

Metodologia de pesquisa da pneumonia adquirida na comunidade

Foi com satisfação que recebi o primeiro número do ano 2000 do nosso *Jornal de Pneumologia*, no qual, entre outras, é muito oportuna a seção de Pós-Graduação, detalhando o planejamento e a redação do trabalho científico.

Chama a atenção o trabalho publicado sobre pneumonia adquirida na comunidade, por Rosali Teixeira Rocha *et al.*, o primeiro levantamento das pneumonias adquiridas na comunidade em nosso país, que merece algumas considerações.

O esforço realizado pelos autores tem grande mérito, pois a pneumonia é em nosso país a 3ª causa de mortalidade geral e a 1ª causa de mortalidade por doenças infecciosas.

Gostaria, porém, de chamar a atenção para a metodologia desse levantamento das PAC, cujo planejamento é essencial para a validade do trabalho científico. Os autores usaram para classificar pneumonia causada pelo gênero *Chlamydia* um teste ELISA, o qual determina anticorpos da classe IgG para o gênero. Ora, não podemos usar um teste sorológico para todo o gênero *Chlamydia* por um motivo muito simples: estaremos detectando anticorpos IgG para *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci* ou *Chlamydia pneumoniae*? Com esse teste não é possível determinar qual a espécie de *Chlamydia* detectada, tampouco aquela que causou a elevação desses anticorpos... A presunção dos autores, “baseados em dados de literatura”, é de que “o agente responsável por essas pneumonias seja *Chlamydia pneumoniae*, uma vez que os pacientes do estudo não tiveram contato com pássaros; e infecção do trato respiratório inferior por *Chlamydia trachomatis* não é descrita em pacientes adultos imunocompetentes” (pág. 10, parágrafo 6). Preciso discordar dessa metodologia e dessa presunção, baseada na mesma literatura a que se referem. Em 1983 foi feito o primeiro isolamento respiratório de uma cepa de *Chlamydia psittaci* “não usual” em um estudante da Universidade de Washington com faringite, que foi chamado AR-39 (*Acute Respiratory*). Essa cepa era em tudo semelhante a uma *Chlamydia* que havia sido isolada da conjuntiva de uma criança em Taiwan, em 1965, por pesquisadores ingleses, designada TW-183, que provavelmente era um patógeno respiratório, pois não produzia doença ocular. Essa nova *Chlamydia* foi então designada TWAR, baseado nos códigos laboratoriais de ambas as cepas, e responsabilizada por causar pneumonia, bronquite e fa-

ringite⁽¹⁾. Nessa ocasião foi também utilizado o método sorológico da microimunofluorescência (que era já utilizado para *Chlamydia trachomatis*) para o diagnóstico de infecção por essa bactéria no soro da fase aguda e convalescente, o que deu início aos estudos soropidemiológicos. Os autores concluíram que a cepa TWAR devia ser uma cepa de *C. psittaci*, cujo hospedeiro seria o homem – pois na epidemia de pneumonia na Finlândia também não se achava uma fonte de contato com pássaros⁽¹⁻³⁾. Estudos subsequentes⁽⁴⁻¹⁴⁾ resultaram na classificação da cepa TWAR como a terceira espécie do gênero *Chlamydia*, designada então como *Chlamydia pneumoniae*, responsabilizada por causar pneumonia, bronquite e faringite.

Se os anos 80 foram férteis pela descoberta dessa nova espécie, os anos 90 foram marcados pelos estudos da associação de *C. pneumoniae* a doenças crônicas como asma, DPOC, aterosclerose, artrite reativa e sarcoidose; pelo uso da PCR para o diagnóstico da infecção aguda; pela descoberta do “estado de portador”^(15,16), que invalida o uso isolado da PCR para o diagnóstico da infecção aguda por *C. pneumoniae*, exigindo o diagnóstico sorológico concomitante pela microimunofluorescência para caracterizar soroconversão⁽¹⁷⁾.

No fim da década de 80, os pesquisadores começaram a investigar a pneumonia causada por *C. pneumoniae*, utilizando pioneiramente a técnica da microimunofluorescência, específica para TWAR^(3,4,18-30), progressivamente abandonando o teste de fixação do complemento, considerado um teste diagnóstico para psitacose⁽¹²⁾. Os principais trabalhos de levantamento da etiologia da pneumonia adquirida na comunidade⁽¹⁸⁻³⁰⁾ constataram então que TWAR era uma importante causa de pneumonia, contribuindo para cerca de 5-15% de todos os casos⁽²⁸⁾. Ao mesmo tempo, observou-se que a prevalência de pneumonias causadas pelas bactérias “atípicas” *Legionella*, *C. pneumoniae* e *Mycoplasma pneumoniae* podia chegar a até 38,3%⁽²⁶⁾; em algumas séries, TWAR alcançava 17,9% e a soma das três bactérias atípicas, 63,3%⁽²⁷⁾.

Desde o clássico trabalho de Fang *et al.*⁽¹⁹⁾ chamando atenção sobre a prevalência das bactérias atípicas como causadoras de PAC, todos os autores usaram e usam até hoje a determinação de anticorpos IgG e IgM separadamente para *Chlamydia pneumoniae*, *C. trachomatis* e *C. psittaci*. O motivo é que a infecção sexualmente transmissível por *C. trachomatis* é tão prevalente, que corremos o risco de detectar em nossos doentes altos títulos de

anticorpos (especialmente IgG) para o gênero *Chlamydia* atribuindo-os à *Chlamydia pneumoniae* equivocadamente. Corroborando essa interpretação, transcrevo, a propósito do diagnóstico da doença ativa por *Chlamydia trachomatis* pela técnica de fixação do complemento: “a prevalência de IgG anti-*Chlamydia* é alta em adultos sexualmente ativos, mesmo naqueles que não têm uma infecção ativa (por *C. trachomatis*) e se deve provavelmente a infecção passada⁽³¹⁾.”

Em 1996, quase meio milhão de casos de infecção por *C. trachomatis* foram comunicados ao CDC de Atlanta, numa taxa de 195/100.000hab⁽³²⁾. A OMS estima correntemente que há aproximadamente 500 milhões de novas doenças sexualmente transmissíveis por ano, das quais 90 milhões provavelmente são por *C. trachomatis*⁽³³⁾. O problema de diagnosticar essas infecções é que tanto no homem como na mulher a infecção por *Chlamydia trachomatis* freqüentemente não produz sintomas, especialmente nessa última. Estudos soropidemiológicos em mulheres com obstrução tubária, infertilidade ou gravidez ectópica mostraram que, apesar de não terem história de doença inflamatória pélvica, na sua maioria elas tinham anticorpos séricos elevados a *C. trachomatis* – o que levou ao conceito de uma forma “silenciosa” de doença inflamatória pélvica, não diagnosticada, capaz de causar dano tubário⁽³⁴⁾.

Usando o método da microimunofluorescência para *Chlamydia* alguns pesquisadores⁽³⁵⁾ notaram que a maioria de adultos e adolescentes avaliados para infecção por *C. pneumoniae* tinha também anticorpos para *C. trachomatis* em títulos similares, provavelmente devido a infecção genital coexistente ou prévia.

Voltando ao trabalho sobre pneumonias, que usou um teste ELISA comparável ao teste de fixação do complemento (pois ambos fazem somente a detecção de anticorpos IgG para o gênero *Chlamydia*), nós perguntamos: 1) Não sendo esse teste ELISA empregado na referida pesquisa espécies-específico, não estaria também detectando anticorpos da classe IgG a *Chlamydia trachomatis*? 2) Poderia alguém garantir que o aumento de três vezes nos títulos séricos seria devido somente à espécie *Chlamydia pneumoniae*? 3) Esses mesmos pacientes “com soroconversão” para *Chlamydia species* não poderiam ter um infiltrado pulmonar por outra bactéria (por ex., pneumococo, cuja cultura de escarro é freqüentemente negativa) associado a um aumento nos títulos séricos a *Chlamydia trachomatis*, detectado por esse teste ELISA? 4) Como o teste ELISA é reconhecidamente propenso a dar reações falso-positivas, esse aumento de três vezes no título sérico de anticorpos IgG não estaria incluindo essas reações?

Até o presente momento a única metodologia aprovada internacionalmente para a pesquisa de *Chlamydia*

pneumoniae é o teste de microimunofluorescência para a determinação em separado de anticorpos IgG e IgM para cada espécie de *Chlamydia*^(*).

O critério diagnóstico de pneumonia por *C. pneumoniae* exige a elevação de quatro vezes nos títulos séricos de anticorpos IgG ou IgM para a espécie *Chlamydia pneumoniae*; ou título único de IgG $\geq 1: 512$ ou de IgM $\geq 1: 32$ pela técnica de microimunofluorescência. Desenvolvida pelo grupo do Dr. Grayston, na década de 70, inicialmente para o diagnóstico sorológico da infecção por *C. trachomatis*, a microimunofluorescência (MIF) é ainda a única técnica específica para cada espécie do gênero *Chlamydia*. Consiste em utilizar cada espécie de *Chlamydia*, obtida por cultura de células em separado; a suspensão de bactérias concentrada, purificada e formalinizada para cada uma das espécies previamente obtidas em cultura de células (*C. pneumoniae*, *C. trachomatis* e *C. psittaci*), que contém aproximadamente 10^9 organismos por ml, é então posta numa lâmina, onde a seguir é colocado o soro do paciente em diluições sucessivas. Testa-se separadamente cada espécie de *Chlamydia* com cada soro e após a secagem é feita a leitura em microscópio de alta potência. É uma técnica difícil de ser executada e requer alguma experiência para obter resultados confiáveis, porém tem sido usada por vários grupos em todo o mundo, apresentando um índice de concordância de resultados > 80% entre os laboratórios que a utilizam^(34,36-38).

Há necessidade de um teste mais rápido e de mais fácil execução que o da microimunofluorescência para o diagnóstico de *C. pneumoniae*, cuja sensibilidade (especialmente em crianças) e especificidade em adultos tem sido questionada pela detecção de possíveis reações cruzadas entre as três espécies de *Chlamydia*^(35,39) – suposição atribuída a interpretação imprópria da técnica⁽¹⁴⁾.

É possível que seja comprovada brevemente a validade de um teste ELISA recombinante (rDNA LPS ELISA) quando obtivermos sua sensibilidade por comparação com o padrão-ouro da cultura e/ou do PCR. Por enquanto, porém, sua comparação com o teste de microimunofluorescência^(40,41) mostra que esse último continua sendo o teste mais sensível e o único espécies-específico, internacionalmente recomendado para a pesquisa das infecções por *C. pneumoniae*⁽⁴²⁾.

Quanto ao teste ELISA que foi utilizado nesse estudo, não há referências sobre ele na literatura que recomendem seu uso para o diagnóstico das pneumonias causadas por *C. pneumoniae* – parece-me que nem mesmo nas referências bibliográficas dos autores dessa pesquisa. Mesmo no trabalho de levantamento soropidemiológico de infecções por *Chlamydia pneumoniae* citado⁽²²⁾, no

(*) Grayston, JT – comunicação pessoal, abril 2000.

qual foram pesquisados também somente anticorpos IgG, a técnica utilizada foi a microimunofluorescência.

Finalmente, gostaria de dizer que o assunto é apaixonante e poderíamos ficar discutindo a metodologia de pesquisa da pneumonia adquirida na comunidade indefinidamente. Há muito que aprender, muito a discutir e muito a fazer. Fico feliz por ver que o *Jornal de Pneumologia* abriu a discussão sobre a importância das bactérias atípicas como causadoras da pneumonia adquirida na comunidade em nosso país.

DR^a MARIA BERNADETE FERNANDES CHEDID
Mestre e Doutoranda em Pneumologia pela UFRGS, FCCP

REFERÊNCIAS

1. Grayston JT, Kuo C-C, Wang S-P, Altman J. A new *Chlamydia psittaci* strain TWAR isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1986;315:161-168.
2. Saikku P, Wang S-P, Kleemola M, Brander E, Rusanen E, Grayston JT. An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 1985;151:832-839.
3. Marrie TJ, Wang SP, Kuo C-C, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*. Presented at the 25th meeting of Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Minneapolis, September 29-October 2 (abstract), 1985.
4. Marrie TJ, Grayston JT, Wang SP, Kuo C-C. Pneumonia associated with the TWAR strain of *Chlamydia*. *Ann Intern Med* 1987;106:507-511.
5. Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R, Wang SP, Grayston JT. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydial* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988;157:230-236.
6. Grayston JT, Diwan VK, Cooney M, et al. Community- and hospital-acquired pneumonia associated with *Chlamydia* TWAR infection demonstrated serologically. *Arch Intern Med* 1989;149:169-173.
7. Grayston JT, Kuo C-C, Campbell LA, Wang SP. *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 1989;39:88-90.
8. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161:618-625.
9. Thom DH, Grayston JT, Wang SP, et al. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR, *Mycoplasma pneumoniae* and viral infections in acute respiratory disease in a university student health clinic population. *Am J Epidemiol* 1990;132:248-256.
10. Aldous MB, Grayston JT, Wang SP, Foy HM. Seroepidemiology of *Chlamydia pneumoniae* TWAR infection in Seattle families, 1966-1979. *J Infect Dis* 1992;166:646-649.
11. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992;15:757-763.
12. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:675-685.
13. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). In: Mandell, Douglas and Bennets's. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed, 1995;1696-1701.
14. Grayston JT. Future needs in *C. pneumoniae* research. *Progress Med* 1997;17(Suppl 2):9-10.
15. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, et al. Asymptomatic respiratory tract infection with *Chlamydia pneumoniae* TWAR. *J Clin Microbiol* 1991;29:2082-2083.
16. Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, et al. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis* 1995;20:1174-1178.
17. Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* - Clinical spectrum. In: Stephens RS, Byrne BI, Christiansen G, et al. (eds). *Chlamydial infections*. Berkeley, California: University of California Printing Services, 1998;145-154.
18. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11:586-599.
19. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990;69:307-316.
20. Bates JH, Campbell GD, Barron, McCracken GA, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. *Chest* 1992;101: 1005-1012.
21. Almirall J, Morato F, Riera F, et al. Incidence of community-acquired pneumonia and *Chlamydia pneumoniae* infection: a prospective multicentre study. *Eur Respir J* 1993;6:14-18.
22. Karvonen M, Tuomilehto J, Pitkaniemi J, Saikku P. The epidemic cycle of *Chlamydia pneumoniae* infection in Eastern Finland, 1972-87. *Epidemiol Infect* 1993;110:349-460.
23. Kauppinen MT, Herva E, Leinonen M, et al. The etiology of community-acquired pneumonia among hospitalized patients during a *Chlamydia pneumoniae* epidemic in Finland. *Infect Dis* 1995;172:1330-1335.
24. Bartlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1995;33:1618-1624.
25. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-477.
26. Marrie JT, Peeling RW, Fine MJ, et al. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: the frequency of atypical agents and clinical course. *Am J Med* 1996;101:508-515.
27. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al. Multiple pathogens in adult patients admitted with community-acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 patients. *Thorax* 1996;51:179-184.
28. Marston BJ, Plouffe JF, File TM Jr, et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Results of a population-based active surveillance study in Ohio. The Community-Based Pneumonia Incidence Study Group. *Arch Intern Med* 1997;157:1709-1718.
29. Bartlett JG, Breiman RF, Mandel LA, et al. Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. *Clin Infect Dis* 1998;26: 811-838.
30. Sopena N, Sabriá-Leal M, Pedro-Botet ML, et al. Comparative study of the clinical presentation of Legionella pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest* 1998;113:1195-1200.
31. Jones RB. *Chlamydia trachomatis*. In: Mandell, Douglas and Bennets's. Principles and practice of infectious diseases. 4th ed. 1995;1679-1693.
32. WHO (World Health Organization). Global prevalence and incidence of selected curable sexually-transmitted diseases. Overview and estimates. Geneva: WHO, 1996.
33. Division of STD/HIV prevention, sexually-transmitted diseases surveillance, 1996. US Department of Health & Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, July, 1997.
34. Schacter J, Grayston JT. Epidemiology of human chlamydial infection. In: Stephens RS, Byrne BI, Christiansen G, et al. (eds). *Chlamydial*

- infections. Berkeley, California: University of California Printing Services, 1998;159-162.
35. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae* infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:260-261.
36. Wang SP, Grayston JT. Human serology in *Chlamydia trachomatis* infection with micro-immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974;130:388-397.
37. Wang S-P, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR) microimmunofluorescence antibody studies – 1998 Update. In: Stephens RS, Byrne BI, Christiansen G, et al. (eds). Chlamydial infections. Berkeley, California: University of California Printing Services, 1998;145-162.
38. Peeling RW, Wang SP, Grayston JT, et al. Chlamydia serology: interlaboratory variation in micro-immunofluorescence results. In: Stephens RS, Byrne BI, Christiansen G, et al. (eds). Chlamydial infections. Berkeley, California: University of California Printing Services, 1998;159-162.
39. Ozzane G, LeFebvre J. Specificity of the microimmunofluorescence assay for the serodiagnosis of *C. pneumoniae* infections. *Can J Microbiol* 1992;38:1185-1189.
40. Verkooyen RP, Van Lent NA, Mousavi Joulandan SA, et al. Diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease by microimmunofluorescence and ELISA. *J Med Microbiol* 1997;4:9594.
41. Ouchi K. Comparison of the ELISA kit using a recombinant *Chlamydia*-specific LPS (rELISA, medac, Hamburg) with the MIF test in *Chlamydia pneumoniae* infections. *Progress in Med* 1997;17(Suppl 2):28.
42. Bartlett JG. Pneumonia. In: Management of respiratory tract infections. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.

Réplica

Em resposta às questões levantadas pela Dr^a Maria Bernadete Fernandes Chedid sobre nosso trabalho: Pneumonia adquirida na comunidade em pacientes tratados ambulatorialmente: aspectos epidemiológicos, clínicos e radiológicos das pneumonias atípicas e não atípicas. *J Pneumol* 26(1) – jan/fev de 2000.

Questão nº 1:

É possível a detecção de anticorpos da classe IgG para *C. trachomatis* no teste ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) utilizado, já que é dirigido contra as três espécies (*C. trachomatis*, *C. pneumoniae* e *C. psittaci*).

Questão nº 2:

Não podemos garantir que o aumento de três vezes no título sérico tenha sido somente pela espécie *C. pneumoniae*. Sabemos que o teste não é específico. Porém, seria muita coincidência que todos os pacientes tivessem quadro clínico e radiológico para pneumonia e infecção genital ativa, já que houve variação no título.

Questão nº 3:

A questão de nº 3 é igual à de nº 2. Somente faremos a observação de que não fizemos pesquisa para *S. pneumoniae* que ainda é o primeiro agente mais freqüente como causa da PAC. Não sabemos a real incidência desse agente no Brasil; portanto, não podemos afastar a possibilidade de que esses pacientes tivessem pneumonia *S. pneumoniae* associada, ou como causa isolada, ou por outro agente não pesquisado, ou outro agente ainda não descrito na literatura. Lembramos que 30 a 50% da etiologia de PAC ainda é desconhecida.

Questão nº 4:

Esta questão tem o mesmo teor das demais, ou seja, atribuir um resultado falso-positivo em função do teste utilizado. Tivemos a preocupação de testar os soros pareados dos pacientes numa mesma série, para diminuir a possibilidade de erros técnicos. O valor do ponto de corte clínico calculado foi designado para diminuir a possibilidade de resultado falso-positivo. Se pudéssemos ter a cultura do material, que é considerado padrão-ouro, realizada nos pacientes submetidos ao teste ELISA, poderíamos responder a todas essas questões⁽¹⁾. Pois, nem utilizando MIF (microimunofluorescência), que é específico para *C. pneumoniae*, estaremos livres de termos resultados falso-positivos⁽²⁾.

O teste ELISA, em momento algum no estudo, é recomendado para pesquisa de *C. pneumoniae*. Ele foi utilizado para pesquisa de *Chlamydia sp.* Existem na literatura indicações desse tipo de teste para pesquisa de *Chlamydia sp.*^(3,4).

A referência de nº 18, citada no estudo, e não a de nº 21, como citado pela leitora, trata de um estudo realizado por Kerttula *et al.* Nesse, 162 pacientes foram avaliados. Eles se utilizaram dos testes fixação de complemento e ELISA para diagnóstico de *Chlamydia sp.* Os casos positivos eram confirmados por imunofluorescência. O agente etiológico foi identificado em 79 pacientes (49,4%). Entre os agentes identificados, *Chlamydia sp* esteve presente em 15 pacientes (10 dos quais não foram detectados pela fixação de complemento, mas foram pelo teste ELISA e confirmados por imunofluorescência – neste estudo também não houve determinação da espécie). Existe um outro estudo de Ladany *et al.*⁽⁵⁾ mostrando a possibi-

lidade de utilizar um teste ELISA para diagnóstico de *C. pneumoniae*. Eles descrevem o desenvolvimento e avaliação desse tipo de teste para diferenciar anticorpos da classe IgG de *C. trachomatis* de *C. pneumoniae*, eliminando a reatividade cruzada entre elas extraíndo lipopolissacáride (LPS) comum com uma solução quelante e detergente. Como não foi esse o teste utilizado em nosso estudo, não foi colocado entre as referências. Diversos estudos utilizando do teste ELISA específico *C. pneumoniae* têm sido publicados, recentemente. Em correspondência com Dr. Grayston, ele nos conta dos resultados desapontadores com testes ELISA. Sabemos que MIF ainda é o mais específico para *C. pneumoniae* e, de forma bastante animadora, nos diz que estudos em pneumonia nunca são fáceis.

No Brasil, a pesquisa em etiologia de pneumonia adquirida na comunidade ainda caminha a passos muito lentos. Temos que lidar com várias limitações, por exemplo, testes específicos não disponíveis e, sempre, muito caros, inviabilizando qualquer projeto de pesquisa. Mas isso não significa que desistiremos desse projeto.

ROSALI TEIXEIRA ROCHA

ANNA CRISTINA VITAL

CLYSTENES ODYR S. SILVA

CARLOS ALBERTO DE CASTRO PEREIRA

JORGE NAKATANI

Universidade Federal de São Paulo (Unifesp-EPM)

REFERÊNCIAS

1. Campbell JF, Barnes RC, Kozarsky PE, Spika JS. Culture-confirmed pneumoniae due to *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1991;164:411-413.
2. Verkooyen RP, Hazenberg MA, Van Haaren GH, et al. Age-related interference with *Chlamydia pneumoniae* microimmunofluorescence serology due to circulating rheumatoid factor. *J Clin Microbiol* 1992;30:1287-1290.
3. Ridgway GL, Taylor-Robinson D. Current problems in microbiology: Chlamydial infections: Which laboratory test? *J Clin Pathol* 1991;44:1-5.
4. Theharne JD, Forsey T. Chlamydial serology. *Br Med Bull* 1983;39:194-200.
5. Ladany S, Black CM, Farshy CE, Ossewaarde JM, Barnes RC. Enzyme immunoassay to determine exposure to *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR). *J Clin Microbiol* 1989;27:2778-2783.