

Clamidia: uma proposta de revisão de literatura

Nome: Bianca Campato Lucchiari

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo gira em torno da temática *das Chlamydiae*, que são bactérias patogênicas obrigatórias intracelulares de células eucariontes e que são responsáveis, por exemplo, pela doença sexualmente transmissível mais prevalente no mundo, isto é, a clamídia, que pode afetar tanto homens quanto mulheres, provocando, quase sempre, consequências negativas sociais e sanitárias de grande amplitude.

Conforme se observa, as *Chlamydiae*, em que pese a considerável atenção que vem recebendo dos especialistas, dos pesquisadores e dos variados profissionais da área da saúde, prossegue sendo um obstáculo grave à saúde. Tentando responder ao problema que diz respeito ao que poderia ser feito com vistas a amenizar tais dificuldades, acredita-se, ainda, que a divulgação sistemática e planejada de informações corretas sobre a questão poderia bem atuar no sentido de esclarecer alguns profissionais da saúde, alguns formadores de opinião e, posteriormente, uma parte da população leiga.

Com isso em mente, pretende-se por meio do conteúdo do presente artigo oferecer um material bibliográfico metódico e, tanto quanto possível, didático, que, depois de lido, sirva de apoio teórico e técnico a profissionais da saúde e a leigos (principalmente formadores de opinião) para que eles possam desenvolver um trabalho de esclarecimento mais efetivo e global a respeito das clamídias.

Uma ação nesse sentido semelha ser de vital importância em virtude de vários aspectos fundamentais que se mencionam agora: a clamídia é considerada a doença sexualmente mais transmitida em termos mundiais, sendo um dos fatores causadores tanto da infertilidade da mulher quanto a do homem, isso sem mencionar outras patologias ou condições de sofrimento. Para além disso, não se deve perder de vista que inexiste, por exemplo, vacina para clamídiia, sendo o sexo seguro a única forma de prevenção, provando mais uma vez a importância da divulgação do conhecimento.

Isso considerado, pode-se declarar que o objetivo geral deste artigo consiste em caracterizar a bactérias da ordem *Chlamydiales* – dando atenção

especial à *C. Trachomatis* - com o fito de divulgar informações sistemáticas, metódicas, organizadas e didáticas sobre elas para efeito de uma mais eficiente divulgação dessa matéria, mitigando, tanto quanto possível, suas consequências danosas.

No plano dos objetivos secundários, podem ser destacados os seguintes itens:

- Caracterizar as bactérias dessa ordem;
- Realizar um levantamento bibliográfico dessas bactérias, muitas vezes presentes mas desconhecida na população por se apresentar frequentemente de forma assintomática.
- Descrever o ciclo de vida, a infecção e o diagnóstico laboratorial,
- Planejar ações de prevenção sobre o tema, acima de tudo, entre a população adolescente;
- Planejar ações de divulgação e popularização científico sobre a questão em causa.

A esta altura torna-se importante esclarecer que este estudo se classifica como artigo bibliográfico, mais especificamente como de revisão literária/teórico-conceitual, não adentrando, portanto, no campo experimental ou empírico. Nesse sentido, a utilização da metodologia teórico-bibliográfica resulta que não haverá necessariamente no texto um tópico claramente que se possa denominar como “resultados e métodos” ou mesmo “Discussão. Sua estrutura, portanto, se avizinha do esquema geral Introdução, Desenvolvimento e Conclusões (IDC), com tópicos temáticos e não estruturais.

Com efeito, passa-se a partir deste instante ao Desenvolvimento, com uma espécie de fundamentação teórica, que compõe um elemento essencial do trabalho visto que nele se concentrarão o núcleo das informações que serão repassadas aos futuros leitores por meio de variadas atividades de divulgação científica e vulgarização.

2 As Chlamydiae

2.1 Conceituação

Em termos descritivos, as *Chlamydiae*, possuem morfologia cocóide, com um tamanho aproximado de 0,4 μm , possuindo parede celular semelhante à das

bactérias gram-negativas. Além disso, elas são imóveis e parasitas. Por terem uma vida intracelular obrigatória, foram originalmente consideradas vírus. Porém, não são vírus, pois, entre outras coisas, não possuem RNA nem DNA (Black, 1997).

Ainda para efeito de caracterização inicial do gênero de bactérias em questão, cumpre informar que o gênero *Chlamydia* possui 12 espécies, algumas delas adiante brevemente descritas.

A *Chlamydia trachomatis* é a espécie que produz inclusões intracitoplasmáticas compactas que contêm glicogênio. Já a *Chlamydia pneumoniae* são patógenos exclusivamente humanos. No que diz respeito à *Chlamydia psittaci*, trata-se da espécie, que, além de infectar vias aéreas de humanos, é agente de contaminação das aves e de alguns mamíferos inferiores; por fim, é preciso mencionar a *Chlamydia pecorum*, responsável por infecção no gado, em ovinos e em suínos (Black, 1997).

A clamídia pneumoniae (TWAR) é assintomática, podendo estar associada a uma doença discreta, em que não haverá sinais e sintomas capazes de diferenciar especificamente as infecções por esse gênero. A referida doença ocorre pelas vias respiratórias tanto na parte superior quanto na parte inferior, podendo dela resultar faringite, sinusite e até menos otite média, e sendo acompanhadas de doenças respiratórias inferiores. A doença primária consiste em pneumonia atípica semelhante àquela causada por mycoplasma pneumoniae. Nesse sentido, acredita-se que 5 a 20% dos casos de pneumonia adquirida nas comunidades em pessoas jovens sejam causadas por clamídia pneumoniae (Kuo C-C, et. Al/ 1995)

No caso de contaminação por *C. trachomatis* nos sujeitos que apresentam sintomatologia, pode ocorrer a presença de corrimento e ectrópio, o que coincide com os achados de alguns estudos, os quais encontraram a presença de corrimento vaginal dito anormal, definido como secreção, com características diferentes das produzidas nos períodos cíclicos de mudanças hormonais, como o sintoma mais frequente entre as mulheres com infecção por *C. trachomatis* (BARCELOS, M.R.B. et al., 2008; JALIL, E.M. et al., 2008; BENZAKEN, A.S. et al., 2010; BOZICEVIC, I. et al., 2011) e considerado como um dos fatores essenciais para o diagnóstico da doença inflamatória pélvica (GRAY-SWAIN, M.R.; PEIPERT, J.F., 2006).

A infecção por clamídia inicia-se na endocérvice uterina e pode apresentar resolução espontânea. Entretanto, em certas mulheres, por causas multifatoriais, a clamídia pode ascender no trato genital e provocar quadro de infecção do trato genital superior, denominada doença inflamatória pélvica (DIP). Após a resolução, a DIP pode evoluir com dor pélvica crônica e/ou dano tubáreo. Por sua vez, o dano tubáreo aumenta o risco de infertilidade e gravidez ectópica.

A infecção pela *C. Trachomatis* é assintomática em até 50% dos homens e em 70% das mulheres. No Brasil, são raros os Serviços de Saúde que oferecem a pesquisa dessa bactéria sistematicamente como parte de uma consulta ginecológica ou de pré-natal, mesmo existindo no mercado vários métodos de diagnósticos baseados em: pesquisa de ácidos nucleicos, pesquisa de antígenos (Ag), cultura e pesquisa de anticorpos (Ac).

O presente estudo buscou realizar um levantamento bibliográfico dessa bactéria, muitas vezes presente mas desconhecida na população por se apresentar frequentemente de forma assintomática, frisamos seu ciclo de desenvolvimento, seu modo de infecção e seus possíveis métodos de diagnóstico.

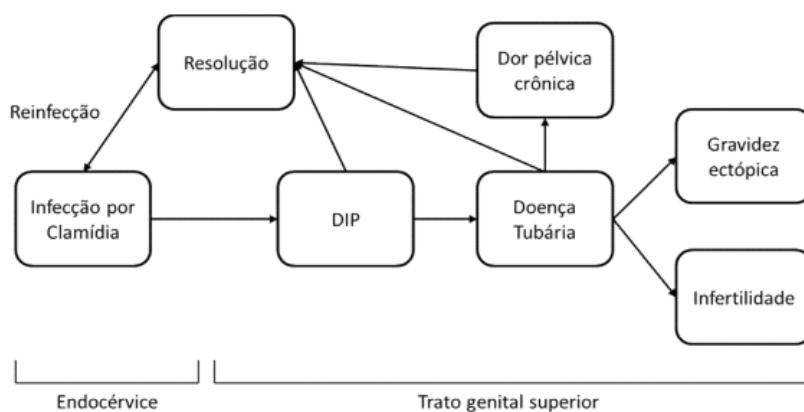


Figura 1 – História natural e sequelas da infecção por clamídia em mulheres.

2.2 CICLO DE VIDA

Chlamydia trachomatis é uma bactéria do tipo cocos, gram-negativa, que varia de 0,2 a 1,5 μm . Ela atua como parasita intracelular obrigatório de células eucarióticas, sendo incapaz de sintetizar ATP. Interessante ressaltar que ela infecta somente célula humana e, conforme já assinalado, está frequentemente associada à infecção do trato genital humano, se constituindo um dos principais

agentes sexualmente transmissíveis entre as populações humanas (PEREIRA, 2011).

Vale acentuar que ela é uma bactéria imóvel, com ciclo de desenvolvimento bifásico e replicação dentro de vacúolos na célula hospedeira, formando inclusões citoplasmáticas características (BARNES, 1989). A replicação apresenta um ciclo multimórfico e sem sincronismo de desenvolvimento.

Dentro deste ciclo multimórfico, ocorrem duas formas bem distintas: os corpos elementares (EB) e os corpos reticulares (RB) (HALL, 1997; SCHACHTER; STAMM, 1999). Os corpos elementares são a forma infecciosa, entram no endossoma da célula hospedeira, depois de penetrar através de receptores na superfície da célula epitelial suscetível à clamídia (SCHACHTER; STAMM, 1999).

De acordo com o que antes já foi visto, a família Chlamydiaceae é composta pelo gênero *Chlamydia*, o qual apresenta três espécies patogênicas ao homem, a saber: *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* e *C. psittaci*. Cumpre assinalar que as duas últimas são agentes etiológicos de grande parte das infecções respiratórias (MANAVI, 2006; POIARES, et al. 2008).

Já a espécie *Chlamydia trachomatis* é responsável pela etiologia de patologias diferentes, associadas às biovariedades tracoma, linfogranuloma venéreo e infecções genitais (WARFORD, et al. 1999). Os sorotipos podem ser classificados de acordo com as diferentes apresentações clínicas: os sorotipos A, B, Ba (está correto), C estão associados ao tracoma endêmico; L1, L2, L3 ao LGV; D, E, F, G, H, I, J, K a infecções genitais e em neonatos (BLACK, 1997; BARNES, 1989; WARFORD, et al., 1999).

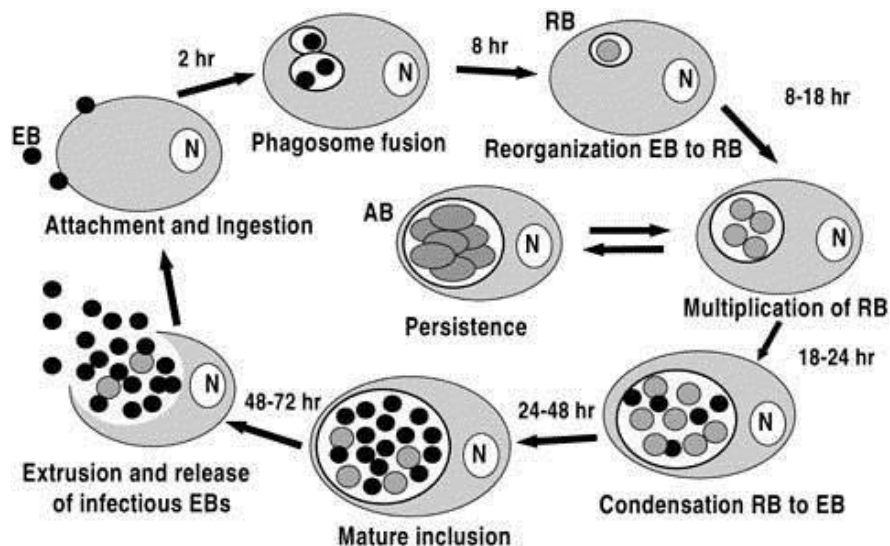


Figura 1. Ciclo de desenvolvimento da *Chlamydia trachomatis* (The intracellular life of chlamydiae, 2013).

Aproximadamente oito horas após a entrada da *C. trachomatis* na célula, começa a replicação por divisão binária, completando-se o ciclo dentro do endossoma. O RB é maior em tamanho e mais rico em RNA; trata-se da forma metabólica e não-infecciosa da clamídia. Em 24 a 72 horas, o RB retorna à forma EB, formando vacúolos contendo de 100 a 1.000 EB. Quando estes vacúolos substituem quase todo o citoplasma da célula hospedeira, ocorre lise e lançamento de EB para o meio extracelular, podendo dar início a um novo ciclo de infecção (WARFORD, et al., 1999).

2.3 INFECCÃO

No Brasil, de acordo com estudos epidemiológicos de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) em grupos específicos de mulheres que participaram ginecologia, planejamento familiar, pré-natal e clínicas mostrou uma prevalência de 2,1-27,1% para a infecção genital por *C. trachomatis* (MIRANDA A. E., GADELHA A. M. J., PASSOS M. R. L., 2003).

A infecção urogenital por *C. trachomatis* é a causa de doença sexualmente transmissível bacteriana mais prevalente no mundo, causando infecções genitais sintomáticas e, mais comumente, assintomáticas (FERNANDEZ, R.N.; XIMENES, A.C.; ALVES, M.F.C, 2005; GÖRANDER, S. et al., 2008).

A co-infecção poderia ainda, induzir respostas inflamatórias, diminuindo a eficiência da resposta imune celular e a capacidade de eliminar o HPV nas

células da camada basal, facilitando a persistência viral (SMITH et al., 2002, 2004; ZEREU et al., 2007; PABA et al., 2008). Finan; Musharrafieh; Almawi (2006) também comentam que a infecção por *C. trachomatis* pode induzir a expressão de mediadores pro-inflamatórios, alterando a adesão célula-célula e afetando o processo de diferenciação celular.

É importante não perder de vista que a infecção por *Chlamydia trachomatis* está associada a resultados adversos na gravidez, incluindo aborto, ruptura prematura de membranas, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascimento, óbito fetal, infecção neonatal e endometrite pós-parto (MEYERS, D.S.; HALVORSON, H.; LUCKHAUPT, S.; U.S., 2007). A gravidez ectópica pode causar morte durante o primeiro trimestre de gravidez (HILLIS, D.S. et al., 1996).

A infecção por exposição perinatal ocorre em aproximadamente dois terços dos recém-nascidos de mães infectadas. A transmissão ocorre durante o trabalho de parto, sendo a causa mais comum de conjuntivite de inclusão que se desenvolve dentro de duas semanas após o nascimento e, quando não tratada, pode causar pneumonia (SEADI, C. F., 2002).

2.4 Manifestações

Em alguns dias a várias semanas após a exposição, surge uma pequena pápula ou vesícula evanescente em qualquer parte da genitália externa, ânus, reto ou outro local. A lesão pode sofrer ulceração; entretanto, costuma passar despercebida, cicatrizando em poucos dias.

No homem, os linfonodos inguinais são mais comumente afetados tanto acima quanto abaixo do ligamento de Poupart, e a pele quase invariavelmente ganha uma tonalidade purpúrea à medida que os linfonodos supuram e, por fim, eliminam pus por meio de múltiplos tratos sinusais. Nas mulheres e nos homens homossexuais, os linfonodos perirretais são mais afetados, com proctite e corrimento anal mucopurulento e sanguinolento.

Durante o estágio de linfadenite ativa, verifica-se quase sempre o aparecimento de sintomas sistêmicos pronunciados, incluindo febre, cefaléia, meningismo, conjuntivite, erupções cutâneas, náuseas, vômitos e artralgiaa. Raramente ocorrem meningite, artrite e pericardite.

O processo inflamatório crônico evolui para fibrose, obstrução linfática e estenose retal. A obstrução linfática pode resultar em elefantíase do pênis, escroto

ou vulva. Já a proctite crônica de mulheres ou homens homossexuais pode resultar em estenose retal progressiva, obstrução retossigmóide e formação de fístulas.

2.5 Diagnóstico

A-Esfregaços

O pus, os bubões ou o material de biópsia podem ser corados; entretanto, as partículas raramente identificadas.

B-Cultura

O material suspeito é inoculado em culturas de células McCoy, os microrganismos também crescem no saco vitelino de ovos embrionados ou no cérebro de camundongos. O inóculo pode ser tratado com aminoglicosídeo (mas não com penicilina) para reduzir a contaminação bacteriana. O agente é identificado com base na sua morfologia e em provas sorológicas.

2.6 Sorologia

Em geral, demonstra – se presença de anticorpos pela reação de fixação do complemento (FC). A reação torna -se positiva dentro de 2 – 4 semanas após o início da doença. A elevação dos títulos ou a obtenção de um único título superior a 1:64 constituem uma boa evidência

2.6 Cultura

Fique estabelecido que a técnica de referência para o diagnóstico desse agente é o cultivo, que possui especificidade de quase 100%; no entanto, a sensibilidade não é muito boa (HERKENHOFF, Marcos Edgar et al., 2012).

A sensibilidade deste método pode atingir um nível de cerca de 80-90 % com meio de cultura especializada e condições de cultura, pessoal especializado e, pelo menos, 72 horas de tempo de cultura. Um elevado nível de suspeita em um clínico alerta é essencial para a escolha do meio de cultura e as condições para a direita, e uma melhoria significativa na taxa de cultura pode também ser conseguida por transporte urgente e processamento das amostras no laboratório (SU W.H.,2011).

Esse tipo de exame requer cultivo de linhagens celulares, que são de alto custo e de difícil conservação, fazendo com que muitos laboratórios abandonem essa prática (HERKENHOFF, Marcos Edgar et al., 2012).

A vantagem da cultura é, sem dúvida, a baixa probabilidade de contaminação e a preservação do microrganismo para estudos adicionais, como o teste de suscetibilidade à terapia antimicrobiana e genotipagem (BLACK, M.C., 1997). Devido à alta especificidade, até meados de 1998, era a única metodologia aceita para fins médico-legais em suspeita de estupro e abuso sexual, conforme recomendação do CDC.

A cultura tem sido considerada o padrão-ouro (*gold standard*), podendo, por vezes, subestimar a especificidade de outras técnicas mais sensíveis. Resultados discordantes em relação à cultura já foram até mesmo considerados falso-positivos, quando na verdade faltava sensibilidade à cultura (LEBAR, D.W., 1996).

O isolamento da *C. trachomatis* em cultura de células não constitui padrão ouro com 100% de especificidade e sensibilidade. Entretanto, se processado sob condições ótimas, é mais sensível que os métodos novos e é específico (BLACK, M.C., 1997; MAGDER, L. et al. 1990).

2.7 Tratamento

Sabe-se que as sulfodamidas e as tetraciclinas já foram utilizadas com bons resultados, sobretudo nos estágios iniciais. Em algumas pessoas tratadas com esses fármacos, verifica-se um acentuado declínio nos títulos de anticorpos fixadores do complemento, o que pode indicar a eliminação do agente infeccioso do organismo. Os estágios avançados exigem intervenção cirúrgica.

O paradoxo em relação à infecção por clamídia é que, mesmo assintomática, pode causar severa imunopatologia tubária. Os testes de triagem para o diagnóstico e o tratamento promoveram uma redução de aproximadamente 56% na incidência de Doença Inflamatória Pélvica (SCHOLLES, D.S. et al., 1996).

O tratamento da pneumonia pode necessitar de hospitalização prolongada, podendo deixar como seqüela uma deficiência na função pulmonar destas crianças (WARFORD, A. et al., 1999).

O tratamento da infecção urogenital por CT pode ser realizado mediante o uso de azitromicina 1g via oral em dose única ou doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por 7 dias (Workowski et al., 2015). Uma metanálise de 12 ensaios clínicos randomizados mostrou que esses dois antibióticos são igualmente eficazes, com taxas de cura de 97 e 98%, respectivamente (Lau et al., 2002).

Esse dado é relevante na medida em que há evidências de que o rastreamento de gestantes assintomáticas pode detectar a infecção por clamídia e que o tratamento dessa infecção durante o curso da gestação melhora os resultados sobre a saúde materna e fetal, havendo recomendação para o rastreamento dessa bactéria durante a gravidez (MEYERS, D.S.; HALVORSON, H.; LUCKHAUPT, S., 2007).

No Brasil, são raros os Serviços de Saúde que oferecem a pesquisa dessa bactéria sistematicamente como parte de uma consulta ginecológica ou de pré-natal (JALIL, E.M. et al., 2008), embora na maioria das mulheres a infecção seja assintomática ou com sintomas mínimos.

2.8 Imunidade

Conforme é de amplo conhecimento, as infecções não tratadas tendem a ser crônicas, com persistência do agente durante muitos anos. Pouco se sabe a respeito da imunidade ativa. A coexistência de infecção latente, anticorpos e reações mediadas por células típicas de muitas infecções por clamídias.

2.9 Epidemiologia

Esta infecção é mais comum em mulheres jovens sexualmente ativas, especialmente entre adolescentes. (Wilson et al, 2002). Considera-se que a infecção urogenital por CT é a doença sexualmente transmissível bacteriana mais prevalente no mundo (Weinstock et al, 2004).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (Newman et al., 2015), coletados entre 2005 e 2012, a prevalência global de CT em mulheres entre 15-49 anos é de 4,2% (IC 95%=3,7-4,7%). Em homens, a prevalência estimada é de 2,7% (IC 95%= 2,0–3,6%). A incidência estimada foi de 131 milhões de novos casos de infecção por CT no mundo, em 2012.

No Brasil, a infecção por CT não é uma doença de notificação compulsória e não há estratégias de rastreamento populacional. Portanto, os dados disponíveis são baseados em estudos pequenos em populações específicas,

demonstrando a carência de estudos maiores, envolvendo diferentes regiões do país. Os últimos dados oficiais brasileiros foram divulgados há mais de 15 anos. Estimativas da Coordenação Nacional de DST/AIDS (1999) apontam a incidência de aproximadamente 1,9 milhão de casos novos ao ano e uma prevalência de 3,5% em mulheres sexualmente ativas e 2,3% em homens sexualmente ativos.

São poucos os estudos brasileiros que utilizaram métodos de amplificação de ácidos nucleicos para verificar a prevalência de *Chlamydia trachomatis*.

3 Conclusão

Considerando a alta prevalência de infecção por *C. trachomatis*, suas consequências ao futuro reprodutivo feminino e o aumento de risco de condições potencialmente fatais, como gravidez ectópica e doença inflamatória pélvica, deveria haver mais atenção por parte de gestores de saúde para implementação de políticas de prevenção, rastreamento populacional, diagnóstico e tratamento precoce e, assim, prevenção de sequelas.

As mulheres com infecções por clamídia frequentemente não são diagnosticadas até que surjam complicações, tais como a doença inflamatória pélvica (DIP). Mesmo assim, os sintomas de doença inflamatória pélvica causados por infecção por clamídia podem estar ausentes ou não ser específicos, aumentando o risco de complicações a longo prazo. Assim, reafirmamos a conclusão de autores de que não existe, de fato, sintoma que se possa dizer específico de infecção genital pela *C. trachomatis*.

Uma vez infectados, as mulheres tornam-se suscetíveis à sequela da obstrução tubária bilateral e os homens ao fator masculino de infertilidade. Como a população jovem é a mais afetada, o rastreamento de casos assintomáticos tem sido recomendado em alguns países desde os anos de 1990, na maioria das vezes em populações específicas como em clínicas de DST, pré-natal e planejamento familiar. No Brasil, o rastreamento para *C. trachomatis* tem sido meta do Ministério da Saúde desde 1999 e tem sido realizado dentro da possibilidade dos serviços, em gestantes e adolescentes em atendimentos específicos como planejamento familiar, atendimento pré-natal e prevenção do câncer do colo do útero.

Com base no que ficou acima exposto, espera-se que as informações constantes neste artigo possam servir de auxílio a fim de divulgar as informações relativas, sobretudo, à C. Trachomatis junto aos formadores de opinião e aos divulgadores e popularizadores de conhecimento científico. Da mesma forma, espera-se que o maior número possível de meios de comunicação possa ser usado, alcançando a maior abrangência possível de público.

5. Referências

Black MC. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Reviews*. 1997; 1:160-184.

BARCELOS, M.R.B. et al. Infecções genitais em mulheres atendidas em Unidade Básica de Saúde: prevalência e fatores de risco. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2008, v. 30, n. 7, p. 349-54.

BARNES, C.R. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 2, n. 2, p. 119-36, 1989.

BOZICEVIC, I. et al. Urine-based testing for Chlamydia trachomatis among young adults in a population-based survey in Croatia: feasibility and prevalence. *BMC Public Health*, v. 11, p. 230, 2011.

FERNANDEZ, R.N.; XIMENES, A.C.; ALVES, M.F.C. Detecção do DNA de Chlamydia trachomatis em espondiloartropatias e artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 45, n. 5, p. 280-290, 2005.

GRAY-SWAIN, M.R.; PEIPERT, J.F. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, v. 18, n. 5, p. 503-10, 2006.

GÖRANDER, S. et al. Soroprevalence of Herpes simplex vírus type 2, five oncogênico human papillomaviruses, and Chlamydia trachomatis in Katowice, Poland. *Clinical and Vaccine Immunology*, v. 15, n. 4, p. 675-680, 2008.

JALIL, E.M. et al. Prevalência da infecção por clamídia e gonococo em gestantes de seis cidades brasileiras. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 12, Dec. 2008.

HALL, S.G. Chlamydia trachomatis: update on laboratory diagnosis. Check sample. *The American Society for Clinical Pathology*, v. 40, n. 4, p. 49-61, 1997.

HILLIS, D.S. et al. Screening for Chlamydia: a key to the prevention of pelvic inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, v. 334, n. 21, p. 1399-401, 1996.

HERKENHOFF, Marcos Edgar et al. Prevalência de Chlamydia trachomatis em amostras endocervicais de mulheres em São Paulo e Santa Catarina pela PCR. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. Rio de Janeiro, v. 48, n. 5, Oct. 2012.

LEBAR, D.W. Keeping up with new technology: new approaches to diagnosis of Chlamydia infection. *Clinical Chemistry*, v. 42, n. 2, p. 808-12, 1996.

Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002;29:497–502.

MANAVI, K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 20, n. 6, p. 941-951, 2006.

MEYERS, D.S.; HALVORSON, H.; LUCKHAUPT, S.; U.S. Preventive Services 21. Task Force. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, v. 147, n. 2, p. 135-42, 2007.

MIRANDA A. E., GADELHA A. M. J., PASSOS M. R. L. Impacto da Infecção pela *Chlamydia trachomatis* na Saúde Reprodutiva. DST – *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, n 15, p 53–8, 2003.

MEYERS, D.S.; HALVORSON, H.; LUCKHAUPT, S.; U.S. Preventive Services 21. Task Force. Screening for chlamydial infection: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, v. 147, n. 2, p. 135-42, 2007.

Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS ONE*. 8 de dezembro de 2015;10(12):e0143304.

PABA, P. et al. Co-Expression of HSV-2 and Chlamydia trachomatis in HPV-Positive cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Lesions Is Associated with Aberrations in Key Intracellular Pathways. *Intervirolgy*, v. 51, p. 230-34, 2008.

PEREIRA, V.S.S. Prevalência da infecção por papilomavírus humano, herpes simplex tipos 1 e 2 e chlamydia trachomatis em um segmento da população feminina da grande natal / RN. In: Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2011, v. 1. Disponível em <http://btdtd.bczm.ufrn.br/tesdesimplificado//tde_busca/arquivo.php?codArquivo=4350>.

Stamm WE et al: Causes of the acute urethral syndrome in women. N Engl J Med 1980;303:409

SEADI, C.F. et al. Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas. *O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 38, n. 2, 2002.

SU W.H., et al. Diagnosis of Chlamydia infection in women. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, v 50, n 3, p 261-7, Sept 2011.

SMITH, J.S. et al. Herpes Simplex Virus-2 as a human papillomavirus Cofactor in the Etiology of Invasive Cervical Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 94, n. 21, p. 1604-13, 2002., ZEREU, M. et al. Herpes simplex virus type 2 and Chlamydia trachomatis in adenocarcinoma of the uterine cervix. **Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 105, p. 172-75, 2007.

SMITH, J.S. et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 111, p. 431-439, 2004.

SCHACHTER, J.; STAMM, W.E. Chlamydia. In: Manual of clinical microbiology. 7.ed. Washington, D.C. **The American Society for Microbiology Press**, p. 795-806, 1999.

SCHOLES, D.S. et al. Prevention of pelvic inflammatory disease by screening for cervical Chlamydia infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 334, p. 1362-66, 1996.

Kauppien M, Saikku P: Pneumonia due to Chlamydia pneumoniae: Prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis* 1995;21 (Suppl 3): S244

Kuo C-C et al: Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Ver* 1995;8;451

WARFORD, A. et al. Laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. In: Cumitech. Washington, D.C. **The American Society for Microbiology Press**, v.19A, p. 2-18, 1999.

Wanf SP et al: Immunotyping of chlamydia trachomatis with monoclonal antibodies. *J infect Dis* 1985;152:791

Weinstock H, Berman S, Cates WJr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health*. 2004;36(1):6-10.

Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, et al. A systematic review of the prevalence of Chlamydia trachomatis among European women. *Hum Reprod Update* 2002;8(4):385-94.

Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1