



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

CURSO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

SARA PALM DUMMER

**A RELAÇÃO ENTRE A CERVICITE LINFOCÍTICA E A INFECÇÃO POR
*Chlamydia trachomatis***

BOTUCATU

2019

SARA PALM DUMMER

**A RELAÇÃO ENTRE A CERVICITE LINFOCÍTICA E A INFECÇÃO POR
*Chlamydia trachomatis***

(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA)

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biomédicas, do Instituto de Biociências de Botucatu, da Universidade Estadual de São Paulo “Júlio de Mesquita Filho” como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biomédicas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane A. Dias-Melicio

Co-orientadora: Dra. Maria Luiza C. Sartor de Oliveira

BOTUCATU

2019

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Dummer, Sara Palm.

A relação entre a cervicite linfocítica e a *Chlamydia Trachomatis* : revisão bibliográfica / Sara Palm Dummer. - Botucatu, 2019

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Ciências Biomédicas) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Luciane A. Dias-Melicio

Coorientador: Maria Luiza C. S. de Oliveira

Capes: 20601000

1. Cervicite folicular. 2. Fatores imunológicos.
3. *Chlamydia trachomatis*. 4. Esfregaço cervical.

Palavras-chave: Cervicite folicular; *Chlamydia trachomatis*; Esfregaço cervical; Fatores Imunológicos .

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pela vida, pelas vitórias, pelos obstáculos que me fizeram crescer e perseverar em busca dos objetivos e que me levam a acreditar que sem amor nada tem valor.

A toda a minha família muito amada, aos familiares de longe e aos meus parentes de mais longe ainda, por todo apoio, cuidado, incentivo e carinho que tiveram comigo em mais uma etapa.

À Dra. Iza que se fez muito presente todos os dias e me ensinou além dos conhecimentos da citopatologia, mostrando como é ser uma líder muito amada e respeitada por todos, como é ser engajada e determinada em superar todos os desafios apresentados pelo decorrer do dia sempre com bom ânimo.

À Dra. Lu, que muito antes de ser minha orientadora já era e é minha amiga, obrigada por mostrar ser uma professora exemplar, por ser muito atenciosa e pela dedicação para comigo.

À todas as meninas da sala de escrutínio, ao pessoal da sala da secretaria e juntamente com o Carlos pela arte de conversar, aprender e rir todos os dias.

RESUMO

A cervicite folicular ou linfocítica é caracterizada pela presença de infiltrado linfóide no tecido conjuntivo sub epitelial, sendo este, identificado em esfregaços de Papanicolaou. As características citológicas da cervicite folicular observadas nos esfregaços cervicais foram descritas primeiramente por Eisenstein & Battifora em 1965, consistiam em uma população polimórfica de linfócitos com ou sem macrófagos com corpos tingíveis, visualizados em agrupamentos ou espalhados em muco cervical (Robert & Ng, 1975). Essa alteração inflamatória é encontrada prevalentemente em mulheres na menopausa e na pós-menopausa, e tem sido associada à infecção por microrganismos misturados na flora vaginal normal, como: *Streptococos*, *Enterococos* (*E. coli*) *Staphylococos*, *Gonococos*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* e Herpes simples. Particularmente, acredita-se que a infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria intracelular obrigatória *Chlamydia trachomatis*, possibilita posteriormente o desenvolvimento da cervicite linfocítica. Há poucos relatos na literatura abordando o diagnóstico da cervicite folicular, por ser uma alteração benigna e não necessitar de seguimento, e muitas vezes embora detectada no esfregaço de Papanicolaou, seu relato no laudo citopatológico é facultativo. Assim, o objetivo desse estudo foi realizar uma revisão bibliográfica para verificar a relação entre a cervicite folicular e a infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT). As alterações citológicas sugestivas de CT são pouco evidentes nos esfregaços cervicais, sendo a presença de cervicite folicular indicativo da possibilidade de infecção por esta bactéria. A maior parte das pacientes com CT são assintomáticas, sendo favorável a implementação de exames de biologia molecular no Sistema Único de Saúde (SUS), por ser uma tecnologia mais sensível e adequada, principalmente nas situações em que há troca de parceiros sexuais. Quanto ao direcionamento específico da resposta imune, foi encontrada uma predominância de linfócitos Th1 (CD4⁺) e níveis aumentados de anticorpos IgA e IgG das amostras de muco cervical e vaginal em mulheres com a infecção por *Chlamydia sp.*

Descritores: Cervicite Folicular; *Chlamydia trachomatis*; Esfregaço Cervical; Fatores Imunológicos.

ABSTRACT

Follicular or lymphocytic cervicitis is characterized by the presence of a lymphoid infiltrate in the sub epithelial connective tissue and is identifiable on Pap smears. The cytological characteristics of follicular cervicitis observed on Pap smears were first described by Eisenstein & Battifora in 1965. They consisted of a polymorphic population of lymphocytes with or without tingible body macrophages, seen in clumps or scattered in cervical mucus (Robert & Ng. 1975). This inflammatory change is prevalent in menopausal and postmenopausal women and has been associated with infection by microorganisms mixed in the normal vaginal flora, such as *Streptococci*, *Staphylococci* (*E. coli*), *Gonococci*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, *Chlamydia trachomatis* and Herpes Simplex. In particular, it is believed that the sexually transmitted infection caused by the obligate intracellular bacterium *Chlamydia trachomatis*, later enables the development of lymphocytic cervicitis. There are few reports in the literature that address the diagnosis of follicular cervicitis, as it is a benign entity and does not require follow-up, often detected on Pap smear, and its report is optional. Thus, the aim of this study was to perform a literature review to verify the relationship between follicular cervicitis and *Chlamydia trachomatis* (CT) infection. Cytological changes suggestive of CT are not evident in cervical smears, and the presence of follicular cervicitis is indicative of the possibility of infection with this bacterium. Most patients with CT are asymptomatic, and favor the implementation of molecular biology exams in the Sistema Único de Saúde (SUS), because it is a more sensitive and appropriate technology, especially when there is an exchange of sexual partners. Regarding the specific targeting of the immune response, a predominance of lymphocytes Th1 (CD4⁺) and increased levels of IgA and IgG antibodies from cervical and vaginal mucus samples were found in women with *Chlamydia sp.*

Descriptors: Follicular Cervicitis; *Chlamydia trachomatis*; Cervical smear; Immunological factors.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
1. 1. Cervicite Folicular	7
1. 1. 1. Resposta Imune	9
1. 2. Chlamydia trachomatis.....	10
1. 2. 1. Alterações citológicas.....	12
1. 2. 2. Biologia Molecular.....	14
2. METODOLOGIA	14
3. RESULTADOS	15
4. DISCUSSÃO	19
5. CONCLUSÃO	20
6. REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

A realização periódica do exame ginecológico de citologia cervical, popularmente conhecido como Papanicolaou, permite a avaliação, pela microscopia, identificando assim, se há ou não anormalidades no colo do útero, além de possibilitar a identificação de outros achados, como: atrofia, inflamação, alterações induzidas por radiação, reparo, entre outras.

O direcionamento dessa monografia será voltado mais especificamente para a cervicite folicular e as suas possíveis causas, sendo a principal suspeita à infecção por *Chlamydia trachomatis*.

1. 1. Cervicite Folicular

As características citológicas da cervicite folicular, ou cervicite linfocítica observadas no esfregaço de Papanicolaou, foram descritas primeiramente por Eisenstein e Battifora em 1965 como uma entidade morfológica benigna reversível, que caracteriza-se na citologia pela presença de folículos linfóides maduros na região cervical uterina, com ou sem macrófagos com corpos tingíveis, visualizados em agrupamentos ou espalhados em muco cervical (figura 1)(ROBERTS; NG, 1975).

O principal achado das pacientes com cervicite folicular nos esfregaços são os linfócitos maduros, porém, a população dessas células linfocíticas pode ser variável, com diferentes estágios de maturação.

Os linfócitos maduros são menores, possuem borda excêntrica fina de citoplasma, núcleo redondo, cromatina densa, uniforme e sem nucléolo. No que refere-se aos linfócitos imaturos, normalmente são maiores, possuem mais citoplasma e podem ter membrana nuclear irregular ou nucléolo proeminente (JOHN; ZIYAN, 2014).

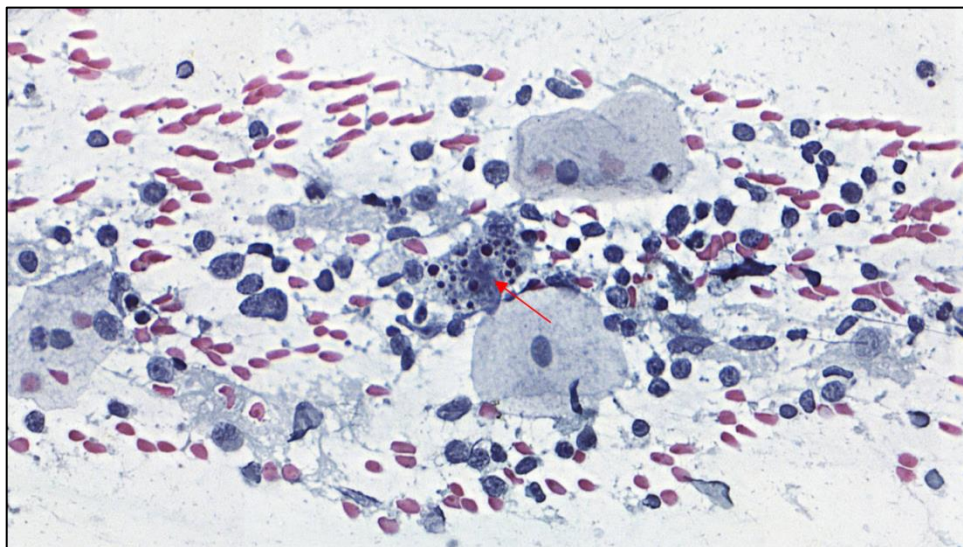


Figura 1. Coloração de Papanicolaou. Mulher 53 anos com infiltrado linfocitário escasso de permeio com as células epiteliais escamosas e presença de corpo tingível (seta) (400x). Foto de Miranda, 2019.

A cervicite folicular pode afetar mulheres de qualquer faixa etária e etnia, embora o risco maior seja em mulheres na pós-menopausa, que tenham epitélio sobrejacente fino e atrófico (ROBERTS; NG, 1975).

A inflamação crônica ocorre devido a um conjunto de fenômenos e reações a agentes que causam agressão tissular (CHIUCHETTA et al., 2002; GOMPEL e KOSS, 1997), podendo ser causada por diversos microrganismos de flora acessória, como cocos e outros bacilos, ou por outros agentes virais, bacterianos, parasitários e micóticos, como: Herpes simples (CHIUCHETTA et al., 2002), *Neisseria gonorrhoeae* (GOMES, 1939), *Chlamydia trachomatis* (DUNLOP et al., 1989), *Candida albicans* (TAVARES et al., 2007) e *Trichomonas vaginalis* (GUERREIRO et al., 1986). Além disso, a inflamação pode ser desencadeada também por reações químicas, físicas e eventos pós-traumáticos. (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013).

Na literatura há poucos relatos abordando o diagnóstico de cervicite folicular, por ser uma alteração benigna e não necessitar de seguimento, sendo seu relato no laudo citopatológico facultativo (NAYAR; WILBUR, 2017). Ainda, a cervicite folicular pode ser interpretada erroneamente no esfregaço cervical. O estudo realizado por Auger et al., 2013, na Universidade McGill, Canadá, atribuiu um diagnóstico falso-positivo de lesão ou qualquer tipo de

anormalidades nas células epiteliais como cervicite linfocítica, levando a um diagnóstico incorreto.

1. 1. 1. Resposta Imune

O corpo humano possui diversos tipos de defesa contra patógenos, sendo a primeira linha de combate contra esses agentes a resposta imune inata (natural). Desta maneira, a defesa é composta por barreiras físicas e químicas, por exemplo, epitélio e pH, além da fagocitose, realizada por neutrófilos, macrófagos e células NK, e por proteínas do sistema complemento, que podemos citar de forma simples e geral. Caso a resposta imune natural não consiga deter o patógeno, este sistema lança mão de uma resposta imune mais específica contra o determinado agente, que é a resposta imune adaptativa.

O envolvimento de linfócitos T na resposta contra a infecção por clamídia tem sido relacionado desde 1985 com os estudos de Rank e colaboradores. Atualmente, sabe-se que células T CD4⁺ e T CD8⁺ podem ser detectadas no local da infecção clamidiana (JOHANSSON; LYCKE, 2001). As células T necessitam de Células Apresentadoras de Antígenos (APC), macrófagos, células B e células dendríticas, para reconhecer patógenos ou antígenos. As APC's são capazes de fagocitar corpos elementares e reticulados de *Chlamydia trachomatis* no espaço extracelular e em células infectadas (VASILEVSKY et al., 2014). Depois de realizada a fagocitose, as APC's degradam os componentes da clamídia em peptídeos e os apresentam por meio de Moléculas de Histocompatibilidade de Classe (MHC) I e II para os linfócitos T, respectivamente CD8⁺ e CD4⁺. Ambas as células T reconhecem antígenos de *C. trachomatis*, sendo alguns antígenos: a proteína da membrana externa (ORTIZ et al., 2000), a proteína 2 da membrana externa (GOODALL et al., 2001), a proteína de choque térmico 60 (HOLLAND et al., 1997) e ao fator de ativação de protease de clamídia (LI et al., 2011), os principais antígenos envolvidos nessa resposta.

Após a saída de corpúsculos elementares de células infectadas com clamídia no trato genital feminino, a imunidade mediada por anticorpos

consegue restringir sua disseminação e prevenir infecções sistêmicas, porém, esses anticorpos não conseguem remover o patógeno do local da infecção primária (MORRISON; MORRISON, 2005).

Quanto às células B, estas mostram um importante papel na resposta secundária, como segundo contato com o patógeno, na reinfeção. Neste formato de resposta imune, ocorre neutralização e opsonização mediada por anticorpos, que também contribuem com a resposta de defesa do organismo (MORRISON e MORRISON, 2005).

Gondek e colaboradores em 2012 mostraram que as células T CD4⁺ são necessárias no combate a *Chlamydia trachomatis*. Os linfócitos T CD4⁺ secretam Interferon - γ (IFN - γ) na resposta contra a clamídia, o que leva a indução e o aumento da imunidade celular autônoma. Quanto ao conceito de imunidade autônoma, afirma-se que é a capacidade imunológica de se livrar do patógeno e não deve ser associado com imunidade inata.

Outro ponto importante são os receptores de reconhecimento padrão (PRRs), que contribuem para a defesa do hospedeiro contra a infecção por CT, pois promovem o reconhecimento pelas células imunes, participando da deflagração da inflamação no local da infecção (DARVILLE; HILTKE, 2010; HAFNER, 2015).

Não sabe-se exatamente quais são as condições e agentes que suscitam o aparecimento da cervicite folicular na mucosa cervical, contudo, acredita-se que a infecção sexualmente transmissível causada pela bactéria intracelular obrigatória *Chlamydia trachomatis* desencadeia posteriormente o achado da mesma.

1. 2. *Chlamydia trachomatis*

A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria aeróbia intracelular obrigatória, que infecta células eucarióticas, e pertence à família Chlamydiaceae (BECKER, 1996). Ela foi descrita pela primeira vez em 1907 por Stanislaus von Prowazek e Ludwig Halberstädter, onde encontraram corpos citoplasmáticos de clamídia em um paciente com tracoma.

Inicialmente era proposto ser um protozoário parasita, e nas décadas seguintes, a *Chlamydia trachomatis* (CT) foi considerada um vírus, pois era incapaz de crescer em meios laboratoriais, e apenas em 1966, com estudos de microscopia eletrônica, revelou ser uma bactéria (KARGER, 2013).

A clamídia é responsável por diversas infecções, conjuntivite, linfogranulomatose venérea, psitacose, tracoma e uretrite, porém, quando instalada no epitélio endocervical ou na junção escamo-colunar (JEC) do colo do útero, pode ascender para outras regiões, como a região pélvica e a abdominal, causando endometrite, salpingite, doença inflamatória pélvica, entre outras (BRUNHAM et al., 1984; JUDSON, 1981).

É válido ressaltar que, o uso de absorventes internos, dispositivo intrauterino, colo do útero com ectopia e ducha vaginal são facilitadores da ascensão dessa bactéria.

Em 2012, a Organização Mundial de Saúde afirmou que a infecção por clamídia continua sendo uma das doenças infecciosas bacterianas mais comuns no mundo, com prevalência de 130 milhões de novos casos/ano e assintomática em até 70% dos casos.

Dados coletados entre 2005 e 2012, por Newman e colaboradores em 2015, mostraram a prevalência global da infecção por essa bactéria de 4,2% em mulheres e 2,7%, em homens com idade entre 15 e 49 anos. Nos Estados Unidos a prevalência geral em adultos entre 18 a 26 anos é de 4,19% (WEISS et al., 2009). No Brasil, mesmo não sendo de notificação compulsória, o Ministério da Saúde estima que aconteça cerca de 1,9 milhão de novos casos por ano (PIAZZETTA et al., 2011).

O ciclo reprodutivo da clamídia é bifásico, sendo a primeira parte do ciclo a infecciosa, extracelular e metabolicamente inativa, composta pelos corpos elementares, que são corpos pequenos, densos e esféricos, com diâmetro de 200 a 400 nm, que se ligam às células hospedeiras e são internalizados em vacúolos a partir da membrana externa. Cerca de 6 à 8 horas depois, ocorre a inclusão citoplasmática, que corresponde à segunda parte do ciclo, não infecciosa, intracelular e metabolicamente ativa. Nessa fase, o corpúsculo elementar diferencia-se em corpo reticulado, metabolicamente ativo para a síntese protéica, não infecciosa, com diâmetro de 700 à 1000 nm, em seguida,

dentro de 48 à 72 horas, as células hospedeiras são destruídas e os corpos elementares são liberados para iniciar um novo ciclo (THOMPSON; WASHINGTON, 1983; WARD, 1983). A figura 2 a seguir mostra esquematicamente esse ciclo.

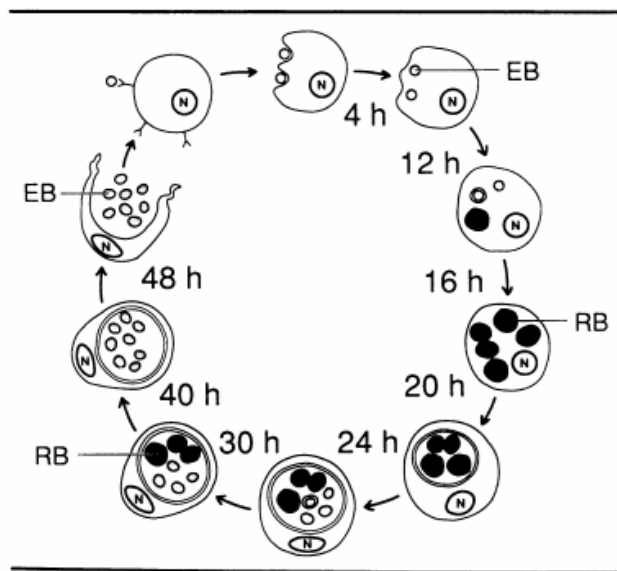


Figura 2. Ciclo reprodutivo da clamídia. As siglas representam EB para *Elementary Bodies* (Corpos Elementares) e RB para *Reticulate Bodies* (Corpos Reticulares). Imagem retirada do artigo Numazaki e colaboradores 1989.

Existem diversos sorotipos de CT que são determinados de acordo com as principais características da proteína da membrana externa (MOMP - Main Outer Membrane Protein), sendo os sorotipos A, B, Ba e C causadores de tracoma endêmico (WANG; GRAYSTON, 1991), os sorotipos do D até o K, pertencentes as infecções do tecido urogenital e neonatos (BAUD; REGAN; GREUB, 2008), e os sorotipos L1, L2 e L3 referentes ao linfogranuloma venéreo (WAGENLEHNER; NABER; WEIDNER, 2006).

1. 2. 1. Alterações citológicas

No esfregaço cervical são observados vacúolos de contorno nítido no citoplasma das células endocervicais ou na junção escamo-colunar (JEC).

Dentro desses vacúolos são notados pequenos elementos no centro ou mais voltados à periferia, dando um aspecto de “Chapéu Mexicano”(figura 3). Pode ainda, conter em algumas células vacúolos eosinofílicos múltiplos e pequenos com diâmetro em média de 0,3 μm . Tais alterações, por vezes, não são detectadas no esfregaço cervical, por não expressar essas características, mesmo a paciente possuindo a infecção clamídiana.

Nas células metaplásicas as alterações citológicas por vezes são encontradas de diferentes maneiras, com multinucleação, hiper Cromasia e hipertrofia nuclear, evidenciando assim um importante papel do citopatologista em afastar a possibilidade de uma lesão neoplásica.

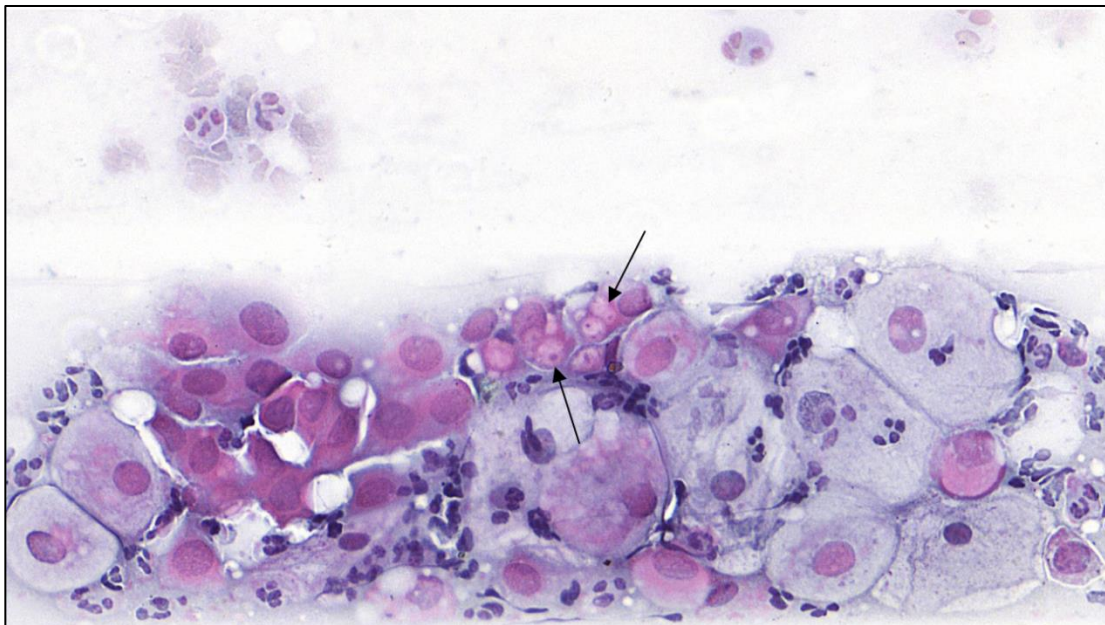


Figura 3. Coloração de Papanicolaou. Inclusões intracitoplasmáticas nas células epiteliais metaplásicas sugestivos de infecção por *Chlamydia sp* (400x). Foto de Miranda, 2019.

Essas características celulares sugerem o diagnóstico de *Chlamydia sp*, uma vez que a afirmação plena de que a paciente detém essa bactéria intracelular obrigatória só seria possível a partir a utilização de métodos de biologia molecular.

1. 2. 2. Biologia Molecular

Diversas vezes as infecções sexualmente transmissíveis possuem natureza assintomática e sintomas inespecíficos, com isso, são necessários testes laboratoriais para obter um diagnóstico definitivo.

Os imunoenaios enzimáticos (ELISA) são muito utilizados na detecção de CT (DAVID, 1999) devido ao menor custo, apesar de dados da literatura mostrar que a amplificação de ácido nucléico é muito mais sensível (OSTERGAARD, 1999).

O diagnóstico laboratorial da clamídia pode ser realizado por métodos diretos, tais como cultura, sendo muito utilizado o meio com as células McCoy, a imunofluorescência direta, os imunoenaios e a reação da cadeia em polimerase (PCR) (HALLSWORTH et al., 1995; WARFORD et al., 1999), e métodos indiretos, por meio de sorologia, com pesquisas de anticorpos.

A PCR tem sido considerada como melhor metodologia na avaliação de amostras contendo pequenos fragmentos de DNA (BLACK; MORSE, 2000). Essa técnica, que consiste na amplificação dos ácidos nucléicos, possui uma sensibilidade cerca de 20% maior do que os outros métodos diretos (SEADI et al., 2002).

Como dito anteriormente, as alterações citológicas clamidianas não são suficientes para fechar o diagnóstico de infecção por clamidia, contudo, no Brasil, não utiliza-se metodologia de biologia molecular para essa identificação no SUS, ficando restrito apenas aos achados na citologia.

Com isso, o objetivo desse estudo foi buscar informações na literatura em mulheres diagnosticadas com cervicite folicular e a possível relação com a infecção por *Chlamydia trachomatis*.

2. METODOLOGIA

Este estudo constitui uma revisão bibliográfica de caráter analítico a respeito da cervicite folicular e a sua relação com a infecção por *Chlamydia trachomatis*.

A coleta de dados foi realizada no período de agosto a novembro de 2019. Para a pesquisa utilizou-se o banco de dados National Library of Medicine (PUBMED), visto que Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS) não apresentaram artigos de contribuição para essa monografia.

Na estratégia de busca foram utilizados os seguintes termos “Follicular Cervicitis”, “*Chlamydia trachomatis*” e “Cervix” e os resultados obtidos foram de 68 artigos, dos quais apenas três foram selecionados por estar de acordo com este estudo.

Foi incluído o manual “Técnico em Citopatologia” do Ministério da Saúde de 2012 por possuir relevância na temática.

Devido a poucos artigos terem sido selecionados para esta monografia, mesmo com os resultados sendo muito relevantes na correlação da infecção clamidiana com a cervicite folicular, buscou-se ainda a resposta imune inata e adaptativa nessa relação, pois participam dos achados linfocitários no esfregaço cervical.

Com isso, os termos utilizados no banco de dados do PUMED foram “Female Genital Tract”, “*Chlamydia trachomatis*”, “Immune Response”, “Lymphocyte” e “Mucosal Cervicovaginal”, foi utilizando o filtro de publicações dos últimos cinco anos, totalizando 118 artigos. Destes artigos foram selecionados aqueles que traziam dados de cervicite folicular e *Chlamydia trachomatis* para compor esta pesquisa.

3. RESULTADOS

Naveen Kumar em 2015 avaliou características específicas de várias lesões inflamatórias em lâminas histopatológicas de 613 amostras coletadas do colo do útero do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Aarupadai Veedu, Índia, no período 2010 a 2012. A cervicite crônica inespecífica foi a lesão inflamatória mais comum, constituindo 89,23% do total de casos, seguida de cervicite folicular com 6,85%, cervicite crônica com coilocitose 3,75%, e apenas um caso (0,16%) de tuberculose foi observado. As pacientes que possuíam infecção de CT e estavam associadas à frequência de

cervicite folicular tinham entre 22 à 52 anos, idade média de 41 anos. Kumar comparou seus achados com os de Roberts e Ng em 1975 e de Hare e colaboradores em 1981 que encontraram uma frequência de folículos linfóides associadas a CT em 2,4 e 29,4%, respectivamente (Tabela 1).

Study (no. of cases)	Germinal Centers	
	No. of cases	Frequency (%)
Present study (n=613)	42	6.85
Roberts and Ng (n=450)	-	2.4
M J Hare et al., [7] (n=34)	10	29.4

Tabela 1. Comparação entre a frequência de cervicite folicular no esfregaço cervical em mulheres com a infecção de *Chlamydia sp.* Tabela retirada do artigo de Kumar, 2015.

Johnson e colaboradores em 1984 inocularam intravaginalmente o agente clamidiano em 14 saguis da espécie *Callithrix jacchus* de fêmeas adultas, e em seguida, realizaram esfregaço cervical para análise. Oito animais tiveram infecções que persistiram por 2 à 5 semanas. Seus resultados mostraram que metade deles desenvolveram cervicite aguda, e a outra metade obteve inflamação cervical leve, sendo que três deles aparentemente eliminaram a infecção dentro de uma semana após a inoculação, e durante esse período desenvolveram inflamação leve. Por fim, os últimos três eliminaram a infecção em até quinze dias após a inoculação e desenvolveram inflamação cervical leve caracterizada por eritema e muco cervical turvo. O diagnóstico de cervicite aguda nos animais infectados por clamídia foi confirmado pelo exame de cortes histológicos e esfregaços cervicais, que revelaram a presença de leucócitos polimorfonucleares, com linfócitos sendo ocasionalmente observados. Apesar de, as fêmeas dos saguis estarem infectadas pela bactéria CT, não foi detectado inclusões intracitoplasmáticas em nenhum dos esfregaços.

Em 1985, Paavonen e colaboradores avaliaram 32 mulheres com suspeita de doença inflamatória pélvica, das quais 23 (72%) delas

apresentaram endometrite. A CT foi encontrada em nove mulheres do grupo da endometrite, totalizando 39%, e os achados nas biopsias mostraram que a cervicite folicular foi mais comum no grupo das pacientes que possuíam infecção por clamídia. Das pacientes com endometrite, seis casos (26%) apresentaram endometrite leve, seis pacientes (26%) apresentaram endometrite moderada e 11 (48%) apresentaram endometrite grave. Cerca de 80% das que possuíam endometrite grave tinham salpingite, e as pacientes que usavam dispositivos contraceptivos intra-uterinos apresentaram endometrite de moderada a grave, bem mais recorrente do que as que não usavam.

Paavonen mostrou ainda, que a endometrite grave foi significativamente associada com a *C. trachomatis*, além de ser o microrganismo mais prevalente (36%) dentre *Neisseria gonorrhoea*, *Mycoplasma hominis*, vírus do herpes simples e bactérias anaeróbias. Por último, Paavonen relatou a possibilidade de um direcionamento específico de ativação de células B causadas pela CT.

O caderno de citopatologia ginecológica do Ministério da Saúde de 2012 atribuiu que a cervicite crônica folicular é causada pela bactéria *C. trachomatis* em cerca 50% dos casos. Não houve especificações dos dados coletados.

Erneholm e colaboradores empregaram em 2016 um modelo suíno miniatura de Gottingen, sexualmente maduros para investigar as principais alterações histopatológicas após a infecção genital por *Chlamydia trachomatis* de sorotipo D. Os resultados obtidos das alterações teciduais e infecciosos foram encontradas especialmente no trato genital inferior, sendo caracterizado por um aglomerado de numerosas células linfóides no subepitélio, característico de cervicite folicular, majoritariamente no terceiro dia depois da infecção. Ainda, na resposta inflamatória inicial estavam aumentados os níveis da ciclooxigenase-2 (cox-2) - importante para a síntese de prostaglandina - e da interleucina-8, contribuindo para o recrutamento das células de defesa contra a CT. Os anticorpos IgM⁺ e IgA⁺ encontrados no muco vaginal tiveram um leve aumento por volta do sétimo dia, e a resposta imune adaptativa foi encontrada por volta do décimo segundo dia pós-infecção.

Albritton e colaboradores em 2017 compararam as concentrações de IgG e IgA específicas para corpos elementares de CT no sangue (soro), no

muco endocervical e vaginal de 12 pacientes com a infecção clamidiana. Os resultados obtidos no soro foram que 67% (8/12) dessas pacientes apresentaram positividade para IgG específica para corpos elementares, e nas amostras endocervicais e vaginais 92% (11/12) de positividade de IgG específica para corpos elementares.

Os resultados de positividade de IgA para corpos elementares no soro e no muco vaginal foram de 92% (11/12) das mulheres e na secreção endocervical foi de 100% (figura 4).

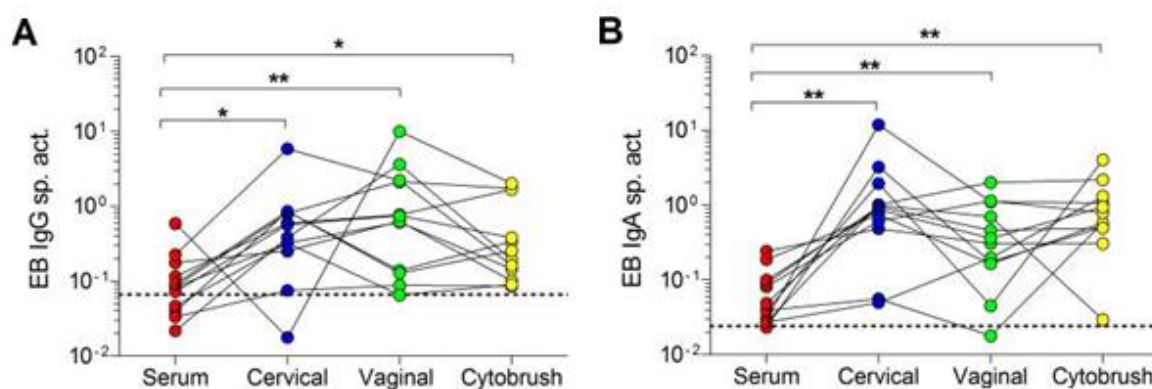


Figura 4. Positividade específica de IgG e IgA para corpos elementares de clamídia no soro, na mucosa cervical e vaginal, e no cytobrush. Imagem retirada do artigo de Albritton et al., 2017.

De acordo com os resultados, eles concluíram que a secreção cervical, o muco vaginal e o cytobrush apresentaram proporções significativamente maiores de IgG e IgA específicas para corpos elementares do que o soro, no entanto, não houve diferenças significativas na proporção de IgG e IgA das amostras genitais para corpos elementares de clamídia

Ogendi et al., 2018 avaliaram alguns tipos de resposta imune desenvolvido pela reação a CT em 13 mulheres infectadas pelo patógeno. Houve a coleta de amostras sanguíneas e lavagens cervico-vaginais para detecção de células imunes. A maioria das mulheres inscritas era afro-americana, com idade média de 22,6 anos. Quatro pacientes (30. 8%) foram diagnosticadas com cervicite e apenas uma (7,7%) com doença inflamatória

pélvica. Uma das 13 pacientes possuía o agente *Trichomonas vaginalis*, 3 de 13 (23,1%) estavam com vaginose bacteriana e 2 de 13 (15,4%) com candidíase. As análises revelaram que, o sangue periférico continha uma porcentagem maior de células T CD4⁺ do que T CD8⁺, e na mucosa genital, esses subconjuntos de linfócitos T estavam em níveis mais baixos, porém, semelhantes. Os autores fizeram comparação com outro estudo (FICARRA et al., 2008), mostrando porcentagem semelhante de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ no sangue e na região endocervical. Constataram que essa diferença deve-se ao local da coleta; Ficarra coletou da endocérvice usando cytobrush e Ogendi por lavagem da região cervicovaginal. Além disso, eles identificaram que o receptor de quimiocina tipo 5 (CCR5) associado a Th1 na mucosa, pode ser um importante marcador para o retorno das células T efectoras ao trato genital, gerando uma resposta imune adaptativa contra a *Chlamydia trachomatis*.

4. DISCUSSÃO

A frequência de ocorrência de cervicite crônica inespecífica no estudo de Kumar em 2015 foi de 89,23%, com 11% correspondendo ser de etiologia específica, causada pela CT e pelo Papilomavirus Humano (HPV). Ainda, o artigo ressaltou a importância desses achados benignos (cervicite folicular), pois traz também que uma possível causa possa ser bacteriana ou viral, e consequentemente um tratamento diferencial.

Johnson et al., 1984 mostram que as fêmeas adultas da espécie *Callithrix jacchus* infectadas com clamídia desenvolveram principalmente inflamação cervical leve e a maioria destas não conseguiram desenvolver sinais de cervicite visíveis por colposcopia, o que leva a uma análise interessante, pois se assemelha muito com o quadro clínico das mulheres infectadas por *C. trachomatis* sem apresentar muitas vezes sintomatologia. Além disso, 4 das 14 fêmeas analisadas possuíam no esfregaço cervical o achado positivo para linfócitos, cervicite folicular.

Paavonen e colaboradores em 1985, reafirmaram que a CT é um patógeno endometrial invasivo que causa principalmente inflamação do tipo grave, e pode ser considerado o agente mais prevalente (36%). Foi posto ainda

que, as bactérias facultativas anaeróbicas e endometrite gonocócica são limitadas a superfície da mucosa, enquanto que CT causa infecção profunda.

Albritton e colaboradores em 2017 concluíram que o sangue não é tão sensível quanto às amostras de muco no local infectado pelos patógenos. Houve afirmação do próprio autor em que as células T contribuem mais fortemente no combate a *Chlamydia trachomatis* no contato inicial do que os anticorpos, indo ao encontro com os achados de Morrison; Morrison, 2005 e Paavonen et al., 1985, citados nessa monografia.

Ogendi et al., 2018 mostraram que, as diferenças nos fenótipos dos linfócitos T entre o sangue periférico e a mucosa genital revelou uma maior proporção de células T ativadas na mucosa cervicovaginal em mulheres infectadas pela *C. trachomatis*, levando a crer que há uma distinção fenotípica entre os dois lugares coletados.

5. CONCLUSÃO

As alterações citológicas sugestivas de CT são pouco evidentes nos esfregaços cervicais, porém a cervicite folicular é um achado bastante frequente nas preparações convencionais em lâminas de vidro. Diante dos achados apresentados, a presença da cervicite folicular nas preparações citológicas indica uma forte associação com infecção por *Chlamydia trachomatis*.

Outro ponto relevante é que a maior parte das pacientes com CT são assintomáticas, sendo importante a implementação de exames de biologia molecular no SUS para confirmação desse diagnóstico, por ser uma tecnologia mais sensível e adequada, principalmente nos casos em que há troca de parceiros sexuais.

Quanto ao direcionamento específico da resposta imune foi encontrada uma predominância de linfócitos Th1 (CD4⁺) e níveis aumentados de anticorpos IgA e IgG das amostras de muco cervical e vaginal em mulheres com a infecção por *Chlamydia sp.*

6. REFERÊNCIAS

ALBRITTON, H. L.; KOZLOWSKI, P. A.; LILLIS, R. A.; MCGOWIN, C. L.; SIREN, J. D.; TAYLOR, S. N.; IBANA, J. A.; BUCKNER, L. R.; SHEN, L.; QUAYLE, A. J. A novel whole-bacterial enzyme linked-immunosorbant assay to quantify *Chlamydia trachomatis* specific antibodies reveals distinct differences between systemic and genital compartments. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8, 2017.

AUGER, M.; KHALBUSS, W.; NAYAR, R.; ZHAO, C.; WASSERMAN, P.; SOUERS, R.; THOMAS, N.; MORIARTY, A. T. Accuracy and false-positive rate of the cytologic diagnosis of follicular cervicitis: Observations from the College of American Pathologists Pap educational program. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v. 137, n. 7, p. 907–911, 2013.

BAUD, D.; REGAN, L.; GREUB, G. **Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes**, 2008.

BECKER, Y. Chlamydia. In: **Medical Microbiology**. 4. ed.

BLACK, C. M.; MORSE, S. A. The use of molecular techniques for the diagnosis and epidemiologic study of sexually transmitted infections. **Current Infectious Disease Reports**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 31–43, 2000.

BRUNHAM, R. C.; PAAVONEN, J.; STEVENS, C. E.; KIVIAT, N.; KUO, C. C.; CRITCHLOW, C. W.; HOLMES, K. K. Mucopurulent Cervicitis — The Ignored Counterpart in Women of Urethritis in Men. **New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 1, p. 1–6, 1984.

CHIUCHETTA, G. I. R.; RUGGERI, L. S.; PIVA, S.; CONSOLARO, M. E. L. Estudo das Inflamações e Infecções Cérvico-Vaginais Diagnosticadas pela Citologia. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 6, n. 2, 2002.

CLAUDE GOMPEL; LEOPOLD G. KOSS. **Livro: Citologia Ginecologica e Suas Bases Anatomoclinicas - Claude Gompel Leopold G Koss | Estante Virtual**. 1997.

DARVILLE, T.; HILTKE, T. J. Pathogenesis of Genital Tract Disease Due to *Chlamydia trachomatis*. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 201, n. S2, p. 114–125, 2010.

DAVID, L. M. Diagnostic tests and specimens used to screen for *Chlamydia trachomatis* in genitourinary medicine clinics in the United Kingdom. **International Journal of STD & AIDS**, v. 10, n. 8, p. 527–530, 1999.

DUNLOP, E. M. C.; GARNER, A.; DAROUGAR, S.; TREHARNE, J. D.; WOODLAND, R. M. Colposcopy, biopsy, and cytology results in women with chlamydial cervicitis. **Genitourinary Medicine**, v. 65, n. 1, p. 22–31, 1989.

ERNEHOLM, K.; LORENZEN, E.; BØJE, S.; OLSEN, A. W.; ANDERSEN, P.;

CASSIDY, J. P.; FOLLMANN, F.; JENSEN, H. E.; AGERHOLM, J. S. Genital tract lesions in sexually mature Göttingen minipigs during the initial stages of experimental vaginal infection with *Chlamydia trachomatis* serovar D. **BMC Veterinary Research**, v. 12, n. 1, p. 200, 2016.

GOMES, F. C. Estado atual do tratamento da Gervicite. **Artigos Rio-grandenses**, p. 491–502, 1939.

GONDEK, D. C.; OLIVE, A. J.; STARY, G.; STARNBACH, M. N. CD4 + T Cells Are Necessary and Sufficient To Confer Protection against *Chlamydia trachomatis* Infection in the Murine Upper Genital Tract . **The Journal of Immunology**, v. 189, n. 5, p. 2441–2449, 2012

GOODALL, J. C.; BEACOCK-SHARP, H.; DEANE, K. H. O.; GASTON, J. S. H. Recognition of the 60 kilodalton cysteine-rich outer membrane protein OMP2 by CD4+ T cells from humans infected with *Chlamydia trachomatis*. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 126, n. 3, p. 488–493, 2001.

GUERREIRO, H. M.; BARBOSA, H. S.; CONCEIÇÃO FILHO, J. L.; TISHCHENKO, L. M.; HAGGE, S. Flora vaginal e correlação com aspectos citológicos. **Revista de Saude Publica**, v. 20, n. 6, p. 415–420, 1986.

HAFNER, L. M. **Pathogenesis of fallopian tube damage caused by *Chlamydia trachomatis* infections**, Elsevier USA, 2015.

HALLSWORTH, P. G.; HEFFORD, C.; WADDELL, R. G.; GORDON, D. L. Comparison of antigen detection, polymerase chain reaction and culture for detection of *Chlamydia Trachomatis* in genital infection. **Pathology**, v. 27, n. 2, p. 168–171, 1995.

HARE, M. J.; TOONE, E.; TAYLOR- ROBINSON, D.; EVANS, R. T.; FURR, P. M.; COOPER, P.; OATES, J. K. FOLLICULAR CERVICITIS—COLPOSCOPIC APPEARANCES AND ASSOCIATION WITH CHLAMYDIA TRACHOMATIS. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 88, n. 2, p. 174–180, 1981.

HOLLAND, M. J.; CONWAY, D. J.; BLANCHARD, T. J.; MAHDI, O. M. S.; BAILEY, R. L.; WHITTLE, H. C.; MABEY, D. C. W. Synthetic peptides based on *Chlamydia trachomatis* antigens identify cytotoxic T lymphocyte responses in subjects from a trachoma-endemic population. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 107, n. 1, p. 44–49, 1997.

JOHANSSON, M.; LYCKE, N. Immunological memory in B-cell-deficient mice conveys long-lasting protection against genital tract infection with *Chlamydia trachomatis* by rapid recruitment of T cells. **Immunology**, v. 102, n. 2, p. 199–208, 2001.

JOHN., P. K. S. S.; ZIYAN T. SALIH. **Esboços de patologia - cervicite crônica**. 2014. Disponível em:

<<http://www.pathologyoutlines.com/topic/cervixchroniccervicitis.html>>. Acesso em: 24 out. 2019.

JOHNSON, A. P.; HARE, M. J.; WILBANKS, G. D.; COOPER, P.; HETHERINGTON, C. M.; AL-KURDI, M.; OSBORN, M. F.; TAYLOR-ROBINSON, D. A colposcopic and histological study of experimental chlamydial cervicitis in marmosets. **British journal of experimental pathology**, v. 65, n. 1, p. 59–65, 1984.

JUDSON, F. N. Epidemiology and Control of Nongonococcal Urethritis and Genital Chlamydial Infections: A Review. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 8, n. 2, p. 117–126, 1981.

KARGER. Chlamydial Infection: A Clinical and Public Health Perspective. In: BLACK, C. M. (Ed.). **Chlamydial Infection: A Clinical and Public Health Perspective**. p. 1–8.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robbins patologia básica**. 2013.

KUMAR, N. B. Cervicitis: How often is it non-specific! **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 9, n. 3, p. 11 – 12, 2015.

LI, W.; MURTHY, A. K.; CHAGANTY, B. K. R.; GUENTZEL, M. N.; SESHU, J.; CHAMBERS, J. P.; ZHONG, G.; ARULANANDAM, B. P. Immunization with dendritic cells pulsed ex vivo with recombinant chlamydial protease-like activity factor induces protective immunity against genital chlamydia muridarum challenge. **Frontiers in Immunology**, v. 2, n. DEZ, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **NOMENCLATURA BRASILEIRA PARA LAUDOS CERVICAIS E CONDUTAS PRECONIZADAS** Recomendações para profissionais de saúde. 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. **Caderno de Referência 1: Citopatologia Ginecológica**. 2012

MIRANDA, R.S. **ATLAS DIGITAL DE CITOLOGIA CÉRVICO-VAGINAL: UM E-BOOK COMO FERRAMENTA DE APOIO DIAGNÓSTICO NO TESTE DE PAPANICOLAU**. Orientador: Maria Luiza Cotrim Sartor de Oliveira. 2019. 97 f. Trabalho Acadêmico (Aprimoramento - Citologia Oncótica) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Botucatu, 2019.

MORRISON, S. G.; MORRISON, R. P. A Predominant Role for Antibody in Acquired Immunity to Chlamydial Genital Tract Reinfection. **The Journal of Immunology**, v. 175, n. 11, p. 7536–7542, 2005.

NAYAR, R.; WILBUR, D. C. **The bethesda system for reporting cervical cytology: A historical perspective**, S. Karger AG, 2017.

NEWMAN, L.; ROWLEY, J.; HOORN, S. Vander; WIJESOORIYA, N. S.; UNEMO, M.; LOW, N.; STEVENS, G.; GOTTLIEB, S.; KIARIE, J.

TEMMERMAN, M. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting, **Public Library of Science**, 2015.

NUMAZAKI, K.; WAINBERG, M. A.; MCDONALD, J. Chlamydia trachomatis infections in infants. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 140, n. 6, p. 622, 1989.

OGENDI, B. M. O.; BAKSHI, R. K.; SABBAJ, S.; BROWN, L. D.; LEE, J. Y.; KAPIL, R.; GEISLER, W. M. Distinct peripheral vs mucosal T-cell phenotypes in chlamydia-infected women. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 78, n. 6, 2017.

ORTIZ, L.; ANGEVINE, M.; KIM, S. K.; WATKINS, D.; DEMARS, R. T-cell epitopes in variable segments of Chlamydia trachomatis major outer membrane protein elicit serovar-specific immune responses in infected humans. **Infection and immunity**, v. 68, n. 3, p. 1719–23, 2000.

OSTERGAARD, L. Diagnosis of urogenital Chlamydia trachomatis infection by use of DNA amplification. **APMIS. Supplementum**, v. 89, p. 5–36, 1999.

PAAVONEN, J.; AINE, R.; TEISALA, K.; HEINONEN, P. K.; PUNNONEN, R.; LEHTINEN, M.; MIETTINEN, A.; GRÖNROOS, P. Chlamydial endometritis. **Journal of Clinical Pathology**, v. 38, n. 7, p. 726–732, 1985.

PIAZZETTA, R. C. S.; CARVALHO, N. S. De; ANDRADE, R. P. De; PIAZZETTA, G.; PIAZZETTA, S. R.; CARNEIRO, R. Prevalência da infecção por Chlamydia Trachomatis e Neisseria Gonorrhoea em mulheres jovens sexualmente ativas em uma cidade do Sul do Brasil. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 33, n. 11, p. 328–333, 2011.

RANK, R. G.; SODERBERG, L. S.; BARRON, A. L. Chronic chlamydial genital infection in congenitally athymic nude mice. **Infection and immunity**, v. 48, n. 3, p. 847–9, 1985.

ROBERTS, T. H.; NG, A. B. Chronic lymphocytic cervicitis: cytologic and histopathologic manifestations. **Acta cytologica**, v. 19, n. 3, p. 235–43, 1975.

SEADI, C. F.; ORAVEC, R.; VON POSER, B.; CANTARELLI, V. V.; ROSSETTI, M. L. **Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: Vantagens e desvantagens das técnicas**, 2002.

TAVARES, T. G.; KRUNN, P.; COSTA, E. I.; PADILHA, C. M. L.; PINTO, Á. P. CERVICITES E SEUS AGENTES NA ROTINA DOS EXAMES COLPOCITOLÓGICOS. **J bras Doenças Sex Transm**, v. 19, n. 1, p. 30–34, 2007.

THOMPSON, S. E.; WASHINGTON, A. E. EPIDEMIOLOGY OF SEXUALLY TRANSMITTED CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTIONS. **Epidemiologic Reviews**, v. 5, n. 1, p. 96–123, 1983.

VASILEVSKY, S.; GREUB, G.; NARDELLI-HAEFLIGER, D.; BAUD, D. Genital Chlamydia trachomatis: Understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 2, p. 346–370, 2014.

WAGENLEHNER, F. M. E.; NABER, K. G.; WEIDNER, W. **Chlamydial infections and prostatitis in men**, 2006.

WANG, S. P.; THOMAS GRAYSTON, J. Three new serovars of chlamydia trachomatis: Da, Ia, and I2a. **Journal of Infectious Diseases**, v. 163, n. 2, p. 403–405, 1991.

WARD, M. E. Chlamydial classification, development and structure. **British Medical Bulletin**, v. 39, n. 2, p. 109–115, 1983.

WARFORD, A.; CHERNESKY, M.; PETERSON, E. Laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. **American Society for Microbiology Press**, 1999.

WEISS, G.; GOLDSMITH, L. T.; TAYLOR, R. N.; BELLET, D.; TAYLOR, H. S. Inflammation in reproductive disorders. In: **REPRODUCTIVE SCIENCES 2009, Anais**. 2009

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008**. 2012.