; KOPELMAN, B. - Infecções Perinatais por Clamídia (33): 381-383, 1985.
- 28 - JONEŠ, R. B. et al - *Chlamydia trachomatis* in Pharinx and rectum of Heterosexual patients at Risk for genital infection. Ann. intern. Med. 102(6): 753-62, 1985 jun.
- 29 - VEDY J. et al - Place des manifestations oculaires dans les chlamydiases. Med. Trop. (Mars) 45(1): 35-41, 1985 jan.-mar. 1985.
- 30 - CSANG'O P. A. et al - Effect of Amoxicilin of Simultaneous *Chlamydia trachomatis* infection in men with Gonococcal Urethritis: Comparison of Three disease Regimens. Sex Transm. Dis. 12(2): 93-6 1985 apr.-jun.
- 31 - EDWARDS, D. et al - *Chlamydia trachomatis* infection at a family planning cli-

- nic. N2 Med. J. 98(778): 333-5, 1985 may 8.
- 32 - R'ONNERSTAM, R. et al - Prevalence of Chlamydial eye infection in patients attending an eye Clinic, a VD clinic, and in Healthy Persons. BR J. Ophthalmol. 69(5): 385-8, 1985, may.
- 33 - MONIF, G. R. - Choice of antibiotics and lenight of therapy in the treatment of acute salpingites. Am. J. Med. 78(6B): 188-93, 1985, jun. 28.
- 34 - KRISTENSEN, G. B. et al. - Infections with neisseria Gonorrhoeae and *Chlamydia trachomatis* in women with acute salpingites. Genitorium Med. 61(3): 179-84, 1985, jun.
- 35 - FRANSEN; L. et al - Parents of infants with Ophthalmia neonatorum: A High-rest Group for sexually transmitted diseases. Sex. Trans. dis 12(3): 150-4, 1985, jul.-sep.
- 36 - BELL, T. A. et al - Sexually transmitted diseases in females in a Jurenile detention center, Sex trans. Dis. 12(3): 140-4, 1985, jul.-sep.
- 37 - ISMAIL, M. A. et al - Chlamydial colenization of the cervix in pregnant adolescents. J. Reprod. Med. 30(7): 549-53, 1985, jul.
- 38 - LINDNER, L. et al - The Cytologic features of Chlamydial cervicite. Acta cyto-logic; 29(5): 676-682, 1985, oct.
- 39 - SHIINA, Yoshio et al - Cytomorphologic and immunocytochemical studies of Chlamydial infections in cervical Smears. Acta Cytologica 29(5): 683-691, 1985, oct.
- 40 - PERINE, Peter L. et al - Epidemiology of the sexually transmitted Diseases. Annais Rev. Public. Health 6: 85-106, 1985.