

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA

Chlamydophila pneumoniae
E PATOLOGIAS RELACIONADAS:
UMA REVISÃO DE ESTUDOS NO BRASIL
E PAÍSES DA AMÉRICA LATINA

FERNANDA CRISTINA REZENDE AZEVEDO

Belo Horizonte
2013

FERNANDA CRISTINA REZENDE AZEVEDO

Chlamydophila pneumoniae
E PATOLOGIAS RELACIONADAS:
UMA REVISÃO DE ESTUDOS NO BRASIL
E PAÍSES DA AMÉRICA LATINA

Monografia apresentada no Programa
de Pós-Graduação em Microbiologia
do Instituto de Ciências Biológicas da
Universidade Federal de Minas
Gerais, como requisito parcial para
obtenção do Título de Especialista em
Microbiologia Aplicada.

Orientadora: Profa. Fátima Soares Motta Noronha

Belo Horizonte
2013

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, que me guia e dá forças para seguir em frente. À professora Fátima, pelo apoio e confiança, à professora Sérgia Magalhães e aos meus pais, pelo incentivo e ajuda em proporcionar a realização desse curso, aos meus novos e bons colegas de turma e ao meu namorado, pelo companheirismo e paciência.

RESUMO

Estudos realizados em vários países vêm abordando com maior frequência a infecção por *Chlamydophila pneumoniae*, pois esta bactéria tem sido associada a diferentes quadros clínicos, agudos e crônicos, como pneumonias e asma, aterosclerose, artrite reativa, ataques cardíacos e manifestações de doenças neurológicas como esclerose múltipla, Alzheimer, meningoencefalite e distúrbios neurocomportamentais, sugerindo sua influência e interação, direta ou indireta, aos fatores de risco. Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional sobre estudos investigando uma associação entre patologias humanas e *Chlamydophila pneumoniae*, no período entre 2002 a 2012, com ênfase em estudos publicados no Brasil e países da América do Sul. Verificamos a identificação das infecções agudas e/ou crônicas causadas por *C. pneumoniae* por pesquisas de IgG, IgA e IgM, testes ELISA, microimunofluorescência (MIC), imunofluorescência direta e aglutinação em látex. O uso de IgE como biomarcador já está sendo abordado para análises de infecção, e existem pesquisas por novas proteínas que têm se mostrado antigênicas. Verifica-se também a detecção de *C. pneumoniae* em indivíduos aparentemente saudáveis, ou assintomáticos, demonstrando o caráter "inativo" da bactéria. Isso justifica a sub-notificação que se tem a respeito dessa infecção, aliada a dificuldade em se realizar sua identificação, considerando que na maioria das vezes *C. pneumoniae* está associada a outros micro-organismos. Faz-se necessário a busca por novos testes sorológicos e mais específicos para a detecção rápida da bactéria, ou testes para uma detecção rápida como testes moleculares, além de um maior número de dados para se estabelecer uma maior correlação entre *C. pneumoniae* e as patologias citadas, importantes e expressivas para o quadro de saúde pública.

ABSTRACT

Studies in several countries have approached more often the *Chlamydophila pneumoniae*, as this bacterium has been linked to different medical conditions, acute and chronic, such as pneumonia and asthma, atherosclerosis, reactive arthritis, heart attacks and manifestations of neurological diseases such as sclerosis multiple, Alzheimer, meningoencephalitis and neurobehavioral disorders, suggesting his influence and interaction, directly or indirectly, to the risk factors. A review of national and international literature on studies investigating an association between human disease and *Chlamydophila pneumoniae* was held in the period between 2002-2012, with emphasis on studies published in Brazil and countries in South America. We check the identification of acute infections and / or chronic caused by *C. pneumoniae* by searches of IgG, IgA and IgM ELISA tests microimmunofluorescence (MIC), direct immunofluorescence and latex agglutination. The use of IgE biomarker is now being addressed for analysis of infection, and there is research for new proteins that have been shown to be antigenic. It also checks the detection of *C. pneumoniae* in apparently healthy individuals, or asymptomatic, showing the "inactive" character of the bacteria. This justifies the under-reporting that one has about this infection, combined with difficulty to perform identification, considering that most of the time *C. pneumoniae* is associated with other micro-organisms. The search for new and more specific serological test for the rapid detection of bacteria makes it necessary or tests for molecular detection and rapid tests, including a larger number of data for

establishing a higher correlation between *C. pneumoniae* and pathologies cited, important and significant for the public health framework.

LISTA DE FIGURAS

Figura 01. Representação esquemática do ciclo de desenvolvimento Clamidal

Figura 02. Proteínas de membrana de *Chlamydomphila pneumoniae*

Figura 03. Células epiteliais do trato respiratório

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Taxonomia Clamidal e seus hospedeiros comuns

Tabela 02. Taxonomia Clamidal.

LISTA DE ABREVIATURAS

AIA – Artrite idiopática infantil

APC – Célula apresentadora de antígeno

AVC – Acidente vascular cerebral

CE – Corpúsculo elementar

cIAP-1, cIAP-2, XIAP – Proteínas inibidoras da apoptose

CP – *Chlamydia pneumoniae*

CR – Corpúsculo reticulado

DA – Doença de Alzheimer

DCIA – Doença coronariana isquêmica aguda

DNA – Ácido desoxiribonucléico

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

EA – Espondilite anquilosante

ELISA – “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”

EUO – (Gene) “early upstream open reading frame gene”

GroEL – Proteína do choque térmico

HAP – Pneumonia hospitalar adquirida

HBV – Vírus da hepatite B “*Hepatitis B vírus*”

HCAP – Pneumonia associada à cuidados da saúde

HctA, HctB – Proteínas histona

HDL – Proteína de alta densidade (“High density protein”/“Bom colesterol”)

HRV – Rinovírus humano “*Human rhinovirus*”

HSP – Proteína do choque térmico

Hsp70, Hsp 60 – Proteínas chaperonas

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IAP – Proteínas inibidoras da apoptose

IgA – Antígenos A

IgG – Antígenos G

IgM – Antígenos M

Inc – Proteínas de inclusão

LDL – Proteína de baixa densidade (“Low density protein”/”Mau colesterol”)

LGV – Linfogranuloma venéreo

MEP – (Via do) Metileritritol fosfato (ou Via do não mevalonato)

MIF – Teste de microimunofluorescência

MOMP – Proteína principal da membrana externa

MP – *Mycoplasma pneumoniae*

OMC – Proteínas do complexo da membrana externa

OmcA, OmcB – Proteínas ricas em cisteína

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

PAV – Pneumonia associada á ventilação mecânica

PBMC – Células mononucleares de sangue periférico

PC – Periodontite crônica

PCR – Reação em cadeia de polimerase

PMP – Proteínas polimórficas da membrana externa

RNA – Ácido Ribonucléico

SAPHO – Acrónimo de sinovite, acne, pustulose, hiperostose e osteíte

SCA – Síndrome coronariana aguda

SRV – Vírus sincicial respiratório “*Syncytial respiratory virus*”

Th1, Th2 – Linfócitos T

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

UOA – Oligoartrite diferenciada

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS.....	13
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
3.1. CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA DA FAMÍLIA CHLAMYDIACEAE	14
3.1.1. Ordem Chlamydiales	14
3.1.2. Diferenciação entre os gêneros <i>Chlamydia</i> e <i>Chlamydophila</i>	14
3.2. FAMÍLIA CHLAMYDIACEAE	15
3.2.1. Gêneros e espécies da família <i>Chlamydiaceae</i>	15
3.2.2. Características gerais da família Chlamydiaceae e de <i>Chlamydophila pneumoniae</i>	21
3.2.3. Ciclo de vida.....	22
3.2.4. Moléculas importantes na interação das clamídias com a célula hospedeira.....	24
3.2.5. Estratégias de infecção utilizadas por <i>C. pneumoniae</i> e outras espécies da família <i>Chlamydiaceae</i>	26
3.3. CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE E PATOLOGIAS RELACIONADAS	28
3.3.1. <i>C. pneumoniae</i> e infecções respiratórias: uma preocupação global.29	
3.3.2. <i>C. pneumoniae</i> e doenças coronarianas: da aterosclerose ao infarto	34
3.3.3. A artrite reativa infecciosa e <i>C. pneumoniae</i>	365
3.3.4. <i>C. pneumoniae</i> e doenças neurológicas: Alzheimer, esclerose múltipla e meningoencefalite.....	38
3.4. INFECÇÕES POR C. PNEUMONIAE NA AMÉRICA DO SUL	42
3.5. AS PESQUISAS SOBRE C. PNEUMONIAE NO BRASIL	43
4. CONCLUSÃO	47
5. REFERÊNCIAS.....	49

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, as patologias infecciosas constituem um dos mais preocupantes assuntos dentro da clínica médica, pois se tem visto que elas abrangem desde sintomas leves de inflamação a complicações graves envolvendo diversos órgãos, essenciais ou não, podendo também levar ao óbito. Aliado a isso, existe o fato da resistência global dos micro-organismos aos antimicrobianos, dificultando um tratamento eficaz. Como se não bastassem manifestações comuns causadas pela invasão tecidual e metabolismo de uma bactéria, muitas delas estão se transformando em um gatilho para as inflamações crônicas, como acontece com o parasita intracelular obrigatório *Chlamydomphila pneumoniae*, que durante os últimos anos mostrou ter relação com inúmeras patologias, tanto em seres humanos quanto nos animais.

Chlamydomphila pneumoniae é uma bactéria da família *Chlamydiaceae* que se cora como Gram-negativa e que possui um ciclo de vida intracelular com duas formas, uma metabolicamente ativa, e outra metabolicamente inativa. Essas diferenças refletem em seu ciclo de vida único, regulado por inúmeras proteínas incluindo proteínas de ação tardias e proteínas que induzem a inibição da apoptose celular, sendo um dos mecanismos de fuga utilizados pela bactéria contra essa resposta de defesa hospedeira. Se desenvolvendo dentro de membranas ligadas a vacúolos parasitários, esse micro-organismo é encontrado em células epiteliais do trato respiratório, alvéolos, lesões aórticas, no líquido sinovial, além de células sanguíneas, surgindo daí suas patologias diversas, como bronquites e sinusites, artrites reativas, pneumonias, asma, aterosclerose e ataque cardíaco, sendo essas últimas de significativa importância para a saúde pública, já que as pneumonias e a asma são responsáveis por boa parte das internações, que podem levar a outras complicações, e a aterosclerose e o infarto são duas das doenças crônicas graves mais comuns atualmente. Além dessas, as doenças neurológicas também são associadas com *C. pneumoniae* e estão tendo um enfoque maior nos últimos anos, depois que foram descobertas como secundárias à infecção. *C. pneumoniae* pode não agir sozinha, sendo descrita a sua associação a inúmeros micro-organismos,

tanto aos da mesma família, como *Chlamydia trachomatis*, quanto de outros gêneros, como *Legionella pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, muitos vírus, e a mais frequente *Mycoplasma pneumoniae*.

Nos últimos anos, o aumento significativo de pacientes crônicos em busca de tratamento e as superlotações dos hospitais levaram a uma mudança de pensamento e foco para a melhoria das condições de saúde pública, visando à profilaxia dessas doenças. A maioria delas com fatores causais conhecidos e já combatidos, como o tabagismo, diabetes *mellitus* e hiperlipidemias, mas novos possíveis fatores aumentam as possibilidades de ação e as chances de um tratamento mais eficaz, impedindo uma evolução para a cronicidade. As pesquisas de infecção por *C. pneumoniae* em diversas patologias inflamatórias visam o desenvolvimento de diagnóstico e tratamento rápido e eficiente, além de um controle e monitoramento destes pacientes.

1. OBJETIVOS

Realizar uma revisão sobre *Chlamydophila pneumoniae* visando aprofundar o conhecimento sobre suas características, seu ciclo de vida e sobre as patologias já descritas em outros países e no Brasil.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. CLASSIFICAÇÃO TAXONÔMICA DA FAMÍLIA CHLAMYDIACEAE

3.1.1. Ordem *Chlamydiales*

A família *Chlamydiaceae* pertence ao filo *Chlamydiae* e à ordem *Chlamydiales* que também abriga as famílias *Simkaniaceae*, *Parachlamydiaceae* e *Waddliaceae* (Wheelhouse e Longbotton, 2011). *Waddlia chondrophila*, uma das espécies da família *Waddliaceae*, tendo sido isolada de um feto bovino abortado, foi também relacionada a abortos em seres humanos (Baud, Regan e Greub, 2008). *Simkania negevensis* Z, uma das espécies da família *Simkaniaceae*, foi descoberto como um contaminante de célula humana e possível patógeno emergente em infecções respiratórias. *Parachlamydia acanthamoebae*, uma das espécies de *Parachlamydiaceae*, é comumente encontrada em amebas, mas sugere-se sua capacidade em infectar células humanas (Collingro et al., 2005; Collingro et al., 2011).

3.1.2. Diferenciação entre os gêneros *Chlamydia* e *Chlamydophila*

Até o final dos anos 90 as espécies existentes na família *Chlamydiaceae*, eram *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* e *Chlamydia* TWAR. Em 1999, Everett e colaboradores propuseram a divisão da família nos gêneros *Chlamydia* spp. e *Chlamydophila* spp., com base em uma análise filogenética das espécies existentes até então caracterizadas e aceitas. Para esta reclassificação foram analisadas as sequências de RNA ribossomal 16S (Everett et al, 1999) e 23S (Schautteet e Vanrompay, 2011), e como resultado deste estudo, 9 espécies existem hoje. O agrupamento dessas espécies se deu com base na homologia de sequências nucleotídicas, menos conservadas entre espécies diferentes, de genes de proteínas como proteína principal da membrana externa (MOMP), proteína do choque térmico (GroEL), proteínas KDO-transferases e lipoproteínas ricas em cisteína (omp2 e omp3) (Mohamad, 2009). Bush e Everett

(2001) decodificaram as árvores genéticas desses genes, diferenciando claramente as 9 espécies e identificando distâncias genéticas bastante grandes entre algumas delas. Eles também mapearam, como características filogenéticas, a distribuição de traços de virulência e o tropismo tecidual.

No gênero *Chlamydia*, são encontradas sequências de genes 16S e 23S ribossomal iguais em $\geq 97\%$, com genoma de 1 a 1,1 Mbps e dois “operons” idênticos, além de o glicogênio produzido por algumas de suas espécies ser facilmente detectado, em vários graus (Stephens et al., 2009). As sequências 16S e 23S de RNA ribossomal de *Chlamydophila* são iguais em $\geq 95\%$, seu genoma tem cerca de 1,2 Mbps e contém um único “operon” ribossomal. Essas espécies não produzem quantidades detectáveis de glicogênio, suas linhagens têm morfologias distintas e possuem resistência variável a sulfadiazina (Everett et al., 1999).

Uma análise do genoma de *Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydia trachomatis* mostraram que o tamanho do genoma da primeira é 150 pb maior que a segunda, contendo um maior número de marcos de leitura e 214 marcos não homólogos com *C. trachomatis*. Isso explica a maior capacidade biológica de *C. pneumoniae*, apresentando uma maior variabilidade de hospedeiros e capacidade invasora (Martínez, 2009). Embora utilizada pela maioria dos pesquisadores, esta nova classificação da família *Chlamydiaceae* não é aceita por todos os grupos que estudam a bactéria, e alguns propõem a volta de um único gênero, *Chlamydia*, argumentando não ser essa separação consistente com a história natural do organismo (Stephens et al, 2009).

3.2. FAMÍLIA CHLAMYDIACEAE

3.2.1. Gêneros e espécies da família *Chlamydiaceae*

Em nosso trabalho utilizaremos a classificação proposta por Everett e colaboradores (1999) mantendo a divisão da família nos dois gêneros *Chlamydia* e *Chlamydophila* contendo nove espécies: No gênero *Chlamydia*: *C. trachomatis*, *C. muridarum* e *C.*

suis. No gênero *Chlamydophila*: *Cp. pneumoniae*, *Cp. psittaci*, *C. abortus*, *C. felis*, *C. caviae*, e *C. pecorum*. Entre as espécies várias foram relacionadas a doenças em seres humanos (Karaulov et al, 2010). As patologias relacionadas tanto nos homens como nos animais, são descritas por diversos autores (Griffiths et al., 1978; Pointon et al., 1991; Marrie et al., 2003; Murao et al., 2009; Circella et al., 2012), algumas se destacando mais que outras, em função de seu hospedeiro e da patologia causada.

Tabela 1 – Taxonomia clamidial e seus hospedeiros comuns

Família	Gênero	Espécies	Hospedeiros já descritos
Chlamydiaceae	<i>Chlamydia</i>	<i>C. trachomatis</i>	Seres humanos
		<i>C. muridarum</i>	Rato, Hamster
		<i>C. suis</i>	Suínos
	<i>Chlamydophila</i>	<i>C. pneumoniae</i>	Homem, Cavalo, Koala
		<i>C. psittaci</i>	Pássaros, Aves domésticas
		<i>C. abortus</i>	Ruminantes, Suínos
		<i>C. caviae</i>	“Porcos da Guiné”
		<i>C. felis</i>	Gatos
		<i>C. pecorum</i>	Ruminantes, Suínos, Koalas
		<i>W. malaysiensis</i>	Morcego

(adaptado de Wheelhouse e Longbottom, 2011).

Chlamydia trachomatis, a de maior destaque, causa uma série de doenças em seres humanos sendo mais frequentemente transmitida pelo contato sexual. Provoca infecções urogenitais com o agravante de apresentar cerca de 80% de infecções assintomáticas (Marccone et al, 2012), conduzindo a complicações como doença inflamatória pélvica, que pode evoluir para infertilidade ou mesmo gravidez ectópica. É também uma importante causa de infecções em recém-nascidos nascidos de

mães, muitas vezes assintomáticas. *C. trachomatis* também está relacionada ao linfogranuloma venéreo (LGV), outra doença de transmissão sexual (Guerra-Infante, López-Hurtado e Villagrana-Zesati, 2012) que acomete o sistema linfático podendo apresentar lesões de pele e sintomas sistêmicos, como febre e dor de cabeça. *C. trachomatis* pode ser transmitida também pelo contato com secreções oculares no caso do quadro de tracoma ocular crônico (Stock e Henrichfreise, 2012).

Com o objetivo de investigar os vários aspectos das infecções por *C. trachomatis* no trato genital de homens e mulheres, inúmeros estudos estão sendo realizados inoculando linhagens de *C. muridarum* para o estudo em camundongos (Ramsey et al, 2009; Mackern-Oberti e colaboradores, 2011). A resposta imune também pode ser avaliada como mostram os trabalhos de Motrich e colaboradores (2011), que avaliaram a detecção de *C. muridarum* depois de sua inoculação, ou Peng e colaboradores e Murthy e colaboradores (2011), que testaram a resposta imunológica causada pela infecção, essa podendo deixar seqüelas no trato genital.

Chlamydophila pneumoniae tem sido isolada de várias espécies animais, como anfíbios, répteis e mamíferos (Wheelhouse e Longbotton, 2011). Entretanto, não necessita de reservatório animal e em seres humanos a sua principal forma de transmissão são as secreções eliminadas durante a fala, tosse, espirro, que entram então em contato com o trato respiratório. Graças a sua capacidade de infectar vários tipos de células humanas, como as musculares epiteliais, endoteliais e lisas, macrófagos, monócitos e linfócitos, é uma causa comum de doença respiratória humana, como pneumonias (PAC), asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), além de outras doenças crônicas, como aterosclerose, acidente vascular cerebral (AVC), osteoartrite e distúrbios no SNC, como será discutido posteriormente neste trabalho (Contini et al., 2009; Wheelhouse e Longbotton, 2011).

Chlamydophila psittaci causa uma doença respiratória primária em aves, psitacose ou ornitose, com impacto considerável na criação de aves, como periquitos, papagaios, canários (Circella et al., 2012) e pombos urbanos (Sasche et al., 2012). É importante salientar que é também responsável por infecções respiratórias em seres humanos em contato próximo com essas aves. Recentemente, foi descrita também

em outros hospedeiros mamíferos, como ruminantes, porcos e cavalos (Voigt, Schofl e Saluz, 2012).

Chlamydophila abortus é uma das principais causas infecciosas de aborto em ovinos, bovinos e caprinos em muitos países, podendo acometer outros animais, como coelhos, cobaias, cavalos, ratos e porcos. *C. abortus* foi anteriormente classificada como *C. psittaci* sorotipo 1, porém elas possuem diferenças, como um cromossoma plasmidial extra contido nesse sorotipo 1 e ausente em *C. abortus*. Sua transmissão e infecção em humanos já foram identificadas após análises estrutural e genética em mulheres que abortaram e tiveram um contato prévio com ovelhas (Schautteet e Vanrompay, 2011) e em um caso de doença pélvica inflamatória grave (Walder et al., 2003).

Chlamydophila felis foi primeiramente isolada de pulmões infectados de gatos, sendo descrita por Baker, em 1942, como uma possível causa para uma pneumonia atípica em humanos. *C. felis* era inicialmente conhecida como *C. psittaci* var. *felis*, e com a divisão proposta por Everett em 1999, foi classificada no gênero *Chlamydophila*, se tornando *Chlamydophila felis* (Halánová et al., 2011). Estudos posteriores mostraram sua associação também a diferentes quadros como conjuntivite (Corsaro et al., 2002), pneumonia (Marrie et al., 2003), hepatoesplenomegalia, glomerulonefrite, endocardite (Griffiths et al., 1978) e doenças reprodutivas, como aborto, mortalidade neonatal e infertilidade em humanos (Pointon et al., 1991).

Chlamydophila pecorum apresenta linhagens que apresentam diversidade sorológica e patológica tendo sido descritas como patógeno de ovinos, caprinos, ruminantes, equinos e coalas associado a diversas condições como pneumonia, poliartrite, mastite, metrite, conjuntivite, encefalomielite e infecções intestinais e do trato urogenital (Schautteet e Vanrompay, 2011; Wheelhouse e Longbotton, 2012).

C. caviae foi classificada tanto no gênero *Chlamydia* quanto no *Chlamydophila* por Everett (Schautteet e Vanrompay, 2011), e não há ainda conclusões sobre sua ocorrência natural em humanos. Murao e colaboradores (2009) descreveram uma possível colonização de faringe e órgãos sexuais humanos por *C. caviae* pelo

contato direto com seus portadores, nesse caso, cobaias (“porcos da Guiné”). *C. caviae* também é utilizada para estudos em animais, para a avaliação de resposta imunológica (Lacy et al., 2011). *C. suis* era referenciada como *C. trachomatis*, por possuírem homologia em uma sequência de DNA, e tem sido associada com conjuntivite, rinite, enterite, pneumonia e distúrbios reprodutivos, possuindo uma grande variedade genética, se comparado com outras espécies de clamídia (Schautteet e Vanrompay, 2011). Suas patologias vão de sintomas clínicos inaparentes a disfunções pulmonares graves (Reinhold, Hartmann e Constable, 2009). Os suínos são relatados também como hospedeiros de *C. suis*, *C. caviae* e *C. pecorum* (Schautteet e Vanrompay, 2011).

Tabela 2 – Taxonomia Clamidal

	Taxonomia Clamidal antes de 1999	Taxonomia Clamidal depois de 1999 (Everett et al., 1999)		Nova taxonomia Clamidal sugerida por Stephens; Wheelhouse e Longbotton (Stephens et al., 2009, Wheelhouse e Longbotton, 2011)
Ordem	Chlamydiales			
Família(s)	<i>Chlamydiaceae</i>	<i>Chlamydiaceae</i> <i>Simkaniaceae</i> <i>Parachlamydiaceae</i> <i>Waddliaceae</i>		<i>Chlamydiaceae</i> <i>Clavichlamydiaceae Candidatus</i> <i>Criblamydiaceae</i> <i>Parachlamydiaceae</i> <i>Candidatus</i> <i>Piscichlamydiaceae</i> <i>Rhabdochlamydiaceae</i> <i>Simkaniaceae</i> <i>Waddliaceae</i>
		<i>Chlamydiaceae</i>		
Gênero(s)	<i>Chlamydia</i>	<i>Chlamydia</i>	<i>Chlamydophila</i>	<i>Chlamydia</i>
Espécies	<i>C. trachomatis</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>C. pecorum</i>	<i>C. trachomatis</i> <i>C. muridarum</i> <i>C. suis</i>	<i>Cp. pneumoniae</i> <i>Cp. psittaci</i> <i>Cp. abortus</i> <i>Cp. felis</i> <i>Cp. caviae</i> <i>Cp. Pecorum</i>	<i>C. trachomatis</i> <i>C. muridarum</i> <i>C. suis</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>C. psittaci</i> <i>C. abortus</i> <i>C. felis</i> <i>C. caviae</i> <i>C. pecorum</i>

(adaptada de Schautteet e Vanrompay, 2011)

3.2.2. Características gerais da família *Chlamydiaceae* e de *Chlamydophila pneumoniae*

As bactérias pertencentes à espécie *C. pneumoniae*, como todos os membros da família *Chlamydiaceae*, são parasitas intracelulares obrigatórios (Wang et al., 2010) com um ciclo de desenvolvimento único, expressando fenótipos diferentes (Kern, Maass, Maass, 2009). São parasitas de energia, pois utilizam adenosina trifosfato da célula hospedeira, além de outros intermediários. Inicialmente foram considerados vírus, já que são também pequenos o suficiente para atravessarem filtros de menos de 0,5 µm. Porém, a presença de DNA e RNA, ribossomos procarióticos, e membrana externa e interna, a capacidade de sintetizar suas próprias proteínas e a sensibilidade a antibióticos os classificaram oficialmente como bactérias (Reis Júnior, 2007; Murray, 2009).

A parede celular das clamidófilas contém uma alta concentração de lipídios, se assemelhando à parede celular de bactérias Gram-negativas, porém a identificação baseada na coloração de Gram é variável, não sendo muito útil. Seu ciclo de desenvolvimento consiste em duas formas: a infecciosa metabolicamente inativa chamada corpúsculo elementar (CE) e a não metabolicamente ativa chamada corpúsculo reticulado (CR) que é capaz de replicar e não é infecciosa (Brooks et al., 2012; Khandhadia et al., 2012). O CE tem aproximadamente 0,3µm de diâmetro e mantém seu material nuclear altamente compactado por meio de proteínas histonas HctA e HctB, porém sua habilidade está na infecção de outras células não fagocitárias, indicando o envolvimento de proteínas adesinas no reconhecimento de receptores celulares. Dentre essas adesinas se encontram OmcA, OmcB e Hsp70 (AbdelRahman e Belland, 2005), as duas primeiras lipoproteínas semelhantes às encontradas nas paredes celulares de bactérias Gram-negativo, e a terceira, proteína do choque térmico, localizada na membrana externa e atuando na adesão das bactérias aos receptores das células alvo (Vivoda et al., 2011). Estas proteínas serão discutidas em outro tópico.

O corpúsculo reticulado (CR) tem aproximadamente 1µm de diâmetro e ácidos nucléicos difusos, com membrana externa e interna semelhante à de bactérias Gram-negativo. Esta forma tem a superfície coberta por projeções que se estendem pela superfície bacteriana, semelhantes às encontradas em CE, porém mais densos (AbdelRahman e Belland, 2005). Neste estágio ocorre uma contínua divisão do tipo binária, com esses corpúsculos em um fagossoma (Villegas et al., 2008). Esse aumento de tamanho e descondensação de material genético ocorrem devido à intensa produção de proteínas e leva à formação e expansão das inclusões. Após este processo, ocorre maturação das formas CR novamente em CE, que são posteriormente liberadas por extrusão ou lise, prontas para continuar com o processo infeccioso (Wyrick, 2010). Essa maturação é descrita por Betts-Hampikian e Fields (2011) como resultado de uma redução das cadeias de dissulfeto do envelope exterior dos corpúsculos. Uma análise proteômica das formas CR e CE de *C. trachomatis* demonstraram a existência de proteínas responsáveis pelo metabolismo central e pelo catabolismo de glicose na forma CE, e de proteínas responsáveis por transporte de nutrientes, geração de ATP e síntese de proteínas na forma CR (Saka et al., 2011). Isso significa que CE está preparado para uma grande atividade metabólica ao entrar no hospedeiro, ou seja, se transformando em CR, e esse utiliza os nutrientes, aumentando rapidamente a massa celular, pronto para uma nova transformação à CE (Saka et al., 2011).

3.2.3. Ciclo de vida

O ciclo desta bactéria consiste na diferenciação primária e secundária. Na diferenciação primária, o DNA enovelado por histonas, na forma CE, têm suas interações rompidas por um pequeno metabólito, o 2-C-metil-D-eritritol-2,4-ciclodifosfato, envolvido na síntese de isoprenóides pela via não-mevalonato (MEP), e que, por antagonismo funcional dos HctAs, desenovela a fita e dá início à transcrição. Também é descrito a existência da proteína HctB, mas é desconhecido o seu mecanismo de antagonismo. A maioria dos genes expressos está envolvida em sistemas de aquisição de nutrientes e modificação do vacúolo parasitário que contém os corpúsculos, a fim de impedir uma fusão lisossomal com a via endocítica

da célula hospedeira (AbdelRahman e Belland, 2005). Percebeu-se também que muitos genes transcritos são genes tardios, que são expressos durante a conversão da forma não-infecciosa para a forma infecciosa e que atuam na diferenciação secundária, refletindo o efeito de uma programação desenvolvida pela célula ainda não inteiramente elucidada (Rosario e Tan, 2012). O gene EUO (“early upstream open reading frame gene”) tem sido abordado como um repressor temporal que impede a diferenciação terminal de CR para CE antes que todos os seus genes fossem replicados, atuando nesses genes tardios (Rosario e Tan, 2012). Paralelamente ao início da transcrição gênica, na diferenciação primária ocorre a formação das inclusões, que é a expansão e diferenciação das vesículas endossomais da célula hospedeira onde se instalam os CE invasores em vesículas intracelulares, repletas de corpúsculos reticulares em multiplicação, visíveis ao microscópio ótico após coloração. A diminuição de nutrientes do meio e liberação de energia advinda dessa constante multiplicação sinalizam a maturação dos CR novamente a CE (Wyrick, 2010). Essa já é a diferenciação secundária, da qual entram em ação os genes tardios, codificando componentes do complexo da membrana externa e as proteínas envolvidas na condensação do cromossoma (AbdelRahman e Belland, 2005). Os corpúsculos elementares então são expulsos das inclusões, ou a célula hospedeira sofre lise, liberando as inúmeras formas infecciosas de *Chlamydia* para se multiplicarem em outras células (Wyrick, 2010).

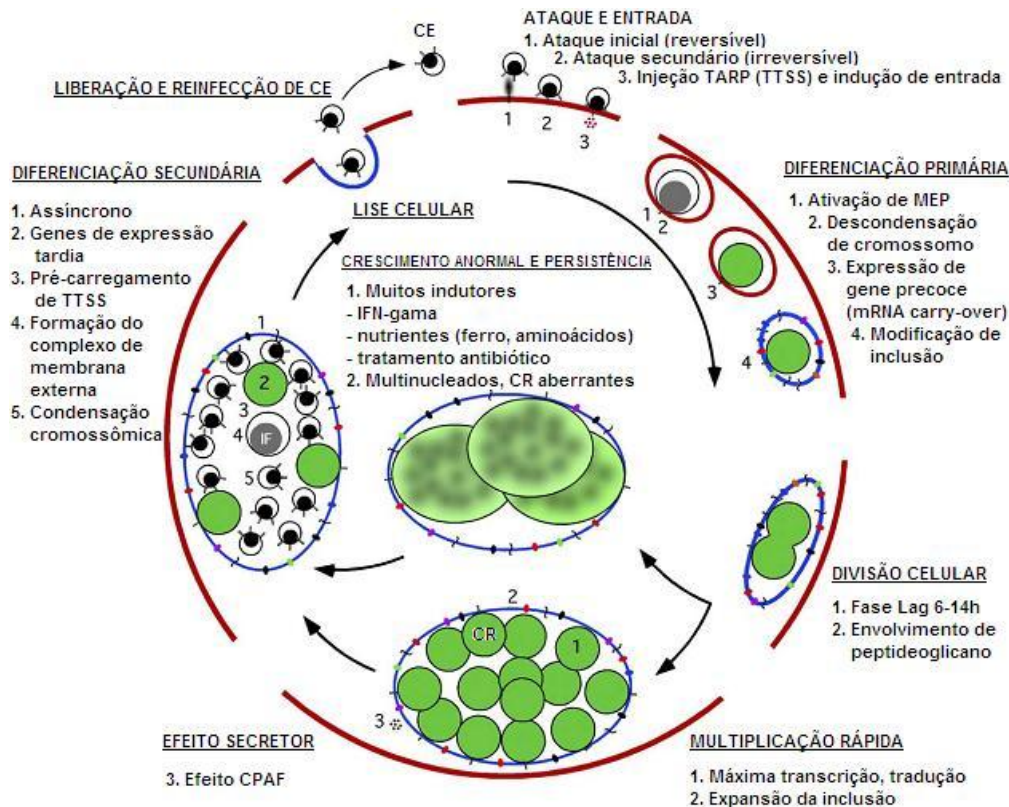


Figura 01. Representação esquemática do ciclo de desenvolvimento clamidial (AbdelRahman e Belland, 2005). TARP (Fosfoproteína de recrutamento actina-translocado), TTSS (Sistema de secreção do Tipo III), MEP (Via do Não-Mevalonato), CPAF (Protease Clamidal/Proteasoma como Fator de ativação).

3.2.4. Moléculas importantes na interação das clamídias com a célula hospedeira

Villegas e colaboradores (2008) descreveram alguns antígenos da parede celular de *C. pneumoniae*.

- Os **lipopolissacarídeos** foram citados como antígenos presentes em todos os membros da família *Chlamydiaceae*, nas membranas das células infectadas, em regiões de células não infectadas proximais, e nos corpúsculos elementares e reticulados. Da transformação de CR para CE, são liberadas grandes quantidades desse antígeno por meio de vesículas, devido à diminuição significativa do tamanho da superfície celular. Isso pode ser uma forma de marcar a multiplicação do micro-organismo e sua infecção pelas

células, além de estar implicado nas manifestações clínicas das patologias relacionadas a ele (Villegas et al, 2008).

- As **proteínas principais da membrana externa (MOMP)** são porinas presentes em todos os membros da família *Chlamydiaceae*. Apresentam diferenças de imunogenicidade e estrutura entre espécies e são as proteínas de maior proporção nos corpúsculos elementares e reticulados. Possui quatro domínios variáveis na superfície da membrana e cinco constantes, porém, estas regiões da membrana não são consideradas imunodominantes, já que o sistema imunológico é incapaz de identificar esses epítomos superficiais, por um mascaramento exercido pelas proteínas polimórficas da membrana externa. Mas ainda assim há o reconhecimento de outros antígenos específicos de *C. pneumoniae* por anticorpos e a neutralização da infecção (Villegas et al., 2008).
- As **proteínas do complexo de membrana externa (OMC)** são adesinas ricas em cisteína, podendo ser divididas em OmcA e OmcB. A primeira se fixa a moléculas de heparina, influenciando na infecção, apresentando uma parte lipídica ancorada na membrana externa e uma parte proteica que se estende até o periplasma. Já OmcB contém cisteínas posicionadas muito imunogênicas, e epítomos iguais entre espécies. As OmC são sintetizadas tardiamente durante a maturação do corpúsculo reticulado à elementar, existindo somente nessa segunda fase de desenvolvimento (Villegas et al., 2008).
- As **proteínas polimórficas da membrana externa (PMP)** são ricas em serina e fenilalanina, e muito relacionadas com a imunogenicidade de *C. pneumoniae*, já que são proteínas superficiais e polimórficas, variando sua estrutura por meio de mutações em seu genoma. Contribuem na liberação dos CE pela ruptura da célula hospedeira, podendo ter também papel na entrada dos mesmos (Villegas et al., 2008).
- As **proteínas de inclusão (Inc)** fazem parte da membrana dos corpos de inclusão, tendo um importante papel na infecção, no crescimento e na

sobrevivência da célula hospedeira, já que são relacionadas com o desenvolvimento da inclusão, com mecanismos de evasão ao sistema imunológico e também com a aquisição de nutrientes (Villegas et al., 2008).

- As **chaperonas** também fazem parte das proteínas de membrana, sendo representadas pelas Hsp. A Hsp 60 atua na infecção de artérias, com a estimulação de macrófagos e indução de anticorpos, citocinas pró-inflamatórias e metaloproteinases, e a Hsp 70 se relaciona com o transporte de proteínas pelas membranas (Villegas et al., 2008).

Além das proteínas descritas acima, existem estudos relacionando a existência de genes para a síntese do peptidoglicano, porém sua detecção ainda não foi totalmente concluída. Também foram descritas proteínas relacionadas com o metabolismo energético, como a enolase (Villegas et al., 2008; Gaballah et al., 2011).

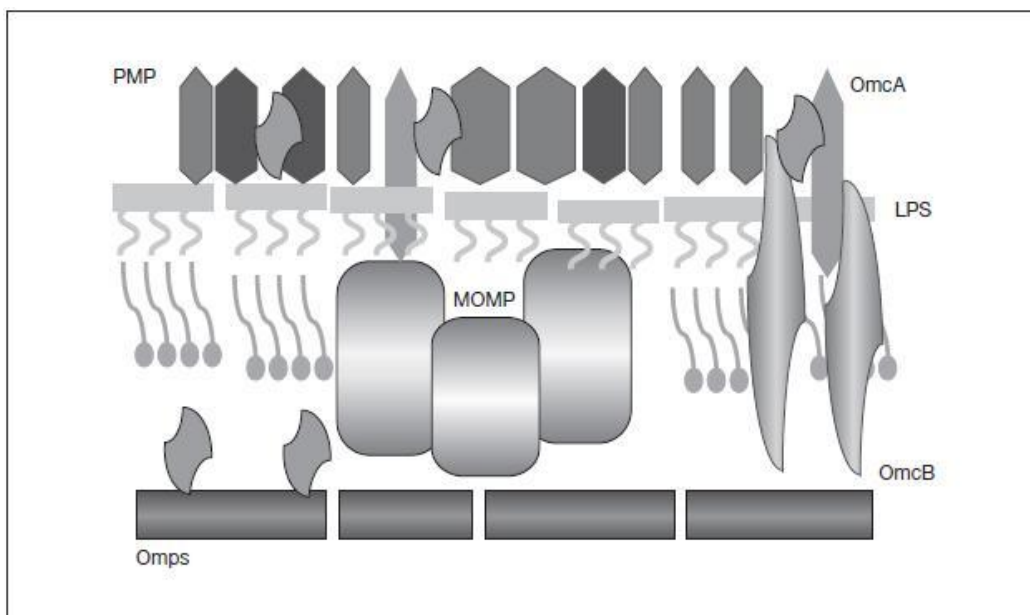


Figura 02. Proteínas de membrana de *Chlamydomonas reinhardtii* (Villegas et al., 2008).

3.2.5. Estratégias de infecção utilizadas por *C. pneumoniae* e outras espécies da família *Chlamydiaceae*

A célula epitelial é a primeira linha de defesa encontrada pelas clamídias ao penetrarem o organismo hospedeiro, infectando células ciliadas e produtoras de muco (Tormakangas et al., 2010), além de monócitos, que contribuem para a sua disseminação pela corrente sanguínea para outros locais, como as artérias. Assim como para qualquer infecção, o organismo ativa sua resposta imunológica, de diferentes maneiras, dentre elas a ativação de linfócitos T e produção de anticorpos, e também a apoptose celular (Villegas et al., 2008). A indução de apoptose por uma célula envolve uma cascata de eventos moleculares organizados por uma via extrínseca (ou morte dependente de ligação de receptor celular), ou a via intrínseca, regulada pelas mitocôndrias. Ambas as vias tem como principais efetores as proteínas da família cistenil aspartato e as caspases, que são ajustadas pela ligação direta de proteínas inibidoras de apoptose (IAP) como, por exemplo, cIAP-1, cIAP-2 e XIAP (Karunakaran, Mehlitz e Rudel, 2011).

A clamídia, que se desenvolve dentro de membranas ligadas à formação de um vacúolo parasitário, necessita de mecanismos que a estabeleçam e a mantenham no hospedeiro (Fields, Heinzen e Carabeo, 2011). Estas bactérias conseguem atingir esse ponto do mecanismo de defesa celular pela regulação dessas proteínas inibidoras (Karunakaram, Mehlitz e Rudel, 2011). Com isso, ela pode estabelecer um estado apoptótico, favorecendo sua disseminação na infecção aguda, ou impedir esse mecanismo, em casos de infecção crônica (Villegas et al., 2008).

Além dessa estratégia de inibição de apoptose celular, as clamídias exibem outras formas de defesa contra a resposta hospedeira. Kern, Maass e Maass (2009) descreveram um mecanismo de injeção molecular (T3s) saliente na membrana externa, que permite transportar proteínas “tóxicas” efectoras pela célula hospedeira e que modulam a resposta celular. Este aparato, denominado “injectisoma”, é ativado em contato com o colesterol na membrana da célula hospedeira, além dos microdomínios de esfingolipídeos nas células nervosas, e é descrito também em espécies de bactérias Gram-negativas, como *Yersínias*, *Salmonelas*, *Pseudomonas* e *E. coli* (Stone et al., 2012). Esta ação é muito importante para assegurar o crescimento e o desenvolvimento deste micro-organismo por modificação de sinais de apoptose ou outra regulação transcricional na célula hospedeira. Esse espectro

de proteínas T3 se difere entre as espécies da família *Chlamydiaceae*, assim como se diferem também na transdução de sinais necessárias para as vias de endocitose (Kern, Maass e Maass, 2009, Stone et al, 2012).

3.3. CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE E PATOLOGIAS RELACIONADAS

C. pneumoniae tem sido relacionada a uma gama de variadas patologias em número crescente. Esta bactéria está associada a infecções crônicas como também é observado em alguns casos de infecção por *Chlamydia trachomatis*, e por *Chlamydomphila psittaci*, esta última mais incomumente relatada no homem (Korhonen et al., 2011). Com relação à *C. pneumoniae*, os quadros mais comumente relatados se referem a infecções do trato respiratório como bronquites e sinusites agudas e infecções assintomáticas (Rizzo et al., 2011), pneumonias e asma (Wang et al., 2010). Além destas, aterosclerose e ataques cardíacos também têm sido relatados (Wang et al., 2010). Artrite reativa (ou artrite infecciosa) vem sendo relacionada a infecções presentes ou passadas por *C. trachomatis* e *C. pneumoniae* (Rizzo et al., 2011). Nos últimos 10 anos os estudos sobre *C. pneumoniae* se intensificaram e hoje existem relatos de correlação de infecções por esta bactéria e doenças neurológicas como esclerose múltipla, Alzheimer, meningoencefalite e distúrbios neurocomportamentais (Contini et al., 2009).

A infecção aguda e crônica por *C. pneumoniae* pode ser investigada pela pesquisa de IgG, IgA e IgM, por testes antígeno-específicos (ELISA), microimunofluorescência (MIF), imunofluorescência direta e aglutinação em látex (Agarwal, Gupta e Padmavati, 2012). Entretanto, a pesquisa de anticorpos requer algum tempo para que o organismo infectado gere uma resposta humoral específica, impossibilitando uma detecção mais rápida em alguns casos (Villegas, Sorlózano e Gutiérrez, 2010). A presença da bactéria pode ser investigada por cultivo de células ou PCR. Este último teste, que ainda é alvo de pesquisas, pode apresentar uma alta sensibilidade e especificidade, ainda que possa apresentar limitações relacionadas ao tipo de amostra e ao tratamento aplicado. A cultura celular tem uma sensibilidade limitada,

apresentando dificuldade para se conseguir o crescimento da bactéria, principalmente se a amostra for de tecido. Existem pesquisas (“Western blot”, “Dot blot”, MIF, imunoprecipitação e imunomicroscopia) sobre proteínas que têm se mostrado antigênicas, como as do complexo de membrana, que poderiam ser utilizadas para a detecção de bactérias da família *Chlamydiaceae*, porém seus resultados são variáveis com relação à frequência e ao padrão de reconhecimento de espécies. Como exemplo, as proteínas MOMP mostram alta especificidade, mas baixa imunogenicidade, e as proteínas OmcB mostram alta imunogenicidade mas baixa especificidade. Logo, faz-se necessário novas buscas por antígenos, para o desenvolvimento de novos ensaios de diagnóstico sorológicos (Villegas, Sorlózano e Gutiérrez, 2010).

3.3.1. *C. pneumoniae* e infecções respiratórias: uma preocupação global

Infecções no trato respiratório são comuns desde o início da vida e posteriormente podem refletir sobre o desenvolvimento de outras patologias. *C. pneumoniae*, por exemplo, é o patógeno reconhecidamente responsável por infecções assintomáticas e doenças respiratórias agudas, tanto em adultos, quanto em crianças, e sabe-se que a estimativa é de que 80% dos adultos possuem anticorpos anti-*C. pneumoniae*, indicando uma infecção em algum momento da vida (Hansbro et al., 2012). Além dela, podemos citar *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, vírus sincicial respiratório (SRV), rinovírus humano (HRV), dentre outros. Estes agentes podem ser a causa de patologias como pneumonia (adquirida na comunidade, pneumonia atípica), bronquiolite aguda e a asma crônica (Hansbro et al., 2012; Woolfrey, 2012; Zubairi et al., 2012; Marrie et al., 2012). A entrada desses patógenos no hospedeiro ocorre por microaspiração ou inalação direta de gotículas contendo o patógeno, passando pelas defesas do trato superior e se instalando imediatamente no trato inferior do sistema respiratório (Woolfrey, 2012).

O epitélio desta região do trato respiratório consiste em células polarizadas, ciliadas pseudo-estratificadas / colunares simples e células produtoras de muco, formando uma barreira funcional adequada.

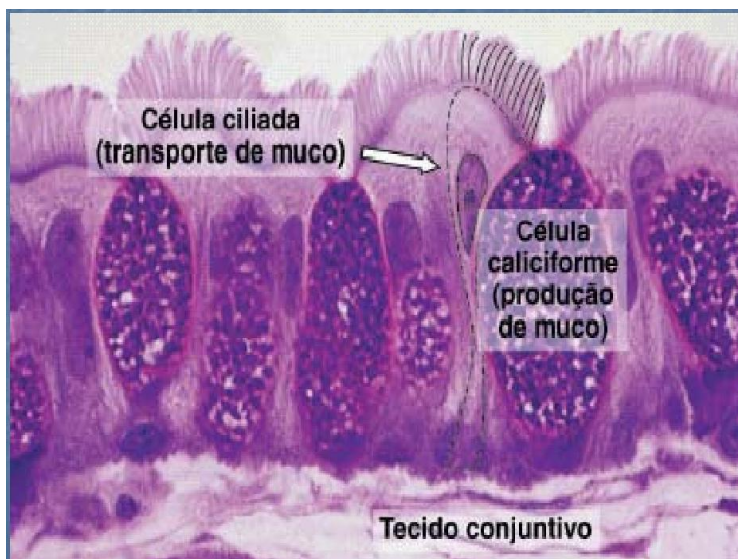


Figura 03. Células epiteliais do trato respiratório (<http://dc102.4shared.com/doc/VTOOOsjO/preview.html>).

Contribuindo para a defesa, nos alvéolos existem ainda macrófagos, os quais podem ser colonizados pelos corpúsculos elementares como citado anteriormente, um revestimento de pneumócitos escamosos tipo I e tipo II, sendo esses produtores de surfactantes (Tormakangas et al, 2010) e células apresentadoras de antígeno (APC), que atuam reconhecendo patógenos e apresentando antígenos para células T (Th1 e Th2). Infecções nesta região pelos patógenos já citados ou outros, podem levar a alterações no fenótipo de APC e alterações na sua superfície, induzindo respostas inflamatórias e de células T, promovendo a instalação de doenças alérgicas (Hansbro et al., 2012).

3.3.1.1. Pneumonias infecciosas e bronquiolites

A pneumonia é uma doença comum, podendo ser também potencialmente grave que, na maioria das vezes, advém de complicações de alguma condição ou outra infecção já em curso. A pneumonia é responsável por boa parte das internações nos

hospitais, levando até mesmo à morte (90% dos casos, em pessoas com mais de 65 anos) (Woolfrey, 2012). Podem ser classificadas em pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), pneumonia associada a cuidados da saúde (CAP), pneumonia hospitalar adquirida (HAP) e pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).

A bronquiolite é uma forma grave de infecção causada, principalmente, pelo vírus sincicial respiratório (VSR), que infecta, mais comumente, crianças de 1 a 2 anos, sendo *C. pneumoniae* muitas vezes associada a esse vírus em uma co-infecção (Pientong et al., 2011). A pneumonia e a bronquiolite são dois quadros graves nesta faixa etária, responsáveis, entre outros quadros pela diminuição da função pulmonar na infância. Além disso, fatores como a sensibilização alérgica, podem influenciar no desenvolvimento da asma (Guilbert e Denlinger, 2010).

3.3.1.2. Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias, caracterizada por uma resposta inadequada imune, por sensibilização das células de memória Th2, que posteriormente são ativadas levando à inflamação. Essa inflamação resulta em uma broncoconstrição, secreção de muco e inflamação das vias aéreas (Crother et al., 2011) causando chiado, falta de ar, aperto no peito e tosse. No mundo, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem com esta doença, sendo 10 milhões de crianças, apenas nos Estados Unidos. Chama-se asma parental aquela adquirida na infância, da qual se sugere ter base genética, pois estudos recentes têm apresentado e discutido, pequenas regiões gênicas relacionando a asma com hereditariedade (Martin et al., 2012).

Muitos estudos no mundo têm relacionado *C. pneumoniae* com essas doenças do trato respiratório. Choroszy-Krol e colaboradores (2010), na Polônia, analisaram a incidência deste micro-organismo em crianças e jovens com sintomas clínicos de problemas respiratórios, como tosse seca, coriza e tosse com secreção, chegando a um resultado que mostrou aproximadamente 50% de associação destes quadros com infecção por clamídia transmitida através de gotículas de ar. No mesmo país, Kowalewska-Pietrzak, Młynarski, Pankowska (2011) avaliaram a frequência de

infecção por *C. pneumoniae* em crianças internadas com tosse ou pneumonia prolongada, verificando a presença de anticorpos em 28,5% dos pacientes, uma porcentagem significativa.

No Egito, El Saved Zaki e Goda (2009) isolaram diferentes tipos de micro-organismos de amostras clínicas de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade. Encontraram 22% de infecção por *Streptococcus pneumoniae*, 18% por *Haemophilus influenzae*, 5% por *Mycoplasma pneumoniae*, 5% por *Legionella pneumophila*, 30% por *C. pneumoniae* e 30% por adenovírus, sendo que 30% apresentaram culturas mistas, ou seja, a associação de micro-organismos. No Paquistão, Zubairi e colaboradores (2012) também fizeram um estudo descritivo de patógenos em pacientes adultos com pneumonia adquirida na comunidade. Encontraram a presença de *M. pneumoniae* em 21,17% dos pacientes, *C. pneumoniae* em 15,12% e *Streptococcus pneumoniae* em 9,7%, comprovando a importância de *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* neste tipo de infecção. Na Tailândia, Pientong e colaboradores (2011) analisaram a presença de *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* em amostras de crianças com bronquiolite aguda, que é uma patologia originalmente viral, demonstrando a ocorrência de co-infecção. É interessante observar que os pesquisadores encontraram também *C. trachomatis*, que normalmente não infecta esse tipo de tecido.

Cosentini e colaboradores (2008), na Itália, analisaram a correlação entre infecções agudas bacterianas e a exacerbação aguda da asma brônquica. Observaram que de 58 pacientes asmáticos 22 apresentaram infecção aguda sendo que destas, 19 estavam associadas à infecção por *C. pneumoniae*, 2 por *M. pneumoniae* e a uma co-infecção pelos dois patógenos. Isso sugere um papel destes dois micro-organismos na exacerbação da asma. Awasthi, Yadav e Agarwal (2012), na Índia, analisaram a proporção de anticorpos anti-clamídia (anti-IgM) em crianças asmáticas, divididas em um grupo de pacientes com asma não controlada em exacerbação e outro grupo de pacientes com asma parcialmente controlada. Concluíram que um tratamento específico para *C. pneumoniae* deveria ser adotado para prevenir a exacerbação da asma, já que 25% dos pacientes dos dois grupos apresentaram anti-IgM contra esta bactéria. Uma vez que IgE anti-clamídial não é

tão bem avaliado como IgG e IgM, nos Estados Unidos em 2012, Hahn e colaboradores e Patel e colaboradores pesquisaram este anticorpo em pacientes asmáticos e em pacientes com doenças respiratórias crônicas, investigando em paralelo a presença de DNA do micro-organismo. O objetivo foi avaliar IgE como biomarcador para análises de infecção por *C. pneumoniae*. No estudo feito por Hahn e colaboradores foram analisados 66 pacientes asmáticos e o resultado mostrou 50% desses indivíduos positivos para IgE e destes, 24% apresentou DNA clamidial, suportando a possibilidade utilizar IgE como biomarcador, o que poderia facilitar e agilizar o processo de detecção da infecção. Nos estudos de Patel e colaboradores, foram analisados 197 pacientes com doenças respiratórias crônicas. Observou-se que 68% deles apresentaram DNA clamidial, e 54% IgE positivos. Foi verificado também um aumento nos valores de IgE até os 15 anos que diminuíram com o aumento da idade. Desses pacientes, os asmáticos apresentavam níveis significativamente mais altos de IgE do que os não asmáticos. Os pesquisadores concluíram que a clamídia poderia ser responsável pela exacerbação da asma ou de outras doenças alérgicas, uma vez que se observou um aumento deste anticorpo na infecção por esta bactéria.

Alguns autores e pesquisadores já estão sugerindo que *Streptococcus pneumoniae* uma bactéria Gram-positiva, pode ter efeitos benéficos à asma. Uma infecção inicial por esse micro-organismo a uma criança não necessariamente ativa todos os seus anticorpos contra o micro-organismo, estando com um nível baixo deles. Assim, uma infecção inicial, ou a imunização, com *S. pneumoniae*, pode aumentar a resposta imune a reações alérgicas moderadas, reduzindo a gravidade da asma. Uma infecção por *S. pneumoniae*, bactérias mortas ou suas vacinas humanas suprimem o fenótipo da asma em modelos de doenças alérgicas das vias aéreas, por uma indução no aumento de células T reguladoras que reduzem a proliferação de células Th2 e a liberação de citocinas responsáveis pela propagação da inflamação (Hansbro et al, 2012).

C. pneumoniae parece estar também relacionada ao risco aumentado de câncer de pulmão entre subgrupos específicos de jovens, homens, ex-fumantes e portadores de carcinomas de células escamosas ou carcinomas de pequenas células.

Entretanto, os autores, pesquisadores da China, ressaltam que esses subgrupos são limitados, e mais estudos precisam ser realizados na busca de maiores evidências. O mecanismo pelo qual a infecção crônica de *C. pneumoniae* pode aumentar o risco de câncer de pulmão também não está claro, porém tem-se considerado que o ato de fumar pode facilitar e acelerar o processo de invasão do micro-organismo no tecido, desencadeando um processo irregular de apoptose, de interações que podem ocorrer entre radicais superóxidos, interleucinas e o fator de necrose tumoral que são liberados pelo processo de infecção. Tudo isto pode favorecer e contribuir com danos ao DNA, resultando em carcinogênese (Zhan et al., 2011).

3.3.2. *C. pneumoniae* e doenças coronarianas: da aterosclerose ao infarto

A aterosclerose tem sido muito estudada como uma das causas mais comuns de infarto isquêmico, uma doença crônica grave e muito comum nos tempos de hoje. Com a urbanização das cidades e modificação da rotina das pessoas, tem-se visto um aumento dos fatores de risco para essa doença, como tabagismo, diabetes *mellitus* e hiperlipidemias, mas que sozinhas não explicam completamente o desenvolvimento da aterosclerose (Riahin e Habibinejad, 2012). A perda da permeabilidade do endotélio e extravazamento dos componentes bioquímicos levam a uma distribuição de lesões ateromatosas na parede arterial, juntamente com a ativação e recrutamento de células inflamatórias (Libby, Ridker e Hansson, 2011), sendo esse o ponto de investigação para a influência de *C. pneumoniae*. Ela induz a produção de citocinas, alterando o metabolismo dos lipídios, acumulando triglicérides e diminuindo o HDL. O lipopolissacarídeo presente na parede da bactéria liga-se ao HDL e ao LDL do soro humano tornando-o mais tóxico. Ele também é mais facilmente oxidável pelos radicais livres gerados pelos neutrófilos, que são ativados e induzidos pelas próprias citocinas produzidas, sendo essa produção um ponto chave na formação do ateroma (Agarwal, Gupta e Padmavati, 2012).

Entretanto, os resultados das pesquisas que associam *C. pneumoniae* e aterosclerose são ainda bem controversos. Zhao e colaboradores (2012), nos Estados Unidos, analisaram a relação entre a infecção por *C. pneumoniae* em células endoteliais e o fumo passivo na progressão de doenças cardiovasculares, obtendo resultados positivos. Os efeitos combinados foram maiores que os mesmos sozinhos, nos diferentes grupos analisados, comprovando que as interações dos fatores de risco para doenças cardiovasculares levam a uma mais rápida progressão da aterosclerose. Na Turquia foi feito um estudo com outros micro-organismos além de *C. pneumoniae*, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus* e *Epstein-Barr vírus*, verificando a presença de infecção pelos dois primeiros em maior quantidade, tanto em vasos ateroscleróticos quanto em não ateroscleróticos (Bayram et al., 2011). Já Mancini e colaboradores (2010), na Itália, avaliaram a presença de DNA e anticorpos IgA e IgG para clamídia em pacientes sintomáticos e assintomáticos com doença da artéria carótida, obtendo resultados positivos apenas nos sintomáticos. Na Índia, Bandaru e colaboradores (2012) estabeleceram uma associação significativa entre pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo e a presença de IgA e IgG para *C. pneumoniae*, sendo o grupo IgG positivo (infecção passada/remota) maior que o IgA positivo (infecção crônica persistente). O mesmo foi observado em pacientes apresentando angina e infarto do miocárdio (IAM) (Jha e Mittal, 2009; Haider et al., 2011).

Ao mesmo tempo, ainda na Índia, outro estudo analisando também pacientes com IAM não encontrou uma correlação significativa com a presença de anticorpos contra *C. pneumoniae*, porém os fatores de risco lipídicos se encontravam em nível elevado naqueles pacientes IgA e/ou IgG positivos, demonstrando uma associação indireta destes micro-organismos com doenças coronarianas arteriais (Agarwal, Gupta e Padmavati, 2012). A síndrome coronariana aguda (SCA) também foi avaliada no Irã por Riahin e Habibinejad (2012), não sendo encontrada uma associação direta, mas apenas o reforço sobre a sua atuação indireta como cofator aliado a outros fatores de risco para esse tipo de doença.

Estes e outros trabalhos investigam, além das causas das doenças ateroscleróticas, a possibilidade de um efeito favorável ao tratamento delas utilizando

antimicrobianos. Porém, alguns estudos já demonstraram que esse tipo de tratamento não leva a efeitos benéficos, em patologias agudas ou crônicas, levantando a hipótese de que clamídias têm um papel no desenvolvimento precoce da aterosclerose, mas antibióticos não alteram o seu progresso, caso a placa e a inflamação já estiverem estabelecidas (Fazio et al., 2009).

3.3.3. A artrite reativa infecciosa e *C. pneumoniae*

A artrite reativa é uma inflamação articular não purulenta que se dá por uma infecção, normalmente com um pouco de latência nas juntas distantes do local onde se deu esse processo. As bactérias envolvidas no desencadeamento da artrite são, em geral, Gram-negativas e patógenos intracelulares, como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* e espécies da família *Chlamydiaceae* spp. (Rizzo et al., 2012), sendo *C. trachomatis* e *C. pneumoniae*, os micro-organismos mais estudados investigando uma associado com este quadro. Alguns trabalhos já estabeleceram *C. trachomatis* como um patógeno importante (Rihl et al., 2010), não se sabendo exatamente ainda se *C. pneumoniae* pode desencadear artrite inflamatória ou crônica (Rizzo et al., 2012). A artrite reativa causada por clamídia é caracterizada principalmente por oligoartrite ou dactilite dos membros inferiores, além de entesite, conjuntivite, e alterações de pele como ceratodermia ou balanite, sendo essas últimas patologias extra articulares (Rihl et al., 2010). Inicialmente, achava-se que a artrite reativa era uma artrite estéril que ocorria após uma exposição do homem à clamídia instalada nos locais originais de infecção, mas estudos comprovaram que a artrite se dá após respostas imunopatogênicas à presença do micro-organismo no local da artrite, no líquido sinovial. A clamídia tem essa capacidade de sair do seu local de infecção inicial e se estabelecer em outros locais, após uma infecção aguda. Uma hipótese recente dessa capacidade de infecção da clamídia na artrite afirma que, no líquido sinovial, ela assume um estado anormal de persistência, do qual blocos de genes impedem que ela conclua seu ciclo vital de desenvolvimento, e exiba fatores morfológicos e de transcrição, detectáveis por técnicas de cultura tradicionais. Um grupo de proteínas que atuam nesse processo são as proteínas de choque térmico (HSP), prevenindo a desnaturação de proteínas em ataques letais e

regulando negativamente a expressão de genes no processo de divisão celular. Esse estado persistente é detectável por microscopia eletrônica e reação em cadeia de polimerase (Carter e Inman, 2011).

Existem estudos relacionando *C. pneumoniae* com artrite reativa realizados nas últimas décadas como os conduzidos por Hannu, Puolakkainen e Leirisalo-Repo (1999) na Finlândia e Braun e colaboradores (1994) na Alemanha. Ardeniz e colaboradores (2005), na Turquia, e Cascina e colaboradores (2002), na Itália que descreveram quadros infecciosos por *C. pneumoniae* em diferentes grupos de pacientes. O primeiro trabalho estudou um paciente que apresentava imunodeficiência variável comum e artrite, do qual foram analisados amostras de fluidos sinoviais, coletada amostra da nasofaringe com *swab* e de escarro para a realização da cultura. O paciente apresentava infecções recorrentes no trato respiratório seguido de artrite. O segundo trabalho estudou outro paciente com pneumonia adquirida na comunidade (PAC) que posteriormente adquiriu artrite reativa e vasculite cutânea. A detecção se deu por sorologia e PCR, encontrando-se uma relação positiva entre as duas patologias e o micro-organismo. Também na Itália, Contini e colaboradores (2011) avaliaram as implicações de *C. pneumoniae* com artrite reativa, além de outros tipos de patologias, como artrite psoriática, oligoartrite diferenciada (UOA), espondilite anquilosante (EA) e síndrome S.A.P.H.O. Foram realizadas técnicas de PCR e RT-PCR no líquido sinovial e em células mononucleares de sangue periférico (PBMC). Dos 28 pacientes com artrite, cinco apresentaram resultados positivos para a presença de DNA, tanto no líquido sinovial quanto nas células mononucleadas. Os resultados foram pouco significativos, porém decisivos para a confirmação do uso das técnicas diagnósticas.

Outro caso de artrite reativa por infecção por clamídia também foi descrito por Rizzo e colaboradores (2011), utilizando análise de DNA e identificação de anticorpos IgG e IgM. Um tratamento com a combinação de dois tipos de antibióticos, um deles por 3 meses e o outro por 2 meses depois de um intervalo, levou à regressão dos sintomas e a recuperação total dos movimentos articulares. Esse intervalo foi necessário para induzir as formas persistentes a seus ciclos de desenvolvimento ativo (Rizzo et al., 2011). Já nos Estados Unidos, foram analisados 3 tipos de

antibióticos em um tratamento de 6 meses de pacientes com artrite reativa induzida por *C. pneumoniae*. Dos 27 pacientes que receberam a combinação de antibióticos, 17 alcançaram o ponto final, com 20% de melhora e seis deles com completa remissão da doença, comparando-se com placebo (Carter et al., 2011).

Também já foi considerada a ação da clamídia na artrite idiopática infantil (AIA), ou artrite crônica juvenil, que é um grupo de doenças do tipo artrites, inflamações que causadas por ação de componentes do sistema imunológico na membrana sinovial de articulações, que ocorrem em menores de 16 anos (Chang, 2010). Ela pode ser relacionada ao estresse e trauma, porém períodos de infecção e pós-infecção por parvovírus B19, rubéola, papeira, vírus da hepatite B (HBV), *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* (Aslan et al., 2009) também têm sido relacionados. Altun e colaboradores (2004) e Aslan e colaboradores (2009), na Turquia, analisaram crianças com artrite idiopática, ambos em diferentes grupos. O primeiro trabalho analisou níveis de anticorpos contra *C. pneumoniae* (IgG, IgM e IgA) no sangue de 60 pacientes, e a presença de DNA de clamídia por PCR em amostras de fluidos sinoviais. Os resultados mostraram infecção anterior por *C. pneumoniae* em 48,3% dos pacientes com AIA e 62,8% em pacientes saudáveis (controle), e não foi detectada a presença de DNA de clamídia em nenhuma das amostras sinoviais. No segundo trabalho, amostras clínicas e o soro de 47 crianças divididas em grupos foram analisados, chegando ao resultado de 43,47% de pacientes positivos para infecção, *M. pneumoniae* em 12,76% desses pacientes e *C. jejuni* em 4,25%, com a ausência de *C. pneumoniae*. Outros estudos é ainda necessário, para se confirmar estes resultados indiretos, mas até então a artrite idiopática juvenil tem sido implicada na uma etiologia multifatorial dos quadros (Altun et al., 2004).

3.3.4. *C. pneumoniae* e doenças neurológicas: Alzheimer, esclerose múltipla e meningoencefalite

A doença de Alzheimer (DA) é uma desordem degenerativa irreversível, lenta e progressiva, no qual ocorre um declínio cognitivo marcado por perda de memória acompanhada de mudanças comportamentais e de personalidade (Shima,

Kuhlenbaumer e Rupp, 2010). É uma das causas mais comuns de demência nos Estados Unidos e seu índice vem dobrando após os 65 anos, na população. Com o aumento da expectativa de vida, estima-se que o número de pessoas afetadas por essa patologia irá aumentar em 50% até 2030, e quase triplicar por volta de 2050 (Tarawneh e Holtzman, 2012). Ela pode ser classificada de acordo com o seu início e sua base genética: doença de Alzheimer familiar de início precoce, que se inicia em pacientes com menos de 60 anos até 65 anos, está associada a mutações na proteína precursora da amiloide e da presenilina. Já a DA de início tardio, ocorre geralmente em pacientes com mais de 65 anos e está associada a um alelo específico de uma apolipoproteína como um importante fator de risco. A apolipoproteína influencia muitos mecanismos patológicos, sendo um deles a ligação a um peptídeo amiloide e o aumento na sua deposição no cérebro (Shima, Kuhlenbaumer e Rupp, 2010). Outras causas que são indicadas para causar a doença de Alzheimer são os processos inflamatórios, estresse oxidativo, resistência e/ou deficiência à insulina, complicações cerebrovasculares e disfunções neurovasculares e mitocondriais; e são esses processos inflamatórios que podem estar relacionados à infecção por *C. pneumoniae*. Uma vez infectada pelo micro-organismo, a célula tende a se empobrecer e perder suas funções normais, virando um reservatório de patógeno que, ao atingir seu limite, lisa seu hospedeiro infectando as células vizinhas. Já o sistema imunitário do organismo responde à infecção liberando citocinas, que participam desse processo inflamatório (Stallings, 2008). A forma de entrada de *C. pneumoniae* no cérebro é descrita por Shima, Kuhlenbaumer e Rupp (2010), se dando pela infecção de monócitos do sangue periférico pelos corpúsculos elementares, e esses, ao transmigrarem para a barreira sanguínea cerebral, se diferenciam em micróglia, as células fagocitárias primárias do cérebro. Uma outra forma de entrada seria através do sistema olfativo, após infecção com aerossol na parte superior do trato respiratório. A atuação de *C. pneumoniae* na doença de Alzheimer ainda é desconhecida, mas se tem algumas hipóteses de mecanismo de ação. A disfunção endotelial causada pelo micro-organismo tem sido associada com o desenvolvimento de DA, sem a necessidade do mesmo atravessar a barreira sanguínea. *C. pneumoniae* também pode contribuir com a ativação da micróglia que, quando ativada, secreta citocinas pró-inflamatórias,

que são neurotóxicas e podem iniciar a cascata amiloide (Shima, Kuhlenbaumer e Rupp, 2010).

Alguns estudos têm relacionado *C. pneumoniae* com a doença de Alzheimer. Nos Estados Unidos, Dreses-Werringloer e colaboradores fizeram dois estudos envolvendo a clamídia. O primeiro, em 2006, investigou o fenótipo de crescimento desse micro-organismo nas células cerebrais hospedeiras, astrocitomas e microgliomas. Os resultados mostraram que a bactéria possui um fenótipo ativado de crescimento, e não um estável, indicando uma passagem normal pelo ciclo de desenvolvimento, e provável lise da célula do hospedeiro ao final do ciclo. O outro trabalho, em 2008, mostrou o isolamento e descrição de culturas de *C. pneumoniae* retiradas de tecido cerebral de pacientes no início tardio da doença de Alzheimer. O material genético da bactéria foi identificado por ensaio de PCR, e evidenciou a presença deste micro-organismo no cérebro dos pacientes. Foi realizado também o sequenciamento dos genes Omp1 dos isolados, revelando populações de clamídias diferentes. A análise de algumas sequências gênicas destas populações isoladas, indicou que elas estão mais estritamente relacionadas com linhagens respiratórias, do que as linhagens vasculares e ateromatosas.

Também nos Estados Unidos, foi avaliada a capacidade de *C. pneumoniae* de inibir a apoptose celular. Em um dos trabalhos, células de neuroblastoma foram infectadas com linhagens de clamídia e tratadas com estaurosporina, um potente inibidor de quinases e indutor de apoptose. Após 10 dias, foi observado que as células infectadas eram resistentes a apoptose, sugerindo que *C. pneumoniae* pode sustentar uma infecção crônica em células neuronais, contribuindo para a inflamação crônica (Appelt et al., 2008). Em outro trabalho, houve a infecção de células neuronais com clamídias e após intervalos de tempo, analisou-se a presença de marcadores genéticos específicos para autofagia e apoptose, por matrizes de PCR em tempo real. O resultado foi a observação de alguns genes principais da apoptose sendo reprimidos, comprovando que ocorre uma modulação de genes de autofagia e apoptose em células neuronais após alguns dias de infecção a *C. pneumoniae* (Kohler et al., 2012). Também foi investigado a resposta imune a antígenos de *C. pneumoniae*, em meio intracelular de neurônios, neuroglias, células

endoteliais, células peri-endoteliais e extracelularmente, nos córtices cerebrais afetados pela doença de Alzheimer. Foi observada a presença de anticorpos direcionados a diferentes moléculas, observados também em regiões de deposição de amiloide, implicando uma associação de *C. pneumoniae* com a patogênese da doença de Alzheimer, porém necessitando ainda de estudos mais aprofundados, o que não ocorreu desde então (Hammond et al., 2010).

C. pneumoniae também é associada à esclerose múltipla e meningoencefalite (Contini et al., 2009). A esclerose múltipla é uma doença autoimune contra antígenos neurais, e afeta aproximadamente um milhão de pessoas em todo o mundo, na idade adulta. Seu impacto socioeconômico provavelmente seja maior que aqueles causados pela doença de Alzheimer e derrames existindo um grande número de observações clínicas e epidemiológicas que apontam para o envolvimento de um processo infeccioso (Pawate e Sriram, 2010). Alguns estudos foram realizados, porém com resultados controversos, como um na Austrália, no qual foi feita a análise da presença de imuno-complexos específicos para *C. pneumoniae* em pacientes com esclerose múltipla. Os resultados mostraram sua presença em 24% dos pacientes avaliados, indicando que a infecção sistêmica é mais frequente nestes pacientes do que na população saudável e ocorrendo precocemente no curso da doença (Parratt et al., 2008). No Irã, pesquisadores avaliaram títulos de IgG e IgM para *C. pneumoniae* em pacientes com esclerose múltipla, não encontrando nenhuma associação entre os dois (Aghaei et al., 2011). Na Itália, também não foi encontrado nenhuma associação entre a infecção por clamídia e o risco de esclerose múltipla, seja por técnicas de isolamento no tecido cerebral, ou por exames de PCR no líquido e nem por detecção de anticorpos IgG na região intratecal (Fainardi et al., 2008). Mas em um subgrupo de pacientes com essa doença houve uma associação de IgG anti-clamídia com alta afinidade na região intratecal, além dos micro-organismos terem sido reconhecidos por imunohistoquímica no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano (Fainardi et al., 2008). Em modelos animais também foi visto que a clamídia era capaz de induzir a esclerose múltipla. Os dados encontrados, entretanto, não dão suporte à afirmação de que *C. pneumoniae* é um patógeno associado a esta doença, mas pode induzir

uma infecção cerebral crônica persistente, agindo como um cofator no desenvolvimento dela (Fainardi et al., 2008).

Em Portugal, foi relatado por Xavier e colaboradores (2005), um caso de meningoencefalite aguda associado à infecção *C. pneumoniae*, cuja presença foi detectada pela investigação de IgM em fluido inflamatório cérebro-espinhal. O paciente apresentou psicose aguda intercalado com momentos de lucidez, além de febre alta.

3.4. INFECÇÕES POR *C. PNEUMONIAE* NA AMÉRICA DO SUL

Em alguns países da América do Sul, foram realizados estudos investigando uma relação entre as infecções por *C. pneumoniae* e os diferentes quadros clínicos. Isturiz, Luna e Ramirez (2011) revisaram relatos de casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) no Brasil, Argentina, México, Uruguai e Chile, entre 1970 e 2008, descrevendo a etiologia, incidência, hospitalização, morbidade e mortalidade, resistência a antibióticos, custos associados ao tratamento e um potencial benefício de uma vacinação. Baseados em dados da CAPO (“Community-Acquired Pneumonia Organization”), a frequência de patógenos relacionados com a PAC na América Latina foi de 35% por *S. pneumoniae* e 17% por *S. aureus*. Um estudo do SIREVA II (Sistema Regional de Vacinas II) entre 2000 e 2005 apontou a presença de *Haemophilus influenzae* em 23,2% dos casos de pneumonia em adultos e, como patógenos atípicos, *Mycoplasma pneumoniae* (13%), *C. pneumoniae* (6%) e *Legionella pneumophila* (3%). Além de bactérias encontraram associação com infecções por vírus (26%), como os vírus Parainfluenza e Influenza e o Adenovírus. Em outro estudo multicêntrico, envolvendo Brasil, México, Chile, Argentina e Uruguai, 40% das culturas foram positivas para *S. pneumoniae*, 16% dos pacientes foram positivos para *M. pneumoniae* e 8,6% de organismos mistos (Isturiz, Luna e Ramirez, 2011).

Da década de 80 até 2007 no Chile, foram realizados estudos cujos resultados sugerem uma associação de *C. pneumoniae* com quadros de pneumonia (Tagle e colaboradores, 2000; Lobos e colaboradores, 1998; Jiménez e Calvo, 2005;

Riquelme e colaboradores, 2006 e Díaz e colaboradores, 2007). Em 1999, Martinez e colaboradores investigaram a presença de anticorpos direcionados a moléculas de *C. pneumoniae* em indivíduos assintomáticos, encontrando um resultado de 60%, sem distinção de sexo. Estes estudos sugeriram uma alta prevalência da bactéria, que foram assim associados aos sintomas clínicos compatíveis com o quadro de pneumonia, observado nos pacientes. Além disso, Parada e Hauffmann (2000) apresentaram dados apontando uma relação entre a presença desse micro-organismo e a síndrome coronariana aguda.

Na Argentina, são poucos os trabalhos recentes sobre *C. pneumoniae*, sendo a maioria deles de duas décadas atrás, buscando uma relação desta bactéria com pneumonia adquirida na comunidade. Exemplos são Caberlotto e colaboradores (2003), Luna e colaboradores (2000) e Carballal e colaboradores (2001), que avaliaram pacientes adultos e crianças hospitalizadas em centro de cuidado primário, e Black e colaboradores (2001), que avaliaram o efeito de antibiótico no tratamento da asma infecciosa. A associação com doenças coronarianas agudas também ocorreu em alguns trabalhos, como Gurfinkel (1998), Gurfinkel e Bozovich (1999), Altman e colaboradores (1999), Maturri e colaboradores (2000), relacionando o micro-organismo com aterosclerose, Gurfinkel e colaboradores (1999), Gurfinkel (2000), O'Connor e colaboradores (2003) e Cuffini e colaboradores (2006), associando a doença com antimicrobianos, e Gurfinkel e colaboradores (1997) relacionando *C. pneumoniae* com angina.

3.5. AS PESQUISAS SOBRE *C. PNEUMONIAE* NO BRASIL

No Brasil, algumas pesquisas têm investigado a associação entre as infecções por *C. pneumoniae* e os diferentes quadros clínicos como asma, pneumonia adquirida na comunidade, acidente vascular cerebral, síndrome metabólica e aterosclerose.

Em São Paulo, foi investigada a presença de *C. pneumoniae* (CP) e *M. pneumoniae* (MP) em estenoses de valvas aórticas, que é um processo de degeneração aórtica similar à aterosclerose das artérias coronárias. As valvas frequentemente exibem alterações inflamatórias com infiltração de macrófagos e linfócitos T ao redor dos

nódulos de calcificação, sendo *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* apontadas pelo estudo como uma das causadoras dessa inflamação. Foram utilizados métodos imunohistoquímicos para a identificação de antígenos de CP, identificação de DNA de MP e microscopia eletrônica para diferenciação dos dois agentes. A associação de infecções por CP foi significativamente maior nos pacientes com estenose e aterosclerose do que em indivíduos normais, bem como nas regiões de fibrose e calcificação (Higuchi-dos-Santos et al., 2005).

Em 2006, foi realizado um estudo investigando a ação de bactérias anaeróbias do grupo das arqueas como favorecedores da sobrevivência de aeróbios, como as clamídias e micoplasmas. As arqueas são capazes de produzir poderosas enzimas antioxidantes, que permitem a detoxificação de radicais livres. Foi realizado a semiquantificação das arqueas micro-organismos por meio de microscopia ótica e eletrônica, e algumas amostras da lesão primária do processo aterosclerótico foram submetidas à técnica de PCR com iniciadores de arqueas. Todas as amostras analisadas mostraram estruturas compatíveis com clamídia e micoplasma, e uma correlação positiva com os tecidos modificados lesionados, demonstrando a possibilidade desse grupo incomum na patologia da aterosclerose humana ter um papel fundamental no processo da infecção por clamídia (Higuchi et al., 2006). Já em 2007 foi testada a associação entre *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* em pacientes com síndromes coronarianas, pela dosagem de IgG e IgM por imunofluorescência indireta. Os resultados mostraram níveis de anticorpos anti-clamídia mais altos em pacientes com síndromes agudas, do que naqueles com síndromes coronarianas crônicas e no grupo controle (Maia et al., 2007).

Outro estudo também em São Paulo, em 2009, relacionou *C. pneumoniae* e *M. pneumoniae* com a aterosclerose, inoculando-os em ratos, alimentados por uma dieta rica em colesterol. Foram analisados a porcentagem de obstrução e o grau da inflamação. Os resultados mostraram características distintas. Enquanto CP agravou a obstrução pela placa ateromatosa, a inoculação dos dois, CP e MP juntas agravaram o processo inflamatório (Damy et al., 2009). A análise da relação de clamídia com acidente vascular cerebral (AVC) aterotrombótico não foi positiva em um estudo realizado em São Paulo. Dos 150 pacientes analisados, apenas em um

foi detectada a presença de *C. pneumoniae*, pelo método de PCR (Gagliardi e Caiaffa-Filho, 2009). Uma associação entre infecções por CP, MP ou arqueas com as formas clínicas da Doença de Chagas foi também avaliada com diferentes resultados entre os micro-organismos. Os níveis de DNA dos microorganismos mais baixos foram encontrados em amostras chagásicas do que em amostras com patologias não-determinadas, e a presença dos três micro-organismos por microscopia eletrônica. A hipótese é que a presença dos micro-organismos nesse tipo de condição clínica possa estar envolvida com a ativação do complemento podendo ter algum efeito na evolução da doença de Chagas (Higuchi et al., 2009).

Uma relação entre os processos inflamatórios e infecciosos causados por clamídia também foram abordados no Brasil. Foram analisados pacientes com doença coronariana isquêmica aguda (DCIA) e com periodontite crônica (PC), grave e leve. Realizou-se PCR para a investigação de *C. pneumoniae*, *E. coli* e outras bactérias periodontais, em amostras da artéria mamária e da artéria coronariana de pacientes com periodontite crônica, além de anamnese e exames laboratoriais e periodontais. O material genético de *C. pneumoniae* foi encontrado em 35,3% das amostras de artérias mamárias e 29,4% das amostras de artérias coronarianas, e o restante das amostras continham os patógenos periodontais, juntos ou não. Com isso, levantou-se a hipótese de que micro-organismos, entre eles a clamídia, relacionados a estas infecções localizadas podem atingir a corrente sanguínea e se alojar nas placas ateromatosas existentes em vasos e artérias, formadas por processos inflamatórios diversos e o perfil lipídico do sangue (Oliveira et al., 2010).

Ainda no campo de eventos cardiovasculares, no Rio Grande do Sul avaliou-se a presença de anticorpos contra *C. pneumoniae* e marcadores inflamatórios em pacientes com síndrome metabólica, apresentando eventos cardiovasculares ou não. Para o primeiro grupo, ocorreram níveis elevados de IgA contra clamídia e dos marcadores interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α). Já no segundo grupo ocorreram níveis mais elevados de IgG. Apesar disso, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de anticorpos IgA e IgG anti-clamídia entre os pacientes com síndrome metabólica, com ou sem eventos

cardiovasculares, não demonstrando ser um marcador de risco para esses eventos (Franco et al., 2011).

Já dentre as doenças do trato respiratório, houve apenas um estudo clínico até o momento relacionando *C. pneumoniae* com pneumonia adquirida na comunidade, realizado no Rio Grande do Sul, em 2007. Foi feita a análise dos níveis séricos de anticorpos IgG e IgM anti-clamídia em 59 pacientes diagnosticados com pneumonia adquirida na comunidade hospitalizados, e desses, 63,8% apresentaram anticorpos, com os níveis de IgG se sobressaindo aos níveis de IgM em 48,2%. Dentro desse grupo de soropositivos, 39,6% deles já passaram por infecção anterior. Desses 59 pacientes, também foi observado que 61% deles tinham doenças crônicas subjacentes e 61% eram fumantes (Chedid et al., 2007). Em São Paulo, pesquisadores analisaram o perfil clínico, epidemiológico e etiológico de pneumonias em pacientes internados, a partir de exames clínicos e laboratoriais como hemocultura, cultura de escarro, e sorologia para *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e *L. pneumophila*, dentre outros como *Legionella* spp. e *Streptococcus pneumoniae*. O estudo resultou em 34,4% de infecção por esse último agente, *S. pneumoniae*, e 8,2% por *C. pneumoniae*, contribuindo para haver uma reflexão sobre o contexto epidemiológico e sobre o atendimento da doença na região (Donalísio, Arca e Madureira, 2011).

Além desses estudos sobre a associação de *C. pneumoniae* e patologias comuns no Brasil, houve dois trabalhos, um em 2009 e outro em 2010 descrevendo a distribuição das infecções por *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* e por *Treponema pallidum* em grupos de populações no estado do Pará. Ocorreu um estudo de prevalência do tipo observacional, transversal, detectando anticorpos para clamídia do tipo IgG e IgM, pelos métodos de ELISA e a diferenciação de *Chlamydia pneumoniae* e *Chlamydia trachomatis* por microimunofluorescência (MIF). As amostras foram coletadas de indivíduos portadores do HIV atendidos em uma unidade de referência para doenças infecciosas na cidade de Belém. Do total de amostras, 64,2% foram positivas no teste de ELISA para *Chlamydiaceae*, sendo a maioria de homens, e 51,6% delas IgG. Anticorpos IgM foram encontradas em 4% das amostras, e o restante, 8,6% foram positivas para os dois anticorpos. Houve

100% de positividade por MIF para *C. trachomatis* sendo 26,5% delas positivas apenas para esse patógeno. Já os anticorpos para *C. pneumoniae* não foram detectados em nenhuma das amostras, possivelmente presentes naquelas positivas e mais específicas para *C. trachomatis* (Almeida, 2009).

Outro estudo, de prevalência do tipo descritivo transversal, utilizou dos mesmos métodos do estudo anterior, e buscou a detecção de anticorpos para *Chlamydiaceae* do tipo IgG e IgM, pelos métodos de ELISA e posterior diferenciação entre *C. pneumoniae* e *C. trachomatis* por microimunofluorescência (MIF). As amostras de soros foram coletadas de índios, aparentemente saudáveis, em aldeias existentes em um território do Pará. Os testes de ELISA foram positivos para anticorpos IgG em 26,7% das amostras, sendo a maioria delas de mulheres, porém não houve positividade para anticorpos IgM. Já a reatividade dos sorotipos específicos para cada espécie por MIF foi de 100% de prevalência de anticorpos para *C. trachomatis* e 61,1% de anticorpos para *C. pneumoniae* nos soros positivos pelo teste de ELISA (Ferreira, 2010). Os estudos permitiram observar e avaliar a prevalência de infecções, bem como discutir a sua introdução por meio de novas práticas culturais, afetando assim a saúde dos indivíduos.

4. CONCLUSÃO

As doenças crônicas sempre foram consideradas importantes, de um ponto de vista social e de saúde pública, principalmente considerando o fator envelhecimento da população. E aliadas a infecções, elas podem piorar o quadro de saúde do paciente, exigindo maiores cuidados, o uso de medicamentos e leitos de internação em hospitais.

A pesquisa sobre a prevalência das infecções por *C. pneumoniae* se dá nesse sentido, de verificar o seu real papel nas doenças às quais pode estar relacionada, permitindo ações que busquem evitar um sofrimento maior para o paciente pelo agravamento do seu quadro e até mesmo a prevenção. Os resultados dos trabalhos obtidos no Brasil e outros países nos últimos anos mostraram que esse micro-organismo encontra-se significativamente presente na população, em associação ou

não com outros micro-organismos, em quadros crônicos e sintomáticos, como na asma, aterosclerose e Alzheimer, sugerindo uma interação e/ou influência, direta ou indireta, aos fatores de risco. Porém, outros estudos não encontraram diferenças na presença de *C. pneumoniae* ou de anticorpos contra o micro-organismo em pacientes com pneumonia e, mesmo, em pessoas saudáveis, demonstrando que muitas pessoas carregam consigo esse micro-organismo sem apresentar sintomas. Entretanto permanecem como reservatórios podendo ser potenciais transmissores.

É interessante chamar a atenção para questões a serem ainda abordadas como: *Chlamydomphila pneumoniae* poderia ser somente um fator complementar para o processo inflamatório nessas patologias? Existe algum fator genético ou fisiológico que possa influenciar seu desenvolvimento?

É evidente, assim, que mais estudos se fazem necessários para se conhecer o real papel da interação de *C. pneumoniae* com o hospedeiro humano, bem como a padronização de técnicas para a sua pesquisa visando uma boa comparação de resultados com vistas a estudos epidemiológicos mais amplos.

5. REFERÊNCIAS

- ABDELRAHMAN, Y.M. e BELLAND, R.J. The chlamydial developmental cycle. **FEMS Microbiol Rev**, Memphis, v. 29, n. 5, p. 949-59, Nov. 2005.
- AGARWAL, H., GUPTA, U. e PADMAVATI, S. Chronic infections e coronary artery disease with special reference to *Chlamydia pneumoniae*. **Indian Journal of Medical Research**, Nova Deli, v. 135, n. 2, p. 228, Fev. 2012.
- AGHAEI, M. et al. *Chlamydia pneumoniae* seropositivity in Iranian patients with multiple sclerosis: a pilot study. **Neurol Neurochir Pol**, Tehran, v. 45, n. 2, p. 128-31, Abr. 2011.
- ALMEIDA, N. C. C. **Soroepidemiologia de *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* e *Treponema pallidum* em portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), no estado do Pará.** 2009. 169 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de agentes infecciosos e parasitários)- Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2009.
- ALTMAN, R. et al. Lack of association between prior infection with *Chlamydia pneumoniae* and acute or chronic coronary artery disease. **Clin Cardiol**, Buenos Aires, v. 22, n. 2, p. 85-90, Fev. 1999.
- ALTUN, S. et al. Is there any relationship between *Chlamydia pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? **J Med Microbiol**, Istanbul, v. 53, n. 8, p. 787-90, Ago. 2004.
- APPELT, D.M. et al. Inhibition of apoptosis in neuronal cells infected with *Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*. **BMC Neurosci**, Philadelphia, v. 9, n. 13, Jan. 2008. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2202/9/13>>. Acesso em: 19 Agosto 2012.
- ARDENIZ, O. et al. *Chlamydia pneumoniae* arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. **Ann Allergy Asthma Immunol**, Izmir, v. 94, n. 4, p. 504-8, Abr. 2005.

ASLAN, M. et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? **Rheumatol Int**, Istanbul, v. 31, n. 2, p. 215-20, Fev. 2011.

AWASTHI, S., YADAV, K.K., AGARWAL, J. *Chlamydia Pneumoniae* infection associated with uncontrolled asthma: a hospital based cross sectional study. **Indian J Pediatr**, Lucknow, v. 79, n. 10, Jun. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12098-012-0809-6#page-1>>. Acesso em; 14 Julho 2012.

BANDARU, V.C. et al. Outcome of *Chlamydia pneumoniae* associated acute ischemic stroke in elderly patients: a case-control study. **Clin Neurol Neurosurg**, Hyderabad, v. 114, n. 2, p. 120-3, Fev. 2012.

BAUD, D., REGAN, L., GREUB, G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. **Curr Opin Infect Dis**, Lausanne, v. 21, n. 1, p. 70-6, Fev. 2008.

BAYRAM, A. et al. Demonstration of *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, and *Epstein-Barr virus* in atherosclerotic coronary arteries, nonrheumatic calcific aortic and rheumatic stenotic mitral valves by polymerase chain reaction. **Anadolu Kardiyol Derg**, Gaziantep, v. 11, n. 3, p. 237-43, Abr, 2011.

BETTS-HAMPIKIAN, H.J. e FIELDS, K.A. Disulfide bonding within components of the Chlamydia type III secretion apparatus correlates with development. **J Bacteriol**, Miami, v. 193, n. 24, p. 6950-9, Dez. 2011.

BLACK, P.N. et al. Serological evidence of infection with *Chlamydia pneumoniae* is related to the severity of asthma. **Eur Respir J**, Auckland, v. 15, n. 2, p. 254-9, Fev. 2000.

BRAUN, J. et al. *Chlamydia pneumoniae*: a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. **Ann Rheum Dis**, Berlin, v. 53, n. 2, p. 100-5, Fev. 1994.

BROOKS, Geo; BUTEL, Janet; MORSE, Stephen. **Microbiologia médica de Jawetz, Melnick e Adelberg**. 24. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2009. 817 p.

BUSH, R.M. e EVERETT, K.D. Molecular evolution of the *Chlamydiaceae*. **Int J Syst Evol Microbiol**, Irvine, v.51, n. 1, p. 203-20, Jan. 2001.

CABERLOTTO, O.J. et al. Community-acquired pneumonia in patients in 2 hospital populations. **Medicina (B Aires)**, Buenos Aires, v. 63, n. 1, p. 1-8, Fev, 2003.

CARBALLAL, G. et al. Multicentered study of viral acute lower respiratory infections in children from four cities of Argentina, 1993-1994. **J Med Virol**, Buenos Aires, v. 64, n. 2, p. 167-74, Jun. 2011.

CARTER, J.D. et al. Combination antibiotics for the treatment of *Chlamydia*-induced reactive arthritis: is a cure in sight? **Int J Clin Rheumatol**, Tampa, v. 6, n. 3, p. 333-345, Jun. 2011.

CARTER, J.D. e INMAN, R.D. *Chlamydia*-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? **Best Pract Res Clin Rheumatol**, Tampa, v. 25, n. 3, p. 359-74, Jun. 2011.

CASCINA, A. et al. Cutaneous vasculitis and reactive arthritis following respiratory infection due to *Chlamydia pneumoniae*: report of a case. **Clin Exp Rheumatol**, Pavia, v. 20, n. 6, p. 845-7, Dez. 2002.

CHANG, H. J. Juvenile Idiopathic Arthritis. Jama Patient page, **JAMA**, April 7, 2010 v. 303, n. 13, 7 Abr. 2010. (The Journal of the American Medical Association). de la Monte, S.M. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, Providence, v. 9, n. 1, p. 35-66, Jan. 2012.

CHEDID, M.B. et al. Community-acquired pneumonia by *Chlamydophila pneumoniae*: a clinical and incidence study in Brazil. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Porto Alegre, v. 11, n. 1, p. 75-82, Jan. 2007.

CHOROSZY-KROL, I. et al. Respiratory infection caused by *Chlamydophila pneumoniae* in children and adolescents in the Lower Silesia Region of Poland. **Eur J Med Res**, Wroclaw, v. 15, n. 2, p. 112-42, Nov. 2010.

CIRCELLA, E. et al. *Chlamydia psittaci* infection in canaries heavily infested by *Dermanyssus gallinae*. **Exp Appl Acarol**, Bari, v. 55, n. 4, p. 329-38, Jul. 2011.

COLLINGRO, A. et al. Unity in variety - the pan-genome of the *Chlamydiae*. **Mol Biol Evol**, Vienna, v. 28, n. 12, p. 3253-70, Dez. 2011.

COLLINGRO, A. et al. Recovery of an environmental *Chlamydia* strain from activated sludge by co-cultivation with *Acanthamoeba* sp. **Microbiology**, Vienna, v. 151, n. 1, p. 301-9, Jan. 2005.

CONTINI, C. et al. Detection of *Chlamydophila pneumoniae* in patients with arthritis: significance and diagnostic value. **Rheumatol Int**, Ferrara, v. 31, n. 10, p. 1307-13, Out. 2011.

CONTINI, C. et al. *Chlamydophila pneumoniae* Infection and Its Role in Neurological Disorders. **Interdiscip Perspect Infect Dis**, Ferrrara, v. 2010, n. 2010, Nov. 2009. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/ipid/2010/273573/>>. Acesso em: 14 Julho 2012.

CORSARO, D., VENDITTI, D. e VALASSINA, M. New parachlamydial 16S rDNA phenotypes detected in human clinical samples. **Res. Microbiol**, Vandoeuvre-lès-Nancy, v. 153, n. 9, p. 563-7, Nov. 2002.

COSENTINI, R. et al. Severe asthma exacerbation: role of acute *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection. **Respir Res**, Milan, v. 9, n. 48, Mai. 2008. Disponível em: <<http://respiratory-research.com/content/9/1/48>>. Acesso em: 14 Julho 2012.

CROTHER, T.R. et al. *Chlamydia pneumoniae* infection induced allergic airway sensitization is controlled by regulatory T-Cells and plasmacytoid dendritic cells. **PLoSOne**, Los Angeles, v. 6, n. 6, e20784, Jun. 2011. Disponível em: <

<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0020784>>.

Acesso em: 14 Julho 2012.

CUFFINI, C. et al. Isolation of *Chlamydomphila pneumoniae* from atheromas of the carotid artery and their antibiotics susceptibility profile. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, Córdoba, v. 24, n. 2, p. 81-5, Fev. 2006.

DAMY, S.B. et al. *Mycoplasma pneumoniae* and/or *Chlamydomphila pneumonia* inoculation causing different aggravations in cholesterol-induced atherosclerosis in apoE KO male mice. **BMC Microbiology**, São Paulo, v. 9, n. 194, Set. 2009. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2180/9/194>>. Acesso em: 05 Setembro 2012.

DÍAZ, A. et al. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. **Chest**, Santiago, v. 131, n. 3, p. 779-87, Mar. 2007.

DONALISIO, M.R., ARCA, C.M. e MADUREIRA, P.R. Perfil clínico, epidemiológico e etiológico de pacientes com pneumonia adquirida na comunidade internados em um hospital geral da microrregião de Sumaré, SP. **J Bras Pneumol**, Campinas, v. 37, n. 2, p. 200-208, Fev. 2011.

DRESES-WERRINGLOER, U. et al. Initial characterization of *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae* cultured from the late-onset Alzheimer brain. **Int J Med Microbiol**, Detroit, v. 299, n. 3, p. 187-201, Mar. 2009.

DRESES-WERRINGLOER, U. et al. *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumonia* infection of human astrocytes and microglia in culture displays an active, rather than a persistent, phenotype. **Am J Med Sci**, Detroit, v. 332, n. 4, p. 168-74, Out. 2006.

EVERETT, K.D., BUSH, R.M. e ANDERSEN, A.A. Emended description of *Chlamydiales*, proposal of *Parachlamydiaceae* fam. nov. and *Simkaniaceae* fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family *Chlamydiaceae*, including a new genus and five new species, and standards for the

identification of organisms. **Int J Syst Bacteriol**, Ames, v. 49, n. 2, p. 415-40, Abr. 1999.

EL SAYED ZAKI, M. e GODA, T. Clinico-pathological study of atypical pathogens in community-acquired pneumonia: a prospective study. **J Infect Dev Ctries**, Mansoura, v. 3, n. 3, p.199-205, Abr, 2009.

FAINARDI, E. et al. Under the microscope: focus on *Chlamydia pneumoniae* infection and multiple sclerosis. **Curr Neurovasc Res**, Ferrara, v. 5, n. 1, p. 60-70, Fev. 2008.

FAZIO, G. et al. Atherosclerosis, inflammation and *Chlamydia pneumoniae*. **World J Cardiol**, Palermo, v. 1, n. 1, p. 31-40, Dez. 2009.

FERREIRA, G. R. O. N. **Soroepidemiologia de *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* e *Treponema pallidum* nas aldeias indígenas, Bakajá, Apyterewa, Xingu e Mrotidjãm, Altamira, Pará, Brasil**. 2010. 110 f. Dissertação (Mestrado em Biologia de agentes infecciosos e parasitários)- Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2010.

FIELDS, K.A., HEINZEN, R.A. e CARABEO, R. The obligate intracellular lifestyle. **Front Microbiol**, Miami, v. 2, n. 99, Mai. 2011. Disponível em: <http://www.frontiersin.org/books/The_Obligate_Intracellular_Lifestyle/41>. Acesso em: 13 Julho 2012.

FRANCO, R.R. et al. Marcadores Inflamatórios e Anticorpos Anti-*Chlamydia* em Pacientes com Síndrome Metabólica. **Arq Bras Cardiol**, Ijuí, v. 96, n. 2, p. 134-139, Jan, 2011.

GABALLAH, A. et al. Functional Analysis of the Cytoskeleton Protein MreB from *Chlamydomonas pneumoniae*. **PLoS ONE**, Bonn, v. 6, n. 10, Out. 2011. Disponível em:<<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0025129>>. Acesso em: 13 Julho 2012.

GAGLIARDI, R.J. e CAIAFFA-FILHO, H.H. *Chlamydia pneumoniae* and stroke. Is there a direct relationship? **Arq neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 67, n. 3, p. 600-604, Jun. 2009.

GRIFFITHS, P.D., LECHLER, R.I. e TREHARNE, J.D. Unusual chlamydial infection in a human renal allograft recipient. **Br Med J**, London, v. 2, n. 6147, p. 1264–1265, Nov. 1978.

GUERRA-INFANTE, F.M., LÓPEZ-HURTADO, M., VILLAGRANA-ZESATI, R. New genovariantes of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 proctitis causing. **Ginecol Obstet Mex**, México DF, v. 80, n. 3, p. 208-17, Mar. 2012.

GUILBERT, T.W. e DENLINGER, L.C. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. **Expert Rev Respir Med**, Madison, v. 4, n. 1, p. 71-83, Fev. 2010.

GURFINKEL, E. Link between intracellular pathogens and cardiovascular diseases. **Clin Microbiol Infect**, Buenos Aires, v. 4, n. 4, p. 33-36, Jan. 1998.

GURFINKEL, E. *Chlamydia pneumoniae* in redo and first-time coronary artery bypass graft surgery. **J Am Coll Cardiol**, Buenos Aires, v. 34, n. 3, p. 953-4, Set. 1999.

GURFINKEL, E. e BOZOVICH, G. *Chlamydia pneumoniae*: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque. **Atherosclerosis**, Buenos Aires, v. 140, n. 1, p. 31-5, Out. 1998.

GURFINKEL, E. e BOZOVICH, G. Emerging role of antibiotics in atherosclerosis. **Am Heart J**, Buenos Aires, v. 138, n. 5.2, p. 537-8, Nov. 1999.

GURFINKEL, E. Inflammation, infection, or both in atherosclerosis: the ROXIS trial in perspective. **J Infect Dis**, Buenos Aires, v. 181, n. 3, p. 566-8, Jun. 2000.

GURFINKEL, E.P. et al. IgG antibodies to chlamydial and mycoplasma infection plus C-reactive protein related to poor outcome in unstable angina. **Arch Inst Cardiol Mex**, Buenos Aires, v. 67, n. 6, p. 462-8, Dez. 1997.

HAIDER, M. et al. Acute and chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients. **J Infect Dev Ctries**, Aligarh, v. 5, n. 8, p. 580-86, Ago. 2011.

HAHN, D.L. et al. *Chlamydia pneumoniae*-specific IgE is prevalent in asthma and is associated with disease severity. **PLoS One**, Wisconsin, v. 7, n. 4, Abr. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0035945>>. Acesso em: 14 Julho 2012.

HALÁNOVÁ, M. et al. *Chlamydophila felis* *Chlamydophila felis* in cats - are the stray cats dangerous source of infection? **Zoonoses Public Health**, Košice, v. 58, n. 7, p. 519-22, Nov. 2011.

HAMMOND, C.J. et al. Immunohistological detection of *Chlamydia pneumoniae* in the Alzheimer's disease brain. **BMC Neurosci**, Philadelphia, v. 11, n. 121, Set. 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2202/11/121>>. Acesso em: 19 Agosto 2012.

HANNU, T., PUOLAKKAINEN, M. e LEIRISALO-REPO, M. *Chlamydia pneumoniae* as a triggering infection in reactive arthritis. **Rheumatology (Oxford)**, Helsinki, v. 38, n. 5, p. 411-4, Mai. 1999.

HANSBRO, P.M. et al. Programming of the lung by early-life infection. **J Dev Orig Health Dis**, Newcastle, v. 3, n. 3, p. 153-158, Jun. 2012.

HIGUCHI-DOS-SANTOS, M.H. et al. *Chlamydia pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* nos nódulos de calcificação da estenose da valva aórtica. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v. 84, n. 6, p. 443-48, Jun. 2005.

HIGUCHI, M.L. et al. A role for archaeal organisms in development of atherosclerotic vulnerable plaques and myxoid matrices. **CLINICS**, São Paulo, v. 61, n. 5, p. 473-8, Ago. 2006.

HIGUCHI, M.L. et al. Do Archaea and bacteria co-infection have a role in the pathogenesis of chronic chagasic cardiopathy? **Mem Inst Oswaldo Cruz**, São Paulo, v. 104, n. 1, p. 199-207, Jul. 2009.

ISTURIZ, R.E., LUNA, C.M. e RAMIREZ, J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. **Int J Infect Dis**, Caracas, v. 14, n. 10, Out. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971210023970>>. Acesso em: 05 Setembro 2012.

JHA, H.C. e MITTAL, A. Coronary artery disease patient's first degree relatives may be at higher risk for atherosclerosis. **Int J Cardiol**, New Delhi, v. 135, n. 3, p. 408-9, Jun, 2008.

JIMÉNEZ, P.P. e CALVO, A.M. Microbiologic diagnosis of community-acquired pneumonia in adults. **Rev Chilena Infectol**, Valdivia, v. 22, n. 1, p. 32-8, Set. 2005.

KARAULOV, A. et al. Identification of phylogenetic position in the *Chlamydiaceae* family for *Chlamydia* strains released from monkeys and humans with chlamydial pathology. **Infect Dis Obstet Gynecol**, Moscow, Jun. 2010. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/idog/2010/130760/>>. Acesso em: 18 junho 2012.

KARUNAKARAN, K., MEHLITZ, A. e RUDEL, T. Evolutionary Conservation of Infection-Induced Cell Death Inhibition among *Chlamydiales*. **PLoS ONE**, Wurzburg, v. 6, n. 7, Jul. 2011. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0022528>>. Acesso em: 13 Julho 2012.

KERN, J.M., MAASS, V. e MAASS, M. Molecular pathogenesis of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection: a brief overview. **Clin Microbiol Infect**, Salzburg, v. 15, n. 1, p. 36-41, Jan. 2009.

KHANDHADIA, S. et al. *Chlamydia* infection status, genotype, and age-related macular degeneration. **Mol Vis**, Southampton, v. 18, p. 29-37, Jan. 2012.

KOHLER, I. et al. Autophagy and apoptotic genes implicated in Alzheimer's disease are modulated following infection of neuronal cells with *Chlamydia pneumoniae*. **Alzheimer's & Dementia**, Philadelphia, v. 8, n. 4, p. 293-94, Jul. 2012.

KORHONEN, J.T. et al. *Chlamydia pneumoniae* entry into epithelial cells by clathrin-independent endocytosis. **Microb Pathog**, Turku, v. 52, n. 3, p. 157-64, Mar. 2012.

KOWALEWSKA-PIETRZAK, M., MŁYNARSKI, W. e PANKOWSKA, A. *Chlamydia pneumoniae* infections in younger children. Experience of one centre, Preliminary report. **Med Wieku Rozwo**, Lodzi, v. 15, n. 1, p. 56-61, Mar. 2011.

LACY, H.M. et al. Essential role for neutrophils in pathogenesis and adaptive immunity in *Chlamydia caviae* ocular infections. **Infect Immun**, Little rock, v. 79, n. 5, p. 1889-97, Mai. 2011.

LIBBY, P., RIDKER, P.M., HANSSON, G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. **Nature**, Boston, v. 473, n. 7347, p. 317-25, Mai. 2011.

LOBOS, T. et al. *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en Santiago de Chile. **Rev Med Chil**, Santiago, v. 126, n. 12, p. 1483-1489, Dez. 1998.

LUNA, C.M. et al. Community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and outcome at a teaching hospital in Argentina. **Chest**, Buenos Aires, v. 118, n.5, p. 1344-54, Nov. 2000.

MACKERN-OBERTI, J.P. et al. Male rodent genital tract infection with *Chlamydia muridarum*: persistence in the prostate gland that triggers self-immune reactions in genetically susceptible hosts. **J Urol**, Córdoba, v.186, n. 3, p. 1100-6, Set. 2011.

MAIA, I.L. et al. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in different forms of coronary disease. **Arq Bras Cardiol**, São José do Rio Preto, v. 92, n. 6, p. 405-11, 422-8, 439-45, Jun. 2009.

MANCINI, F. et al. *Chlamydophila pneumoniae* infection in patients undergoing carotid artery stent. **Int J Immunopathol Pharmacol**, Rome, v. 23, n. 4, p. 1245-52, Dez, 2010.

MARCONE, V. et al. Epidemiology of *Chlamydia trachomatis* endocervical infection in a previously unscreened population in Rome, Italy, 2000 to 2009. **Euro Surveill**, Rome, v. 17, n. 25, Jun. 2012. <<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20203>>. Acesso em: 31/07/2012.

MARRIE, T.J. et al. The role of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. **Semin Respir Crit Care Med**, Nova Scotia, v. 33, n. 3, p. 244-56, Jun. 2012.

MARRIE, T.J. et al. *Chlamydia* species as a cause of community-acquired pneumonia in Canada. **Eur Respir J**, Edmonton, v. 21, n. 5, p. 779-84, Mai. 2003.

MARTIN, L.J. et al. Functional Variant in the Autophagy-Related 5 Gene Promotor is Associated with Childhood Asthma. **PLoS ONE**, Tubingen, v. 7, n. 4, Abr. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033454>>. Acesso em: 14 Julho 2012.

MARTÍNEZ, M.A. *Chlamydia* or *Chlamydophila*: reasons that support genus *Chlamydia* subdivision. **Rev Chilena Infectol**, Santiago, v. 26, n. 4, p. 382, Ago. 2009.

MARTÍNEZ, M.A. et al. Seroprevalence of *Chlamydia pneumoniae* in Chile. **Scand J Infect Dis**, Santiago, v. 31, n. 1, p. 103-4, 1999.

MATTURRI, L. et al. Inflammatory cells, apoptosis and *Chlamydia pneumoniae* infection in atherosclerosis. **Int J Cardiol**, Milan, v. 75, n. 1, p. 23-33, Ago. 2000.

MOHAMAD, K.Y. **Diversité génétique des souches de *Chlamydophila pecorum*: recherche et identification des marqueurs épidémiologiques**. 2009. 209f. Thèse

(Docteur de Sciences de la vie et de la santé)- Université François – Rabelais, Tours, 2009.

DE LA MONTE, S.M. Brain insulin resistance and deficiency as therapeutic targets in Alzheimer's disease. **Curr Alzheimer Res**, Providence, v. 9, n. 1, p. 35-66, Jan. 2012.

MOTRICH, R.D. et al. Male rat genital tract infection with *Chlamydia muridarum* has no significant consequence on male fertility. **J Urol**, Córdoba, v. 187, n. 5, p. 1911-7, Mai. 2012.

MURAO, W. et al. Epidemiology of *Chlamydomphila caviae*-like *Chlamydia* isolated from urethra and uterine cervix. **Acta Med**, Okayama, v. 64, n. 1, p. 1-9, Ago. 2009.

MURRAY, Patrick, ROSENTHAL, Ken, PFALLER, Michael. **Microbiologia médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. 1072 p.

MURTHY, A.K. et al. Tumor necrosis factor alpha production from CD8+ T cells mediates oviduct pathological sequelae following primary genital *Chlamydia muridarum* infection. **Infect Immun**, San Antonio, v. 79, n. 7, Jul. 2011. Disponível em: <<http://iai.asm.org/content/79/7/2928.long>>. Acesso em: 25 agosto 2012.

O'CONNOR, C.M. et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. **JAMA**, Durham, v. 290, n. 11, p. 1459-66, Set. 2003.

OLIVEIRA, F.J. et al. Inflamação sistêmica causada pela periodontite crônica em pacientes vítimas de ataque cardíaco isquêmico agudo. **Rev bras cir cardiovasc**, Campinas, v. 25, n. 1, p. 51-58, Jan. 2010.

PARADA, M.T. e KAUFFMANN, R. Acute coronary syndrome associated with *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in two cases. **Rev Med Chil**, Santiago, v. 128, n. 2, p. 201-5, Fev. 2000.

PARRATT, J. et al. *Chlamydia pneumoniae*-specific serum immune complexes in patients with multiple sclerosis. **Mult Scler**, Sydney, v. 14, n. 3, p. 292-9, Abr. 2008.

PATEL, K.K. et al. The prevalence and identity of Chlamydia-specific IgE in children with asthma and other chronic respiratory symptoms. **Respir Res**, Amherst, v. 13, n. 1, p. 32, Abr. 2012. Disponível em: <<http://respiratory-research.com/content/13/1/32>>. Acesso em: 14 Julho 2012.

PAWATE, S. e SRIRAM, S. The role of infections in the pathogenesis and course of multiple sclerosis. **Ann Indian Acad Neurol**, Nashville, v. 13, n. 2, p. 80–86, Jun. 2010.

PENG, B. et al. Enhanced upper genital tract pathologies by blocking Tim-3 and PD-L1 signaling pathways in mice intravaginally infected with *Chlamydia muridarum*. **BMC Infect Dis**, San Antonio, v. 11, n. 347. Dez. 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/347>>. Acesso em: 25 agosto 2012.

PIENTONG, C. et al. Atypical bacterial pathogen infection in children with acute bronchiolitis in northeast Thailand. **J Microbiol Immunol Infect**, Khon Kaen, v. 44, n. 2, p. 95-100, Abr. 2011.

POINTON, A.M., NICHOLLS, J.M. e NEVILLE, S. Chlamydia infection among breeding catteries in South Australia. **Aust Vet Practit**, v. 21, p. 58–63, 1991.

RAMSEY, K.H. et al. Strain and virulence diversity in the mouse pathogen *Chlamydia muridarum*. **Infect Immun**, Downers Grove, v. 77, n. 8, p. 3284-93, Ago. 2009.

REINHOLD, P., HARTMANN, H. e CONSTABLE, P.D. Characterisation of acid-base abnormalities in pigs experimentally infected with *Chlamydia suis*. **Vet J**, Jena, v. 184, n. 2, p. 212-8, Mai. 2010.

REIS JÚNIOR, J. F. ***Chlamydophila pneumoniae* e asma: existe uma conexão?** 2007. 56f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia)-Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

RIAHIN, A. e HABIBINEJAD, H. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and acute coronary syndrome. **Pak J Med Sci**, Qom, v. 28, n. 3, p. 484-487, Jun. 2012.

RIHL, M. et al. Combination antibiotics for *Chlamydia*-induced arthritis: breakthrough to a cure? **Arthritis Rheum**, Berlin, v. 62, n. 5, p. 1203-7, Mai. 2010.

RIQUELME, O.R. et al. Etiology and prognostics factors of community-acquired pneumonia among adults patients admitted to a regional hospital in Chile. **Rev Med Chil**, Puerto Montt, v. 134, n. 5, p. 597-605, Mai. 2006.

RIZZO, A. et al. The role of *Chlamydia* and *Chlamydophila* infections in reactive arthritis. **Intern Med**, Naples, v. 51, n. 1, p. 113-7, Jan. 2012.

ROSARIO, C.J. e TAN, M. The early gene product EUO is a transcriptional repressor that selectively regulates promoters of *Chlamydia* lategenes. **Mol Microbiol**, Irvine, v. 84, n. 6, p. 1097-107, Jun. 2012.

SACHSE, K. et al. More than classical *Chlamydia psittaci* in urban pigeons. **Vet Microbiol**, Jena, v. 157, n. 3–4, p. 476–480, Jun. 2012.

SAKA, H.A. et al. Quantitative proteomics reveals metabolic and pathogenic properties of *Chlamydia trachomatis* developmental forms. **Mol Microbiol**, Durham, v. 82, n. 5, p. 1185-203, Dez. 2011.

SCHAUTTEET, K. e VANROMPAY, D. *Chlamydiaceae* infections in pig. **Vet Res**, Ghent, v. 42, n. 1, p. 29, Fev. 2011.

SHIMA, K., KUHLENBÄUMER, G. e RUPP, J. *Chlamydia pneumoniae* infection and Alzheimer's disease: a connection to remember? **Med Microbiol Immunol**, Lubeck, v. 199, n. 4, p. 283-9, Nov. 2010.

STALLINGS, T.L. Association of Alzheimer's disease and *Chlamydophila pneumoniae*. **J Infect**, Atlanta, v. 56, n. 6, p. 423-31, Jun. 2008.

STEPHENS, R.S. et al. Divergence without difference: phylogenetics and taxonomy of *Chlamydia* resolved. **FEMS Immunol Med Microbiol**, Berkeley, v.55, n. 2, p. 115-9, Mar. 2009.

STOCK, I. e HENRICHFREISE, B. Infections with *Chlamydia trachomatis*. **Med Monatsschr Pharm**, Bonn, v. 35, n. 6, p. 209-22, Jun. 2012.

STONE, C.B. et al. Structural Characterization of a Novel *Chlamydia pneumoniae* Type III Secretion-Associated Protein, Cpn0803. **PLoS ONE**, Osnabruck, v. 7, n. 1, Jan. 2012. Disponível em: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0030220>>. Acesso em: 13 Julho 2012.

TAGLE, M.M. et al. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired pneumonia in children in Chile. **Acta Paediatr**, Santiago, v. 89, n. 6, p. 650-3, Jun. 2000.

TARAWNEH, R. e HOLTZMAN, D.M. The clinical problem of symptomatic Alzheimer disease and mild cognitive impairment. **Cold Spring Harb Perspect Med**, St. Louis, v. 2, n. 5, Mai. 2012. Disponível em: <<http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/2/5/a006148.long>>. Acesso em: 16 Agosto 2012.

TÖRMÄKANGAS, L. et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in polarized epithelial cell lines. **Infect Immun**, Helsinki, v. 78, n. 6, p. 2714-22, Jun. 2010.

VILLEGAS, E. et al. *Chlamydia pneumoniae*: from its proteomics to arteriosclerosis. **Enferm Infecc Microbiol Clin**, Granada, v. 26, n. 10, p. 629-7, Dez. 2008.

VILLEGAS, E., SORLÓZANO, A., GUTIÉRREZ, J. Serological diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection: limitations and perspectives. **J Med Microbiol**, Granada, v. 59, n. 11, p. 1267-74, Nov. 2010.

VIVODA, M. et al. Biology and intracellular life of *Chlamydia*. **Med Pregl**, Beograd, v. 64, n. 11-12, p. 561-4, Nov-Dez. 2011.

VOIGT, A., SCHÖFL, G. e SALUZ, H.P. The *Chlamydia psittaci* genome: a comparative analysis of intracellular pathogens. **PLoS One**, Jena, v. 7, n. 4, Abr. 2012. Disponível em: <www.plosone.org>. Acesso em: 31 julho 2012.

XAVIER, M. et al. Sudden psychotic episode probably due to meningoencephalitis and *Chlamydia pneumoniae* acute infection. **Clin Pract Epidemiol Ment Health**, Lisbon, v. 1, n. 15, Set. 2005. Disponível em: <<http://www.cpementalhealth.com/content/1/1/15>>. Acesso em: 25 Agosto 2012.

WALDER, G. et al. *Chlamydia abortus* pelvic inflammatory disease. **Emerg Infect Dis**, Innsbruck, v. 9, n. 12, p. 1642-4, Dez. 2003.

WANG, A. et al. A systemic network for *Chlamydia pneumoniae* entry into human cells. **J Bacteriol**, Oakland, v. 192, n. 11, p. 2809-15, Jun. 2010.

WHEELHOUSE, N. e LONGBOTTOM, D. Endemic and Emerging Chlamydial Infections of Animals and Their Zoonotic Implications. **Transbound Emerg Dis**, Edinburgh, v. 59, n. 4, p. 283–291, Ago. 2012.

WOOLFREY, K.G. Pneumonia in adults: the practical emergency department perspective. **Emerg Med Clin North Am**, Ontário, v. 30, n. 2, p. 249-70, Mai. 2012.

WYRICK, P.B. *Chlamydia trachomatis* persistence in vitro: an overview. **J Infect Dis**, Johnson City, v. 201, n. 2, p. 88-95, Jun. 2010.

ZHAN, P. et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and lung cancer risk: A meta-analysis. **European Journal of Cancer**, Nanjing, v. 47, n. 5, p. 742–747, Mar. 2011.

ZHAO, X. et al. A combination of secondhand cigarette smoke and *Chlamydia pneumoniae* accelerates atherosclerosis. **Atherosclerosis**, Sacramento, v. 222, n. 1, p. 59-66, Mai. 2012.

ZUBAIRI, A.B. et al. Atypical pathogens causing community-acquired pneumonia in adults. **Journal of Pakistan Medical Association**, Carachi, v. 62, n. 7, Jul. 2012. Disponível em: <http://jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=3545>. Acesso em: 14 Julho 2012.

