



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO - UEMA
CAMPUS ZÉ DOCA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS LICENCIATURA

EMANOEL DA LUZ SILVA SOUSA

PRESENÇA DE *Chlamydia trachomatis* EM CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV: uma
Revisão Sistemática

Zé Doca- MA

2025

Sousa, Emanuel da Luz Silva Presença de *Chlamydia trachomatis* em cânceres associados ao HPV: uma revisão sistemática. / Emanuel da Luz Silva Sousa. – Zé Doca, MA, 2025.

41 f

TCC (Graduação em Ciências Biológicas Licenciatura) - Universidade Estadual do Maranhão, Campus Zé Doca, 2025.

Orientador: Profa. Dra. Jaqueline Diniz Pinho.

1.HPV. 2.Câncer. 3.*Chlamydia trachomatis*. 4.Coinfecção. I.Título.

CDU:616.97

EMANOEL DA LUZ SILVA SOUSA

PRESENÇA DE *Chlamydia trachomatis* EM CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV: uma
Revisão Sistemática

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas Licenciatura da Universidade
Estadual do Maranhão como requisito para a
obtenção do grau de Licenciado em Ciências
Biológicas

Orientador (a): Profa. Dr^a. Jaqueline Diniz Pinho.

Zé Doca- MA

2025

EMANOEL DA LUZ SILVA SOUSA

PRESENÇA DE *Chlamydia trachomatis* EM CÂNCERES ASSOCIADOS AO HPV: uma
Revisão Sistemática

Monografia apresentada ao Curso de Ciências
Biológicas Licenciatura da Universidade
Estadual do Maranhão como requisito para a
obtenção do grau de Licenciado em Ciências
Biológicas

Aprovado em: **24 de Junho de 2025**

Nota: **10.0**

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **JAQUELINE DINIZ PINHO**
Data: 08/07/2025 17:40:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr.^a Jaqueline Diniz Pinho (Orientadora)
Doutora em Genética e Biologia Molecular
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **WALLYSON ANDRE DOS SANTOS BEZERRA**
Data: 08/07/2025 16:45:43-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Me. Wallyson André dos Santos Bezerra
Mestre em Ciências da Saúde
Universidade Estadual do Maranhão - UEMA
Campus Zé Doca

Documento assinado digitalmente
 **MARCELLI GEISSE DE OLIVEIRA PRATA DA SILVA**
Data: 08/07/2025 15:21:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Dr.^a Marcelli Geisse de Oliveira Prata da Silva
Doutora em Genética e Biologia Molecular
Universidade Federal do Pará - UFPA

Dedico este trabalho ao homem que me deu o dom de pensar, escrever, e resistir às adversidades.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, o homem que se fez carne aqui na terra, que me permitiu o dom da vida, que colocou pessoas especiais no meu caminho e que me proporcionou a força e a resiliência necessárias para suportar os percalços encontrados nessa caminhada, me permitindo chegar a este momento. Sem sua proteção, cuidado e auxílio não haveria possibilidades de chegar até aqui.

Expresso minha gratidão à minha mãe, Euzilene, que nunca mediu esforços para que eu pudesse realizar os meus sonhos, que sempre acreditou na força da educação, que sempre torceu e me incentivou a permanecer seguindo, acreditando em mim, até mesmo quando eu já não acreditava. Você é a força que me faz prosseguir. Agradeço ao meu pai, Manoel, que um dia disse que eu deveria ser professor. Eu prontamente disse que não, mas agora digo-lhe que não me vejo fazendo algo que não seja transmitir conhecimento a outras pessoas. Obrigado por acreditar em mim.

Agradeço à minha família, à minha avó Fátima, que sempre torceu por mim e sempre me pergunta quando voltarei para minha cidade natal, à minha prima Nilcilene, que prontamente me esperava nas voltas, à minha irmã Eurilene, uma das minhas fontes de inspiração, alguém que sempre pude contar e esteve presente em boa parte desse processo. Aos amigos, sou grato por permitirem-me vivenciar momentos que fizeram essa trajetória se tornar menos cansativa. Em especial, agradeço imensamente à minha amiga e irmã Maiza, minha companheira de graduação, que esteve comigo durante toda essa trajetória, nos momentos bons e ruins. Seu companheirismo foi essencial.

Sou grato aos meus amigos Derlane e Francisco, que chegaram de forma inesperada, mas foram refúgio em muitos momentos, nos rolês aleatórios e nas risadas sinceras. Agradeço aos meus companheiros de pesquisa, Larissa e Eldevan, que contribuíram muito com o meu aprendizado. Agradeço ao Grupo de Pesquisa em Saúde, em nome da minha orientadora Jaqueline Diniz Pinho. Sou grato pelas oportunidades oferecidas, pela confiança depositada e pelos conhecimentos transmitidos. Você foi a mentora de tudo o que pude aprender até aqui, a oportunizadora do meu crescimento acadêmico e profissional. Obrigado por acreditar em mim.

Por fim, agradeço aos mestres professores, por todo conhecimento transmitido, pelo esforço diário de seguirem essa profissão, e a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram com a minha trajetória acadêmica.

*“Não é a força, mas a constância dos bons
sentimentos que conduz os homens à
felicidade...”*

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

O *papilomavírus humano* (HPV) é um dos principais agentes etiológicos do câncer cervical (CC), cuja transformação maligna envolve a infecção persistente e a integração do DNA viral. No entanto, a carcinogênese requer a atuação de outros agentes infecciosos, como *Chlamydia trachomatis* (CT), uma bactéria sexualmente transmissível, associada à inflamação crônica e à persistência viral no desenvolvimento do câncer. Embora a maioria dos estudos se concentre no CC, é relevante investigar sua presença em outras neoplasias associadas ao HPV. Diante disso, esta pesquisa teve como objetivo sumarizar os principais estudos que investigaram a presença de CT em amostras de cânceres associados ao HPV. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura conforme as diretrizes do PRISMA, com protocolo registrado no PROSPERO. As buscas foram feitas nas bases de dados PubMed, Science Direct e LILACS, com descritores específicos baseados no MeSH e DeCS. A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da Plataforma JBI. Foram encontrados 1.748 estudos e, após critérios de elegibilidade, 12 foram incluídos, sendo 8 de caso-controle, 2 coorte e 2 transversais. Sete abordaram CT em CC, com 8 mostrando associação significativa. Neoplasias vulvares e anais foram citadas em 2 e 1 estudo, com significância em apenas 1 estudo de câncer vulvar. A prevalência de CT variou entre 1,7% e 65%. As técnicas mais usadas foram ELISA e MIF, com amostras líquidas e esfregaço cervical e PCR, incluindo nested e multiplex, . Nove estudos analisaram a coinfeção entre CT e HPV, cuja prevalência variou de 28,9% a 97%. Os achados reforçam que a presença de CT pode aumentar o risco de câncer cervical, especialmente em casos de coinfeção com HPV. Estudos futuros devem investigar essa relação em outras neoplasias relacionadas a esse vírus.

Palavras-chave: HPV; câncer; *Chlamydia trachomatis*; coinfeção

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is one of the main etiological agents of cervical cancer (CC), whose malignant transformation involves persistent infection and integration of viral DNA into the host genome. However, carcinogenesis also requires the involvement of other infectious agents, such as *Chlamydia trachomatis* (CT), a sexually transmitted bacterium associated with chronic inflammation and viral persistence in cancer development. Although most studies focus on CC, it is important to investigate the presence of CT in other HPV-associated neoplasms. Therefore, this study aimed to summarize the main studies that investigated the presence of CT in samples of cancers associated with HPV. A systematic review of the literature was conducted according to PRISMA guidelines, with the protocol registered in PROSPERO. Searches were carried out in the PubMed, Science Direct, and LILACS databases, using specific descriptors based on MeSH and DeCS terms. The risk of bias in the included studies was assessed using the JBI platform. A total of 1,748 studies were identified, of which 12 met the eligibility criteria and were included: 8 case-control, 2 cohort, and 2 cross-sectional studies. Seven studies addressed CT in CC, with eight reporting a statistically significant association. Vulvar and anal neoplasms were cited in two and one study, respectively, with statistical significance found in only one study on vulvar cancer. CT prevalence ranged from 1.7% to 65%. The most commonly used diagnostic techniques were ELISA and MIF on liquid and cervical smear samples, and PCR, including nested and multiplex variants. Nine studies analyzed CT/HPV coinfection, with prevalence ranging from 28.9% to 97%. The findings reinforce that CT may increase the risk of cervical cancer, especially in cases of coinfection with HPV. Further studies are needed to explore this association in other HPV-related malignancies.

Keywords: HPV; cancer; *Chlamydia trachomatis*; coinfection

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 01- Fluxograma de seleção de estudos, conforme protocolo PRISMA	19
Figura 02- Frequência de países de execução do estudo.	21

LISTA DE TABELAS

Tabela 01 - Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o checklist para estudos de caso controle de acordo com o Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI).	21
Tabela 02 - Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o checklist para estudos de coorte de acordo com o Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI).	22
Tabela 03 - Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o checklist para estudos transversais analíticos de acordo com o Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI).	22
Tabela 04 - Caracterização dos estudos de caso-controle quanto a prevalência, associação e coinfeção de <i>Chlamydia trachomatis</i> e HPV em cânceres associados	23
Tabela 05 - Caracterização dos estudos de coorte quanto a prevalência, associação e coinfeção de <i>Chlamydia trachomatis</i> e HPV em cânceres associados.	25
Tabela 06 -Caracterização dos estudos de transversal quanto a prevalência, associação e coinfeção de <i>Chlamydia trachomatis</i> e HPV em cânceres associados	26

LISTA DE SIGLAS

ADC – Adenocarcinoma Cervical

AIS – Adenocarcinoma in situ

APOBEC3B – Enzima da família das citidina desaminases associada à mutagênese viral

Bcl-2 – Proteína antiapoptótica da família B-cell lymphoma 2

CDK2 – Quinase dependente de ciclina 2

CDK6 – Quinase dependente de ciclina 6

CC – Câncer Cervical

CEC – Carcinoma Espinocelular Cervical

CT – *Chlamydia trachomatis*

DIP – Doença Inflamatória Pélvica

DeCS – Descritores em Ciências da Saúde

ELISA – Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*)

HPV – *Papillomavirus Humano (Human Papillomavirus)*

Hsp60 – Proteína de choque térmico 60

IC 95% – Intervalo de Confiança de 95%

IST – Infecção Sexualmente Transmissível

JBI – *Joanna Briggs Institute*

Ki-67 – Antígeno nuclear associado à proliferação celular

LIE-A – Lesão Intraepitelial Escamosa Atípica

MESH – *Medical Subject Headings*

MHC I – Complexo Principal de Histocompatibilidade de Classe I

MIF – Microimunofluorescência

OR – Razão de Chances (*Odds Ratio*)

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase (*Polymerase Chain Reaction*)

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*

pRB – Proteína do Retinoblastoma

p53 – Proteína supressora tumoral p53

SCC – Carcinoma de Células Escamosas (*Squamous Cell Carcinoma*)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVOS	14
2.1. Objetivo Geral	14
2.2. Objetivos Específicos	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1 Influência de Agentes Infeciosos no Câncer	14
3.2 HPV e Câncer	15
3.3 Microbioma e Cânceres Associados ao HPV	16
3.4 <i>Chlamydia trachomatis</i>	17
3.5 Prevalência da Infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i>	18
3.6 <i>Chlamydia trachomatis</i> e Cânceres Associados ao HPV	19
4. METODOLOGIA	20
4.1 Caracterização do Estudo	20
4.2 Critérios de elegibilidade	20
4.3 Fontes de Dados e Estratégias	20
4.4 Seleção de Estudos e Estratégias	21
4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.	21
5 RESULTADOS	21
5.1 Processo de seleção de estudos	21
5.2 Análise de Viés	22
5.3 Caracterização dos estudos incluídos	24
6. DISCUSSÃO	28
6.1 Análise de Viés	28
6.2 Associação entre <i>Chlamydia trachomatis</i> e o câncer cervical	29
6.3 Relação de <i>Chlamydia trachomatis</i> com o câncer vulvar e oral	30
6.4 Coinfecção por HPV e <i>Chlamydia trachomatis</i>	31
7. CONCLUSÃO	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

O *Papilomavírus humano* (HPV) é um vírus não envelopado, com DNA circular de fita dupla, integrante da família Papillomaviridae (Gheit, 2019), o qual é amplamente reconhecido como um fator de risco para o desenvolvimento de diversas neoplasias malignas, como os cânceres cervical, peniano, vulvar e anal (Intituto Nacional do Câncer, 2025). O processo que influencia no desenvolvimento oncogênico por HPV, envolve a infecção persistente, a integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira e a desregulação de genes importantes para a regulação do crescimento celular (Araldi *et al.*, 2018).

Os cânceres associados ao HPV, especialmente em países de média e baixa renda, representam um desafio significativo para a saúde pública, principalmente pela limitação de acesso ao rastreamento e à vacinação (Brisson *et al.*, 2020). Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (2024), mundialmente ocorrem mais de 600 mil novos casos de CC por ano, com aproximadamente 340 mil mortes, sendo que mais de 80% delas são registradas em regiões com menores taxas de desenvolvimento. Em paralelo, estudos demonstram um aumento na incidência de outros cânceres relacionados ao HPV, como o orofaríngeo e o anal, principalmente comuns entre homens e populações com o sistema imunológico comprometido (Chen *et al.*, 2019; Chaturvedi *et al.*, 2009).

Ainda que a infecção por esse vírus, especialmente nos tipos de alto risco, esteja fortemente relacionada com o processo de transformação maligna, estudos vêm demonstrando que outros agentes infecciosos podem estar envolvidos no desenvolvimento ou progressão do câncer, tendo em vista que influenciam no microambiente tumoral e podem promover danos ao material genético do hospedeiro (Martel *et al.*, 2012; Núñez-Troconis, 2020).

Dessa forma, destaca-se a importância de ampliar o conhecimento não apenas sobre o papel isolado do HPV, mas também sobre potenciais cofatores, como as infecções bacterianas, que também podem oferecer mecanismos capazes de influenciar na sua persistência e na progressão tumoral (Chen *et al.*, 2020). A exemplo disso, destaca-se a *Chlamydia trachomatis* (CT), uma bactéria intracelular obrigatória, frequentemente observada em indivíduos com vida sexual ativa. A identificação de CT em pacientes com cânceres associados ao HPV, pode sugerir que sua presença não é coincidental, mas que pode estar envolvida na persistência viral, podendo levar a processos inflamatórios crônicos e modificações no epitélio do trato reprodutivo (Miranda *et al.*, 2021; Seadi *et al.*, 2002).

Adicionalmente, apesar de não fazer parte do microbioma comensal, esta bactéria é frequentemente identificada em amostras cancerígenas, principalmente nos tecidos genitais humanos. Estudos têm identificado a presença dessa bactéria em diversos tecidos tumorais que são associados ao HPV, como os de colo de útero, vulva, ânus e orofaringe (Masía *et al.*, 2019; Olejek, *et al.*, 2009; Tremizki *et al.*, 2024; Kwaśniewska, *et al.*, 2009). Embora o CC seja o mais estudado, surge também a necessidade de investigar sua presença em neoplasias não cervicais, onde os mecanismos de interação entre agentes infecciosos são pouco elucidados.

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar e analisar os estudos que relataram a presença de CT em amostras de cânceres associados ao HPV, resumindo as evidências disponíveis.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Identificar a presença de *Chlamydia trachomatis* em cânceres associados ao HPV através de uma revisão sistemática da literatura.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar os principais tipos de câncer associados ao HPV em que foi detectada a presença de *Chlamydia trachomatis*;
- Identificar a associação estatística entre *C. trachomatis* e o câncer
- Verificar a presença de coinfeção por HPV e *Chlamydia trachomatis* nos estudos selecionados;
- Comparar a prevalência do HPV nos estudos incluídos na revisão;
- Identificar as principais técnicas utilizadas para detecção de *Chlamydia trachomatis*;

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Influência de Agentes Infecciosos no Câncer

O câncer é um processo influenciado por múltiplos fatores e caracterizado pela mutação do material genético, tornando as células malignas e com capacidade de proliferação descontrolada, evasão da apoptose, invasão de tecidos adjacentes e em alguns casos a

disseminação metastática (Hanahan; Weinberg, 2011). Isso ocorre, por diversos motivos, como alterações genéticas, modificações epigenéticas e problemas nas vias de sinalização celular que controlam o ciclo celular, a morte programada e a resposta imune (Amengual, 2020).

Atualmente a compreensão sobre as causas do câncer não se limitam apenas a fatores genéticos herdados ou adquiridos, mas também a influência significativa de agentes infecciosos, a exemplo dos vírus e bactérias, que influenciam o processo de carcinogênese e progressão tumoral (Martel *et al.*, 2018). Nesse sentido, de acordo com Martel *et al.* (2018), cerca de 15% de todos os casos de câncer no mundo estão associados a infecções causadas por *Helicobacter pylori*, *Hepatitis B e C vírus*, *Epstein-Barr virus*, *HPV* e por CT.

De acordo com a literatura, a infecção por estes microrganismos pode induzir a inflamação crônica persistente, levar a alterações no microambiente celular, produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), mutagênese, instabilidade genômica e imunossupressão local (Grivennikov; Greten; Karin, 2010). Essas condições, principalmente combinadas com outros fatores de risco já conhecidos como; tabagismo, predisposição genética e desequilíbrios hormonais podem favorecer a transformação celular (Garutti *et al.*, 2023; Sapathi *et al.*, 2023). Portanto, alerta-se para a necessidade de compreender o papel dos microrganismos na modulação da carcinogênese.

3.2 HPV e Câncer

O HPV desempenha um papel central na etiologia de diversos tipos de câncer, atuando como um importante fator carcinogênico (Jensen *et al.*, 2024). A infecção por esse vírus se inicia quando suas partículas entram em contato com as células da camada basal do hospedeiro, por meio de microlesões causadas durante a relação sexual (Letian; Tianyu, 2010). Após sua entrada na célula, seu DNA circular é liberado no núcleo, replicando-se simultaneamente com o material genético da célula hospedeira (Vashisht *et al.*, 2019).

O mecanismo pelo qual o HPV contribui para a carcinogênese envolve a ação de suas oncoproteínas E6 e E7 (Hoppe-Seyler, *et al.*, 2017). E6 consegue degradar a *p53*, que é uma proteína supressora de tumor, que ajuda a reparar os danos no material genético, podendo levar a apoptose quando necessário. E7, por sua vez, se liga à proteína *pRB*, responsável pelo controle do ciclo celular. Essa ligação interfere nesse mecanismo, levando a divisões descontroladas das células (Hoppe-Seyler *et al.*, 2017; Estêvão *et al.*, 2019).

Essas modificações no ciclo celular podem levar a acumulação de mutações, influenciando no desenvolvimento de células cancerosas (Jensen *et al.*, 2024). Nesse sentido, destaca-se que a infecção persistente por esse agente viral, especialmente por tipos de HPV considerados de alto risco, como o HPV-16 e HPV-18, são os mais frequentes em neoplasias malignas (Ramakrishnan; Patricia; Mathan, 2015).

A persistência do HPV é explicada pelos mecanismos que o vírus utiliza para escapar da vigilância imunológica. Entre eles, a formação de lesões pouco visíveis e o controle da expressão gênica viral, evitando a ativação da resposta imune de forma eficaz. A exemplo, a proteína E5, diminui a presença do Complexo Principal de Histocompatibilidade de classe I (MHC I) que são moléculas responsáveis por apresentar fragmentos antigênicos às células do ao sistema imunológico. Essa diminuição impede que o sistema imune seja ativado de forma eficiente (Basukala; Banks, 2021; Doorbar, 2018).

Além disso, o HPV 16, por ação de sua oncoproteína E6, pode induzir a expressão de enzimas como a APOBEC3B, que está associada a um aumento da proliferação de células tumorais (Fan *et al.*, 2021). Essa enzima atua principalmente convertendo citosina em uracila, induzindo a instabilidade gênica (Zou, *et al.*, 2017). Segundo revisão de Szymonowicz e Chen (2020), o HPV é responsável por mais de 90% dos cânceres anais e cervicais, cerca de 70% dos cânceres vaginais e vulvares e mais de 60% dos cânceres penianos e 70% dos cânceres de orofaringe. No entanto, a infecção por este vírus, embora necessária, não é suficiente para o desenvolvimento de câncer, sendo importante a interação com outros fatores de risco, como tabagismo, imunossupressão e coinfeções com outros agentes infecciosos (Silva, Morais, Sousa, 2023). Essa interação entre diferentes fatores de risco é crucial para a compreensão da carcinogênese associada ao HPV.

Portanto, a relação entre o HPV e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer é multifacetada e envolve múltiplos mecanismos. Nesse sentido, o entendimento da relação entre esses vírus e a infecção por outros microrganismos é fundamental para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

3.3 Microbioma e Cânceres Associados ao HPV

O microbioma humano, que inclui comunidades microbianas presentes em diversas partes do corpo, o qual tem sido cada vez mais reconhecido por seu papel na saúde e na doença, incluindo na carcinogênese, principalmente pela liberação de substâncias genotóxicas que podem danificar o material genético do hospedeiro (Hou *et al.*, 2022). A interação entre o

microbioma e o HPV podem influenciar a progressão do câncer e a resposta ao tratamento (Szymonowicz; Chen, 2020).

Estudos têm mostrado que a composição do microbioma, especificamente o vaginal, pode influenciar na persistência ou na eliminação de infecções por HPV, uma vez que mudanças na composição do microbioma pode afetar a resposta imune e a integridade epitelial, que são cruciais no contexto da infecção por HPV e sua progressão para o câncer. (Li; Wu, 2024; Siu; Fung; Leung, 2019).

Segundo o Centers For Disease Control and Prevention (2011), a dominância de espécies microbianas específicas, como espécies de *Lactobacillus iners* e não-*Lactobacilli*, se correlaciona com um risco maior de infecções persistentes por HPV e displasia associada, em oposição às comunidades dominadas por *Lactobacillus crispatus*.

Adicionalmente, a influência do microbioma na resposta ao tratamento tem sido um foco crescente de pesquisa. Em cânceres associados ao HPV, como o câncer orofaríngeo, a diversidade do microbioma tem sido correlacionada com uma melhor resposta à radioterapia (Bahig *et al.*, 2021). Ademais, a manipulação do microbioma, através de probióticos ou intervenções dietéticas, têm mostrado potencial para melhorar a eficácia do tratamento e reduzir efeitos colaterais (Legesse Bedadea *et al.*, 2020).

Adicionalmente, o desequilíbrio do microbioma em regiões genitais, podem levar a uma maior susceptibilidade a infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), como a de CT (Mott *et al.*, 2021) Essa bactéria, destaca-se por ter uma influência considerável na microbiota vaginal, podendo levar a várias complicações, incluindo cervicite e doença inflamatória pélvica (DIP) e a candidíase vulvovaginal (Han; Liu; Chen, 2021).

Portanto, compreender o papel de microrganismos como CT dentro do cenário microbiano dos cânceres HPV-associados é essencial para revelar novas interações patológicas e caminhos que possivelmente podem estar associados à progressão tumoral.

3.4 *Chlamydia trachomatis*

Chlamydia trachomatis (CT) é uma bactéria intracelular obrigatória, gram-negativa e aeróbica, pertencente à ordem Chlamydiales e à família Chlamydiaceae. Devido, não conseguir sintetizar ATP, necessita da energia da célula hospedeira para se replicar (Thapa *et al.*, 2022). Inicialmente CT foi classificada como um vírus, devido apresentar um tamanho reduzido, não crescer em meios de cultura convencionais, e depender da célula hospedeira para obter energia, características típicas desses patógenos. No entanto, estudos posteriores revelaram que ela possui DNA, RNA, ribossomos, parede celular gram-negativa e se divide

por fissão binária, confirmando esse microrganismo com uma bactéria (Nunes; Borrego; Gomes, 2013; Becker, 1996).

Seu ciclo de vida é único e bifásico, alternando entre a fase infecciosa, onde apresenta um corpo elementar (EB) e uma replicativa, apresentando-se de forma reticular (RB). Os EBs, não realizam atividades metabólicas e são fagocitados por células epiteliais, onde se transformam em RBs. Estes se replicam no interior de inclusões citoplasmáticas, formando novos EBs que serão liberados para infectar outras células (Jury *et al.*, 2023; Gurumurthy, 2010).

Ademais, existem 18 variações de sorotipos patogênicos nessa bactéria, separados por biotipos. Os sorotipos A, B, Ba, e C compõem o agrupamento do biotipo tracoma, responsáveis por infecções oculares e D e K responsáveis pela infecção em regiões urogenitais. O segundo biotipo, denominado linfogranuloma, inclui os sorotipos L1, L2, L2a, e L3, associados ao linfogranuloma venéreo, uma infecção sexualmente transmissível (Mohseni; Sung; Takov, 2025; Choroszy-Król *et al.*, 2012).

O genoma de CT é composto por um cromossomo circular com cerca de 1 milhão de pares de bases e por um plasmídeo chamado plasmídeo críptico. Esse plasmídeo é altamente conservado, e contém oito regiões que codificam proteínas (ORFs), intercaladas por trechos que não possuem função codificante. Acredita-se que esse plasmídeo tenha relação com a capacidade da bactéria de causar doenças, já que é muito raro identificá-la sem a presença dessa estrutura (Song *et al.*, 2013; Kuo *et al.*, 2015).

Além das infecções agudas, as infecções persistentes por CT são relacionadas alterações celulares e inflamatórias crônicas, podendo influenciar em um possível papel na carcinogênese, especialmente no câncer cervical, quando associadas à coinfeção por HPV (Chen *et al.*, 2020). Tal possibilidade destaca a importância do diagnóstico precoce e da vigilância ativa em populações de risco.

3.5 Prevalência da Infecção por *Chlamydia trachomatis*

A CT é considerada uma das ISTs mais prevalentes no mundo (Organização Mundial da Saúde, 2016). Em 2020, foi estimado que mais de 128,5 milhões de novas infecções por esta bactéria, em todo o mundo, entre pessoas de 15 a 49 anos. Sendo estimada uma prevalência de 4,0% para mulheres e 2,5% para homens. Sendo mais comum entre a população jovem (Organização Mundial da Saúde, 2024).

Uma meta-análise realizada com estudo de 24 países, demonstrou uma prevalência global na população geral de 2,9% de infecções por esta bactéria. Sendo a maior prevalência

nas Américas (45%), especialmente na América Latina, onde atingiu 6,7%. Em seguida, destacaram-se as mulheres na região da África, com uma prevalência de 3,8%. As menores taxas foram observadas no Sudeste Asiático, com prevalência de apenas 0,8% (Huai *et al.*, 2020).

Em relação ao Brasil, o estudo epidemiológico mais abrangente, de Souza *et al.* (2024), realizada com 16 mil amostras das 27 unidades federativas do país, demonstrou uma positividade de 6,21%, com maior prevalência entre jovens de 24 anos, sexo masculino e na região sudeste (Pantoja *et al.*, 2012). No Maranhão, observou-se maior prevalência de infecção por CT entre mulheres quilombolas, da cidade de Caxias, com taxa de 13,1%, superando outras ISTs no mesmo grupo (Piancó, 2023).

3.6 *Chlamydia trachomatis* e Cânceres Associados ao HPV

Estudos recentes indicaram uma possível associação entre infecções por CT e o risco de desenvolver certos tipos de câncer, particularmente os cervicais (Perrott; Kar, 2024). As infecções por CT e HPV têm sido amplamente estudadas decorrente de sua associação com o CC. A literatura sugere que a coinfeção por esses patógenos pode aumentar o risco de desenvolvimento de lesões cervicais precoces e câncer cervical (Silva; Cerqueira; Medeiros, 2014).

Esta infecção bacteriana tem sido associada a um aumento na persistência do HPV, que é um fator crítico na gênese do CC (Challagundla; Chrisophe-Bourdon; Agrawal-Rajput, 2023). Evidências indicam que a presença desta bactéria pode causar alterações no epitélio cervical, facilitando a penetração do HPV e contribuindo para a progressão de lesões intraepiteliais (Lu *et al.*, 2024; Perrott; Kar, 2024; Silva; Cerqueira; Medeiros, 2014). A relação entre esses agentes infecciosos é complexa e multifatorial. A inflamação crônica causada pela infecção dessa bactéria pode comprometer a resposta imune local, tornando o tecido cervical mais suscetível à infecção por HPV (Lu *et al.*, 2024).

Além disso, a infecção por CT pode induzir alterações celulares, como a amplificação de centríolos, que se trata do aumento anormal dessas estruturas responsáveis pela divisão celular. Trata-se de uma característica comum especialmente em células cancerosas. Tal amplificação pode ser uma estratégia biológica pelo qual ela contribui para a oncogênese associada ao HPV (Wang *et al.*, 2021). A detecção de HPV é significativamente mais frequente em mulheres com infecção por CT, o que sugere que essa presença pode ser um fator de risco para a aquisição e persistência do HPV (Ssedyabane *et al.*, 2019). Ademais, a

coinfecção tem sido associada a alterações citológicas, como lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LSIL), que são precursoras do câncer cervical (Pillai *et al.*, 2022).

A importância do rastreamento e do tratamento precoce de infecções por CT e HPV é enfatizada na literatura, uma vez que a identificação e o manejo dessas infecções podem reduzir o risco de progressão para câncer cervical (Gutam *et al.*, 2023). A coinfecção pode não apenas aumentar a carga viral do HPV, mas também complicar o tratamento e a resposta imunológica tornando a vigilância regular e a educação em saúde, especialmente para populações em situação de vulnerabilidade (Naldini *et al.*, 2019).

4. METODOLOGIA

4.1 Caracterização do Estudo

Este trabalho se caracteriza como uma revisão sistemática, realizada de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*). O estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o código CRD420250651121.

A pergunta do estudo foi: A presença de *Chlamydia trachomatis* está associada a cânceres relacionados ao HPV? Para responder esta pergunta foi utilizado o anagrama PICOS (METHLEY *et al.*, 2014): onde P do inglês Population representa a População (Pacientes com cânceres relacionados ao HPV com presença identificada de *Chlamydia trachomatis*); I do inglês Intervention, representando a Intervenção (ou exposição) (Avaliar a associação de *Chlamydia trachomatis* com o desenvolvimento de cânceres 20 associados ao HPV) C do inglês Comparison e relaciona-se à Comparação; (Não aplicável) O do inglês Outcome que representa o Desfecho; (Determinar a relevância clínica de *Chlamydia trachomatis* em cânceres associados ao HPV, identificando se sua presença está associado a desenvolvimento dessas neoplasias) e S do inglês Study design representando o Desenho dos estudos. (Observacionais).

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos apenas: (1) artigos em inglês, (2) publicados entre os anos de 2000 a 2024 e com (3) dados de pacientes com diagnóstico de cânceres associados ao HPV, como o cervical, peniano, anal, vulvar e oral, que tenham identificado a bactéria *Chlamydia*

trachomatis. Os critérios de não inclusão foram os seguintes: (1) resumos, relatórios, revisões, monografia, dissertações e (2) estudos “*in silico*” não foram utilizados.

4.3 Fontes de Dados e Estratégias

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: U. S. National Library of Medicine (PubMed), ScienceDirect, Lilacs, no qual foram utilizados os descritores que encontram-se no MESH e no DECs. Os descritores utilizados foram: *Chlamydia trachomatis* and Uterine Cervical Neoplasms; *Chlamydia trachomatis* and Vulvar Neoplasms; *Chlamydia trachomatis* and anal neoplasms; *Chlamydia trachomatis* and Penile Neoplasms; *Chlamydia trachomatis* and Oropharyngeal Neoplasms.

4.4 Seleção de Estudos e Estratégias

As informações de cada artigo foram colocadas em uma tabela Microsoft Excel 2019. De cada estudo, foram registradas as seguintes informações: a) Tipo de Câncer; b) Número amostral; c) Tipo de amostra; d) Associação estatística; e) Prevalência de *Chlamydia trachomatis*; f) Técnica para identificação de *C. trachomatis*; g) Prevalência de HPV; h) Coinfecção por HPV i) País; j) Idade; k) Fonte.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

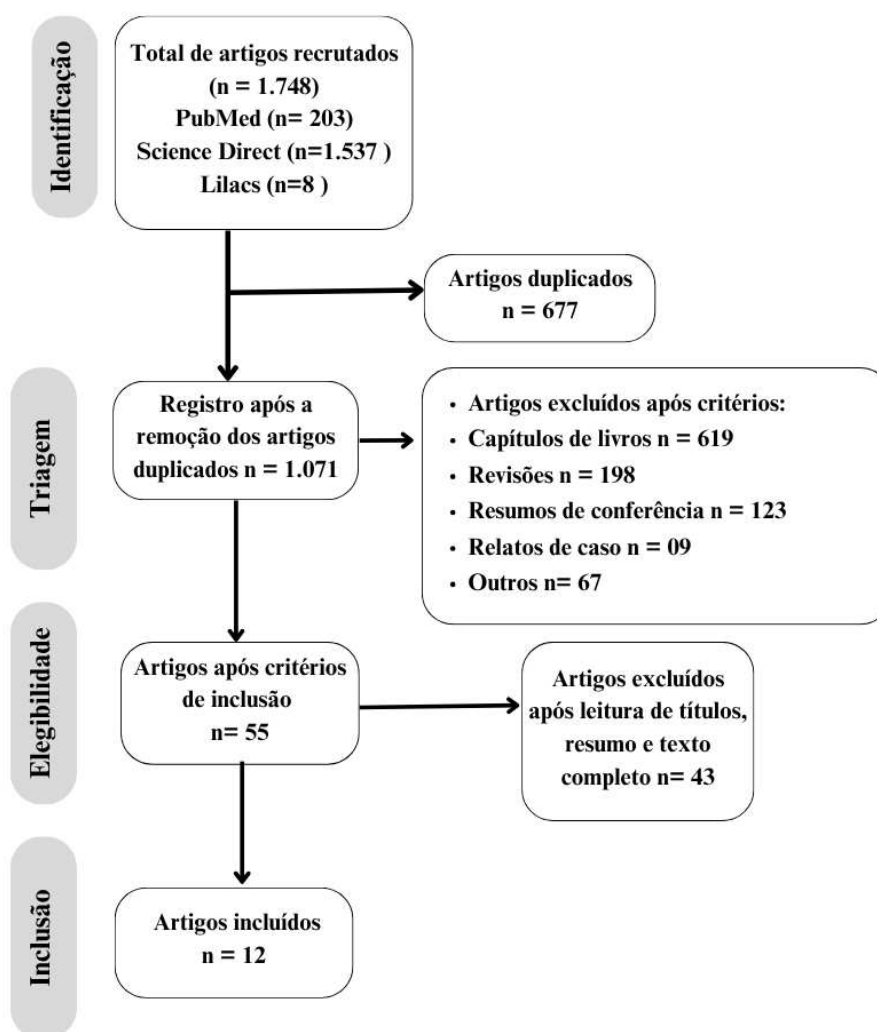
Para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, houve avaliação independente por dois pesquisadores. Para isso, foi utilizado a plataforma Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI) (JBI, 2020). Cada critério foi classificado nas categorias: sim, não, pouco claro e não aplicável. Para determinar o risco de viés, os escores foram atribuídos conforme a seguinte categorização: De 1 a 4 (alto risco de viés), de 5 a 6 (risco moderado de viés) e 7 (baixo risco de viés) (Mecenas *et al.*, 2020).

5 RESULTADOS

5.1 Processo de seleção de estudos

Na busca literária, foram encontrados 1.748 artigos divididos em três bases de dados, PubMed, Science Direct e Lilacs. Após a remoção dos estudos duplicados, revisões, capítulos de livro e outros tipos de documentos e/ou manuscritos que não atendiam os critérios de inclusão, assim com a leitura de títulos, resumos e texto completo, foram incluídos nesta revisão sistemática um total de 12 artigos, conforme observa-se no fluxograma (Figura 01).

Figura 01- Fluxograma de seleção de estudos, conforme protocolo PRISMA



Fonte - Elaborado pelo Autor (2025)

5.2 Análise de Viés

As tabelas 01, 02, e 03 apresentam a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos nesta revisão, realizada por meio das Ferramentas de Avaliação Crítica do Instituto

Joanna Briggs (JBI). As tabelas se referem aos três desenhos metodológicos dos estudos utilizados, caso-controle, coorte e estudos transversais respectivamente.

Tabela 01- Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o checklist para estudos de caso controle de acordo com o Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI).

REFERÊNCIA	VIÉS DE VALIDADE INTERNA RELACIONADO A:										
	PERGUNTA	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10
	RESULTADO										
Anttila <i>et al.</i> , 2001	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Kwaśniewska <i>et al.</i> , 2007	MODERADO	SIM	*U	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
Madeleine <i>et al.</i> , 2006	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Naucier <i>et al.</i> , 2007	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Olejek <i>et al.</i> , 2009	MODERADO	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	SIM
Paavonen <i>et al.</i> , 2003	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Smelov <i>et al.</i> , 2016	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Smith <i>et al.</i> , 2004	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

Tabela 02-Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o *checklist* para estudos de coorte de acordo com o Joanna Institute Critical Appraisal Tools (JBI).

REFERÊNCIA	VIÉS DE VALIDADE INTERNA RELACIONADO A:											
	PERGUNTA	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11
	RESULTADO											

Luostarinen <i>et al.</i> , 2013	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Wallin <i>et al.</i> , 2002	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

Tabela 03 - Avaliação da qualidade dos métodos utilizados nos estudos incluídos, usando o *checklist* para estudos transversais analíticos de acordo com o *Joanna Institute Critical Appraisal Tools* (JBI).

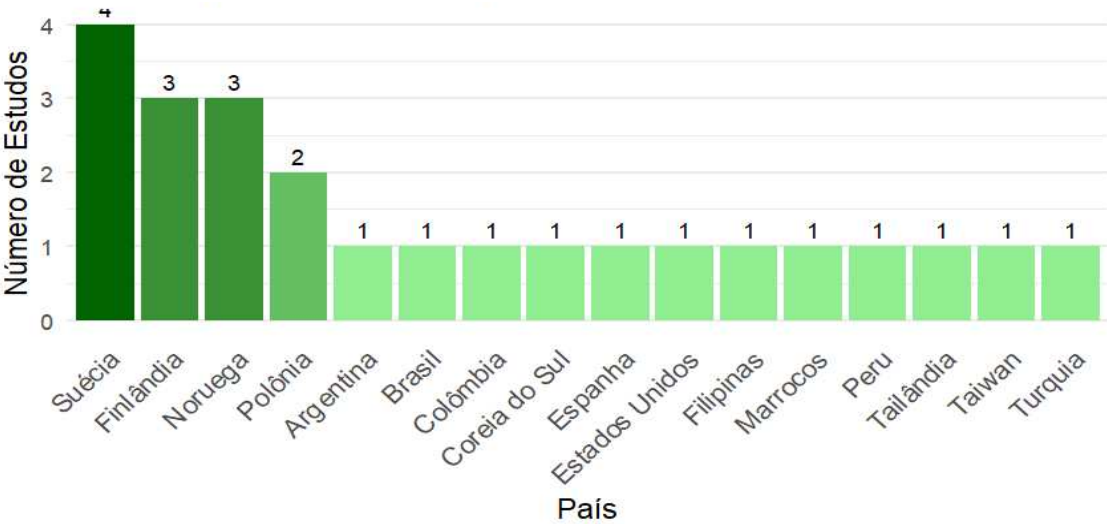
REFERÊNCIA	VIÉS DE VALIDADE INTERNA RELACIONADO A:								
	PERGUNTA	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
	RESULTADO								
Mosmann <i>et al.</i> , 2019	MODERADO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
Kwaśniewska <i>et al.</i> 2009	BAIXO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

5.3 Caracterização dos estudos incluídos

Em relação ao país de realização, os estudos foram conduzidos em diversas regiões do mundo, incluindo Europa, América, Ásia e Oriente Médio. Dentre os países com os maiores números de pesquisas realizadas destaca-se a Suécia com 4 estudos, seguidos por Finlândia e Noruega com 3 estudos. Um dos estudos foi multinacional sendo realizado em 5 países diferentes, sendo assim, foi contabilizado 1 ponto para cada um desses países no gráfico, sendo eles o Brasil, Peru, Colômbia, Espanha, Tailândia e Filipinas.

Figura 02- Países onde foram realizados os estudos



Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

A tabela 04, 05 e 06, abordam de forma detalhada os estudos incluídos nesta revisão, conforme o tipo delineamento experimental, caso-controle, coorte e transversal, respectivamente. A maioria dos estudos incluídos, são caracterizados como de caso-controle (n=8), seguidos por coorte e transversal, ambos com 2 estudos. Nas tabelas são detalhados dados como o tipo de câncer, número amostral, tipo de amostra, técnica utilizada para identificar CT, prevalência da bactéria, associação com o câncer, presença da análise da coinfeção, além da prevalência de HPV.

Tabela 04- Caracterização dos estudos de caso-controle quanto a prevalência, associação e coinfeção de *Chlamydia trachomatis* e HPV em cânceres associados

Câncer	N.º Amostral	Tipo de Amostra	Técnica	Prevalência de CT	Associação com câncer	Coinfeção Analisada	Prevalência HPV	Fonte
Cervical	181	Biópsias cervicais	(MIF)	27%	(↑*) OR = 1,8 (IC 95%: 1,1–2,9)	Não	HPV-16: 65% HPV-18: 23% HPV-33: 29%	Anttila, <i>et al.</i> , 2001
Cervical	178	Soro sanguíneo	ELISA	45%	(↑*) OR = 2.2 (IC 95%: 1.5-3.2)	Não	Não especificada	Paavonen, <i>et al.</i> , 2003
Cervical	1.238	Soro sanguíneo e esfregaços cervicais	(MIF)	53.2% (CEC) 39.4% (ADC)	(↑*) OR = 1.8, IC 95%: 1.2–2.7	Sim (↑*)	94.6% (CEC), 90.9% (ADC)	Smith <i>et al.</i> , 2004
Cervical	487 casos (302 SCC e 185 AC)	Esfregaços cervicais	(ELISA e MIF)	65%	CEC: (↑*) OR = 1,6; IC 95%: 1,1–2,2 ADC: (↓) OR = 1,0; IC 95%: 0,6–1,5	Sim Não	97% 73,8% /HPV16; 13,6% /HPV18	Madeleine <i>et al.</i> , 2006
Cervical	114	Soro ou plasma sanguíneo	(ELISA e MIF)	36% (41 de 114)	(↓) OR = 1.54; IC 95% 0.93–2.55.	Sim	HPV-16: 28,9%/ HPV-6: 37,7%/ HPV-18: 17,5%	Naucler <i>et al.</i> , 2007
Cervical	520			23%	P = 0,012 (↑*)	Não		
		Tecido fixado em formol e	Nested-PCR				Não especificada	Kozłowska, <i>et al.</i> , 2007

Vulvar	46	embebidas em parafina		6,52%	P ≥ 0,05 (↓)	Não		
Vulvar	80	Esfregaços vaginas e cervicais e sangue periférico	ELISA	20%	(↑*) IgG (15 de 30), p < 0,001. (↓) IgM (p > 0,05).	Não	Não especificada	Olejek <i>et al.</i> , 2009
Cervical	1.553	Esfregaços cervicais	PCR multiplex	1.7%	(↓) LIE-A: OR = 1.25, IC 95%: 0.34–4.65 (↓) ADC: OR= 3.00, IC 95%: 0.31–28.84)	Sim 65.4%	76% (AIS) 63%(ADC)	Smelov <i>et al.</i> , 2016

Legenda - CT: *Chlamydia trachomatis*; HPV: papilomavírus humano; OR: razão de chances (*odds ratio*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CEC: carcinoma espinocelular; ADC: adenocarcinoma cervical; LIE-A: lesão intraepitelial escamosa atípica; MIF: microimunofluorescência; ELISA: ensaio imunoenzimático; PCR: reação em cadeia da polimerase; Nested PCR: PCR aninhada; ↑*: associação estatisticamente significativa com risco aumentado; ↓: resultado não significativo; Coinfecção analisada: indica se o estudo avaliou simultaneamente a presença de *C. trachomatis* e HPV. AIS: Adenocarcinoma in situ.

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

Na tabela 04, observa-se que dentre os estudos de caso-controle, a maioria (n=7) abordaram a presença de CT em CC, enquanto o câncer vulvar foi abordado em apenas dois estudos. Sendo que em um deles, foram contemplados os dois cânceres, tanto vulvar como cervical. Cinco estudos demonstraram associação estatística da presença da bactéria como risco para o câncer. Já para as amostras vulvares, apenas uma das duas analisadas apresentou diferença estatisticamente significativa. As técnicas sorológicas com ELISA e a microimunofluorescência (MIF), se destacou como a mais utilizada nesse tipo de estudo para a identificação de anticorpos contra a bactéria (n=6). Em alguns, essas técnicas foram utilizadas em conjunto (n=2), enquanto as técnicas moleculares como PCR e suas variações com a Nested PCR, ou PCR multiplex foram observados em menor quantidade (n=2).

A prevalência da bactéria variou entre 1,7% a 65%. As amostras citológicas como esfregaços cervicais e vaginais, e as sanguíneas incluindo soro, plasma e sangue periférico, se destacam como as mais utilizadas nos estudos (n=4). Já amostras histológicas, como biópsias cervicais e tecidos fixados em formol e embebidos em parafina, foram menos utilizadas

(n=2).A prevalência do HPV foi relatada na maioria dos estudos(n=5), com valores variando amplamente de 23 % a 97%, dependendo do tipo de HPV e do subtipo de lesão analisada. Os genótipos mais frequentemente destacados foram HPV-16, HPV-18 e HPV-6.

Tabela 05 - Caracterização dos estudos de coorte quanto a prevalência, associação e coinfeção de *Chlamydia trachomatis* e HPV em cânceres associados.

Câncer	N.º Amostrai	Tipo de Amostra	Técnica	Prevalência de Ct	Associação com câncer	Coinfeção Analisada	Prevalência HPV	Fonte
Cervical	118	Esfregaços e Biópsias cervicais	PCR	8%	(↑*) OR = 17,1 (IC 95%: 2,6–∞)	Sim	30%	Wallin, <i>et al.</i> , 2002
Cervical	144	Soro sanguíneo	(MIF)	26,40%	(↑*) (OR = 1.7; IC 95% 1.1–2.7)	Sim 9%	HPV16: 61% HPV6/11: 19% HPV18/33:15 %	Luostarinen <i>et al.</i> , 2004

Legenda - CT: *Chlamydia trachomatis*; HPV: papilomavírus humano; OR: razão de chances (*odds ratio*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; MIF: microimunofluorescência; PCR: reação em cadeia da polimerase; ↑*: associação estatisticamente significativa com risco aumentado; Coinfeção analisada: indica se o estudo avaliou simultaneamente a presença de *C. trachomatis* e HPV.

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

Na Tabela 05, observa-se que ambos os estudos de coorte abordaram o CC (n=2). As amostras utilizadas incluíram esfregaços e biópsias cervicais em um estudo, e soro sanguíneo em outro. As técnicas aplicadas foram a PCR e a microimunofluorescência (MIF), utilizadas isoladamente em cada estudo. A prevalência de CT variou entre 8% e 26,4%, e ambos os estudos demonstraram associação estatisticamente significativa com o câncer cervical. A coinfeção com o HPV foi analisada nos dois estudos, sendo observada em ambos os casos. A prevalência do HPV também foi relatada em ambos.

Tabela 06- Caracterização dos estudos de transversal quanto a prevalência, associação e coinfeção de *Chlamydia trachomatis* e HPV em cânceres associados

Câncer	N.º Amostrai	Tipo de Amostra	Técnica	Prevalência de Ct	Associação com câncer	Coinfeção Analisada	Prevalência HPV	Fonte
Cervical	520 50	Tecido fixado em formol e embebidas em parafina	Nested PCR	(CEC) 26% (135/520) (ADC) 24% (12/50)	(↑*) (SCC) $\chi^2 = 6,261$; p = 0,012 (↑*) (ADC)	Sim (↓)	90% (468/520) 96% (48/50)	Kwaśniewska, <i>et al.</i> , 2009

$\chi^2 = 5,703; p = 0,018$								
Oral	85	Swabs orais	PCR	16,70%	($p > 0.05$) (↓)	Sim (3,5%)	33%	Mosmann <i>et al.</i> , 2019

Legenda - CT: *Chlamydia trachomatis*; HPV: papilomavírus humano; OR: razão de chances (*odds ratio*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CEC: carcinoma de células escamosas; ADC: adenocarcinoma cervical; PCR: reação em cadeia da polimerase; Nested PCR: PCR aninhada; ↑*: associação estatisticamente significativa com risco aumentado; ↓: resultado não significativo; χ^2 : teste do qui-quadrado; Coinfecção analisada: indica se o estudo avaliou simultaneamente a presença de *C. trachomatis* e HPV.

Fonte - Elaborado pelo autor (2025)

Na Tabela 06, observa-se que dentre as pesquisas transversais (n=2), foi abordado o CC e o câncer oral em cada estudo. Sendo que o CC, foi abordado em dois subtipos para essa neoplasia, o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. As técnicas moleculares como PCR foram utilizadas em todos os estudos, sendo a Nested PCR aplicada em tecido fixado em formol e embebido em parafina (n=1). A prevalência de CT variou entre 16,7% e 26%, sendo observada associação estatisticamente significativa com o câncer cervical para ambos os subtipos. No caso do câncer oral, não foi identificada associação significativa. A coinfecção foi analisada em todos os estudos (n=2), sendo observada em todos os casos. A prevalência do HPV foi elevada em CC, variando entre 90% e 96% entre os dois subtipos, enquanto no câncer oral foi de 33%, com coinfecção observada em apenas 3,5%.

6. DISCUSSÃO

6.1 Análise de Viés

De acordo com os estudos presentes nesta revisão, observa-se que em relação a avaliação do risco viés metodológico, a maioria dos estudos de caso-controle apresentaram um baixo risco. Esse resultado deve-se ao fato de apresentarem clareza e consistência na uniformidade de medição da exposição e o uso apropriado das análises estatísticas utilizadas na condução da pesquisa. Adicionalmente, destacam-se os estudos de Anttila et al. (2001), Madeleine et al. (2006), Naucler et al. (2007), Paavonen et al. (2003), Smelov et al. (2016) e Smith et al. (2004) os quais preencheram todos os critérios do checklist do JBI, demonstrando alta qualidade metodológica.

Porém, os estudos de Kwaśniewska et al. (2007) e Olejek et al. (2009) foram classificados com viés moderado. Isso se deve, pela ausência de estratégias para lidar com

fatores de confusão e pela não uniformidade na avaliação da exposição. Além disso, observou-se uma falta de clareza em algumas respostas (“U”) que indica possíveis lacunas na descrição metodológica dos estudos, o que afeta sua confiabilidade, assim como impedem que os estudos possam ser produzidos. Em relação aos estudos de coorte, os dois que foram avaliados Luostarinen et al. (2013) e Wallin et al. (2002) demonstraram baixo risco de viés em todos os critérios avaliados, evidenciando rigor metodológico consistente.

Em relação aos dois estudos transversais, um dos estudos apresentou viés moderado (Mosmann *et al.*, 2019). Enquanto o outro manuscrito foi considerado com baixo risco de viés (Kwaśniewska *et al.*, 2009). O principal motivo, do estudo com viés moderado receber essa avaliação, deveu-se ao fato da pesquisa não apresentar boas estratégias para lidar com os fatores de confusão, o que compromete a confiabilidade nos resultados obtidos. Portanto, a rigorosa avaliação da qualidade metodológica, conforme Moola et al. (2020), constitui um componente imprescindível para a robustez e credibilidade das revisões sistemáticas de etiologia e fatores de risco.

6.2 Associação entre *Chlamydia trachomatis* e o câncer cervical

Quanto à relação entre a infecção por CT e o risco de câncer, de acordo com os dados elencados neste estudo, houve uma predominância da presença desta bactéria em CC. Uma explicação para isto pode ser o fato desta neoplasia maligna ser o quarto tipo mais comum entre as mulheres no mundo, representando um grave problema de saúde pública e uma alta taxa de mortalidade (Bray et al., 2018). Além disso, CT é considerada uma das ISTs mais comuns entre mulheres, e quando não detectada precocemente, pode levar ao desenvolvimento de várias patologias na região cervical como a cervicite, doença inflamatória pélvica e vaginite infecciosa (Machado *et al.*, 2012; Shroff, 2023).

Outro aspecto descrito na literatura são os mecanismos biológicos que associam a CT com o CC. A infecção crônica por esta bactéria, segundo Yang et al. (2021), gera uma inflamação persistente no epitélio cervical, o que promove a liberação de substâncias como citocinas e espécies reativas de oxigênio. A liberação desses mediadores inflamatórios induz danos nas células daquela região, podendo levar à instabilidade genômica, facilitando o surgimento de tumores.

Dessa forma, esse processo inflamatório pode facilitar a integração do DNA do HPV, que é um passo importante para a progressão da infecção pelo vírus para um estado neoplásico, pois leva à expressão desregulada dos oncogenes virais E6 e E7, que inativam proteínas supressoras de tumor como *p53* e *pRb* (Challagundla, Chrisophe-Bourdon e

Agrawal-Rajput, 2023). Segundo Dean e Powers (2001) infecção bacteriana inibe a apoptose nas células infectadas, impedindo a liberação do citocromo c, uma proteína das mitocôndrias que inicia o processo de autodestruição celular, esse processo também bloqueia a ativação da cascata de caspases, que são as enzimas responsáveis por executar a morte celular. Essa resistência à morte celular permite que a bactéria permaneça no tecido do hospedeiro. Os autores também analisaram que durante a infecção persistente, há um aumento da expressão de Hsp60 (família de proteínas de choque térmico D) que é uma das responsáveis por induzir a inflamação crônica.

Complementando os achados anteriores, Brown et al. (2012) elucidaram outro mecanismo de contribuição de CT para a transformação maligna, demonstrando que a bactéria induz uma falha na citocinese especificamente no momento da abscisão, levando as células a se tornarem multinucleadas e com instabilidade cromossômica. Essas falhas são resultantes da liberação da protease bacteriana CPAF, que degrada proteínas que regulam o ciclo celular, levando a uma segregação incorreta dos cromossomos, favorecendo a aneuploidia. Nesse sentido, a relação de CT com o desenvolvimento do CC compreende também mecanismos moleculares, indo além da inflamação crônica.

Estes processos elucidam a influência de CT na carcinogênese cervical, reforçando os resultados obtidos nesta pesquisa. Cabe destacar que a maioria dos estudos incluídos nesta revisão apresentou uma associação significativa entre a infecção pela bactéria e o risco de CC. Esses resultados podem ser respaldados na meta-análise conduzida por Zhu et al. (2016), que ao reunir diversos estudos nesse contexto, encontrou um odds ratio de 2,21 em estudos prospectivos e 2,19 nos retrospectivos, demonstrando um aumento de risco para o CC.

6.3 Relação de *Chlamydia trachomatis* com o câncer vulvar e oral

CT foi identificada em apenas dois estudos em câncer vulvar e um estudo em câncer oral. A associação significativa não foi observada para ambas as neoplasias. Entretanto, Kwaśniewska et al. (2007) sugerem que, apesar de não haver uma associação direta com o câncer de vulva, a bactéria pode atuar como um facilitador ou como agente oportunista infectando tecidos que já apresentam alterações, o que poderia explicar a prevalência da bactéria naquela região. Já Olejek et al. (2007) apontam que a alta soropositividade de antígenos contra a bactéria pode indicar que infecções passadas ou persistentes por CT, o qual pode ter contribuído para a transformação maligna.

Em relação ao câncer oral é necessário levar em consideração a quantidade reduzida de amostras utilizadas no estudo, o que pode explicar o resultado não significativo. Também nota-se que há uma semelhança histológica com a região cervical, pois ambas são revestidas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado (Warnakulasuriya, 2009; Parent, 2009). Além disso, o carcinoma espinocelular (CEC), o tipo mais prevalente de câncer oral, também é comum no colo do útero, e já foi associado à infecção pelo HPV e CT (Loustارينen, *et al.*, 2004). Portanto, torna-se necessária a realização de estudos experimentais que possam verificar se a presença dessa bactéria pode influenciar outros carcinomas espinocelulares (CECs) além do CC.

6.4 Coinfecção por HPV e *Chlamydia trachomatis*

A maioria das pesquisas presentes neste trabalho, analisaram a coinfecção CT/HPV. O estudo Zhu *et al.*, (2016), observou um odds ratio de 4,03 para esse tipo de coinfecção, reforçando o potencial sinérgico entre esses patógenos. Porém, além de estudos observacionais, um estudo experimental de Challagundla; Bourdon; Rajput (2023), demonstraram que linhagens celulares cervicais com os dois agentes infecciosos se multiplicaram com mais rapidez e foram resistentes a morte celular programada, impulsionadas por uma maior produção das proteínas *CDK2* e *CDK6*, que aceleram o ciclo de vida da célula, e *Bcl-2* que bloqueia a apoptose.

Além disso, foi observado nesse estudo, que a coinfecção entre esses agentes induziu alterações no tecido cervical, havendo uma elevação na expressão de *Ki-67* que levou ao aumento da disseminação celular, e uma diminuição dos níveis de expressão de *p53*, que é importante para a apoptose (Challagundla; Bourdon; Rajput (2023), evidenciando que a presença de ambas as infecções podem modular a dinâmica celular levando à transformação maligna.

Complementando essa perspectiva, Koster *et al.* (2020) demonstra que tanto a infecção por HPV quanto por CT pode induzir a reprogramação celular, o que pode contribuir para a oncogênese. O estudo experimental, mostrou que oncogenes virais E6 e E7 do HPV induz proliferação celular aumentada e ativam vias de reparo do DNA, enquanto *C. trachomatis* causa quebras de fita dupla no DNA e suprime essas mesmas vias de reparo, especialmente o sistema de reparo por incompatibilidade, por meio da degradação de proteínas cruciais como *p53* e *E2F1*. Essa combinação de mecanismos de ambas essas infecções, podem levar a um ambiente de instabilidade genômica e proliferação descontrolada, criando condições favoráveis à transformação maligna

Ademais, observou-se que cinco dos estudos reunidos neste trabalho, não analisaram a coinfeção entre CT e o HPV, porém, essas pesquisas mostraram uma prevalência considerável de HPV. Diante disso, Schlott et al. (2005) destacam que mesmo sem a presença do HPV a inflamação crônica induzida por CT pode modular a expressão de genes relacionados à supressão tumoral e oncogênese, por meio da inibição da expressão do supressor tumoral *caveolina-1* e a elevação do oncogene *C-myc* que é associado ao desenvolvimento de CC.

Complementado esse achado, Zhu et al. (2016) também demonstraram que a CT pode atuar como um fator de risco para o CC, mesmo com a ausência do HPV. Os autores, observaram que mesmo depois do controle estatístico para a presença do vírus, a infecção bacteriana permaneceu sendo associada a maior risco oncológico. Esses achados sugerem que CT através de seus múltiplos mecanismos, pode influenciar o processo de gênese do câncer, sem necessariamente estar associado ao HPV.

6.5 Técnicas utilizadas para detecção de *Chlamydia trachomatis*

As técnicas sorológicas como microimunofluorescência (MIF) foram as mais utilizadas para identificar CT em comparação com as técnicas moleculares, especialmente em CC. Essa preferência por essa técnica pode ser explicada pela praticidade, baixo custo e aplicabilidade em larga escala (Sociedade Brasileira de Infecções Sexualmente Transmissíveis, [s.d.]). A MIF é considerada o padrão-ouro na sorologia para detecção de anticorpos como IgG e IgM contra CT e se destaca por conseguir identificar a presença de anticorpos contra a bactéria mesmo quando elas já foram eliminadas (Waters, *et al.*, 2024).

Apesar disso, apresenta algumas limitações, como a dependência de leitura manual no microscópio, o que pode gerar uma variação nas interpretações, reações cruzadas com outras bactérias, além de não fazer a identificação da infecção ativa (Waters, *et al.*, 2024; Shetty *et al.*, 2021). Por outro lado, as técnicas moleculares, como a PCR, observadas com menor frequência nos estudos incluídos nesta revisão, apresentam maior especificidade, por conseguir identificar o material genético da bactéria, sendo mais eficazes na identificação da infecção ativa. Nesse contexto, a literatura sugere a utilização conjunta de ambos os métodos, para que ambas as infecções possam ser identificadas (Rodrigues *et al.*, 2024; Qureshi, 2025; Forsbach-Birk *et al.*, 2010).

6.6 Limitações do Estudos

Ressalta-se que esta revisão sistemática apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Primeiro: a busca foi realizada em apenas três bases de dados, o que pode ter levado à exclusão de estudos relevantes disponíveis em outras fontes. Segundo: foram incluídos apenas artigos publicados no idioma inglês, o que pode ter limitado a inclusão de pesquisas desenvolvidas em outras línguas. Terceiro: não foi realizada metanálise quantitativa, devido à heterogeneidade dos métodos e resultados apresentados nos estudos incluídos, o que impossibilitou a síntese estatística dos achados. Quarto: a maioria dos estudos teve como foco principal o câncer cervical, o que restringe a compreensão da atuação da CT em outros cânceres relacionados ao HPV. Apesar dessas limitações, esta revisão sistemática reúne evidências relevantes sobre a associação entre CT e o CC, além de indicar lacunas que devem ser exploradas em pesquisas futuras.

7. CONCLUSÃO

Portanto, conclui-se que a relação entre CT e o CC é o mais estabelecido na literatura, em relação a outros cânceres associados ao HPV, como o vulvar e oral, e que esta bactéria está significativamente associada ao aumento do risco de CC. Além disso, observa-se a importância da coinfeção entre a bactéria e o HPV na influência do risco de câncer. Os resultados obtidos nesta revisão, demonstram que CT é um potencial fator de risco para a carcinogênese. Sugere-se a partir disso, uma pesquisa mais abrangente, que possa investigar o papel e a prevalência de CT em diferentes cânceres associados ao HPV.

REFERÊNCIAS

- AMENGUAL, J. E. Can we use epigenetics to prime chemoresistant lymphomas? **Hematology**, v. 2020, n. 1, p. 85–94, 2020.
- ANTTILA, T. et al. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 285, n. 1, p. 47–51, 2001.
- ARALDI, R. P. et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: An overview. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 106, p. 1537–1556, 2018.
- BAHIG, H. et al. Longitudinal characterization of the tumoral microbiome during radiotherapy in HPV-associated oropharynx cancer. **Clinical and translational radiation oncology**, v. 26, p. 98–103, 2021.
- BASUKALA, O.; BANKS, L. The not-so-good, the bad and the ugly: HPV E5, E6 and E7 oncoproteins in the orchestration of carcinogenesis. **Viruses**, v. 13, n. 10, p. 1892, 2021.
- BECKER, Y. Chlamydia. Em: **Medical Microbiology**. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, 1996.
- BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018.
- BRISSON, M. et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. **Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 575–590, 2020.
- BROWN, H. M.; KNOWLTON, A. E.; GRIESHABER, S. S. Chlamydial infection induces host cytokinesis failure at abscission: Chlamydia-induced cytokinesis failure. **Cellular microbiology**, v. 14, n. 10, p. 1554–1567, 2012.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Chlamydia Prevention: Challenges and Strategies for Reducing Disease Burden and Sequelae. Morbidity and Mortality Weekly Report, v. 60, n. 12, 25 mar. 2011. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6012a2.htm>. Acesso em: 12 jun. 2025.
- CEVENINI, R.; DONATI, M.; SAMBRI, V. Chlamydia trachomatis - the agent. Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 16, n. 6, p. 761–773, 2002.
- CHALLAGUNDLA, N.; CHRISOPHE-BOURDON, J.; AGRAWAL-RAJPUT, R. Chlamydia trachomatis infection co-operatively enhances HPV E6-E7 oncogenes mediated tumorigenesis and immunosuppression. **Microbial pathogenesis**, v. 175, n. 105929, p. 105929, 2023.
- CHATURVEDI, A. K. et al. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 16, p. 1120–1130, 2009.

CHEN, H. et al. Chlamydia trachomatis and human Papillomavirus infection in women from Southern Hunan province in China: A large observational study. **Frontiers in microbiology**, v. 11, p. 827, 2020.

CHOROSZY-KRÓL, I. C.-K. et al. Characteristics of the Chlamydia trachomatis species - immunopathology and infections. **Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University**, v. 21, n. 6, p. 799–808, 2012.

DEAN, D.; POWERS, V. C. Persistent Chlamydia trachomatis infections resist apoptotic stimuli. **Infection and immunity**, v. 69, n. 4, p. 2442–2447, 2001.

DOORBAR, J. Host control of human papillomavirus infection and disease. Best practice & research. **Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 47, p. 27–41, 2018.

ESTÊVÃO, D. et al. Hallmarks of HPV carcinogenesis: The role of E6, E7 and E5 oncoproteins in cellular malignancy. Biochimica et biophysica acta. **Gene regulatory mechanisms**, v. 1862, n. 2, p. 153–162, 2019.

FAN, Q. et al. HPV-16/18 E6-induced APOBEC3B expression associates with proliferation of cervical cancer cells and hypomethylation of Cyclin D1. **Molecular carcinogenesis**, v. 60, n. 5, p. 313–330, 2021.

FORSBACH-BIRK, V. et al. Identification and evaluation of a combination of chlamydial antigens to support the diagnosis of severe and invasive Chlamydia trachomatis infections. **Clinical microbiology and infection: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 16, n. 8, p. 1237–1244, 2010.

GARUTTI, M. et al. Hereditary cancer syndromes: A comprehensive review with a visual tool. **Genes**, v. 14, n. 5, p. 1025, 2023.

GAUTAM, H. et al. Prevalence of human papilloma virus and Chlamydia trachomatis in endometrial and cervical carcinoma: a comparative study in North Indian women. **Systems biology in reproductive medicine**, v. 69, n. 6, p. 399–409, 2023.

GRIVENNIKOV, S. I.; GRETEN, F. R.; KARIN, M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 883–899, 2010.

GURUMURTHY, R. K. **Global assessment of host cell functions involved in the intracellular survival and replication of Chlamydia using RNA interference in human cells**. Humboldt-Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I, 5 maio 2010. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.18452/16085>>

HAN, Y.; LIU, Z.; CHEN, T. Role of vaginal Microbiota dysbiosis in gynecological diseases and the potential interventions. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 643422, 2021.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646–674, 2011.

HOPPE-SEYLER, K. et al. The HPV E6/E7 oncogenes: Key factors for viral carcinogenesis and therapeutic targets. **Trends in microbiology**, v. 26, n. 2, p. 158–168, 2017.

HOU, K. et al. Microbiota in health and diseases. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 135, 2022.

HUAI, P. et al. Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. **BMC infectious diseases**, v. 20, n. 1, p. 589, 2020.

JENSEN, J. E. et al. Human Papillomavirus and associated cancers: A review. **Viruses**, v. 16, n. 5, 2024.

JURY, B. et al. Molecular pathogenesis of Chlamydia trachomatis. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 13, p. 1281823, 2023.

KOSTER, S. et al. Modelling Chlamydia and HPV co-infection in patient-derived ectocervix organoids reveals distinct cellular reprogramming. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 1030, 2022.

KULMINSKI, A. M. et al. APOE region molecular signatures of Alzheimer's disease across races/ethnicities. **Neurobiology of aging**, v. 87, p. 141.e1-141.e8, 2020.

KUO, C.-C. et al. **Chlamydia**. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, , 14 set. 2015. (Nota técnica).

KWAŚNIEWSKA, A. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis and herpes simplex virus 2 in cervical carcinoma associated with human papillomavirus detected in paraffin-sectioned samples. **European journal of gynaecological oncology**, v. 30, n. 1, p. 65–70, 2009.

KWAŚNIEWSKA, Anna; SKOCZYŃSKI, Mariusz; KOROBOWICZ, Elżbieta; SEMCZUK, Marian; GOŹDZICKA-JÓZEFIAK, Anna. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* in cervical and vulvar carcinoma of the Lublin region patients. **Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy, Pulawy**, v. 51, p. 357-360, 2007.

LEGESSE BEDADA, T. et al. Probiotics for cancer alternative prevention and treatment. **Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 129, n. 110409, p. 110409, 2020.

LETIAN, T.; TIANYU, Z. Cellular receptor binding and entry of human papillomavirus. **Virology journal**, v. 7, n. 1, p. 2, 2010.

LI, Y.; WU, X. Vaginal microbiome distinction in women with HPV+, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical cancer, a retrospective study. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 14, p. 1483544, 2024.

LU, Y. et al. Chlamydia trachomatis enhances HPV persistence through immune modulation. **BMC infectious diseases**, v. 24, n. 1, p. 229, 2024.

LUOSTARINEN, T. et al. Joint effects of different human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis infections on risk of squamous cell carcinoma of the cervix uteri. **European journal of cancer** (Oxford, England: 1990), v. 40, n. 7, p. 1058–1065, 2004.

LUOSTARINEN, T. et al. Order of HPV/Chlamydia infections and cervical high-grade precancer risk: a case-cohort study: Order of STIs and risk of CIN3. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 133, n. 7, p. 1756–1759, 2013.

MACHADO, M. S. C. et al. Prevalence of cervical Chlamydia trachomatis infection in sexually active adolescents from Salvador, Brazil. **The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases**, v. 16, n. 2, p. 188–191, 2012.

MADELEINE, M. M. et al. Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 120, n. 3, p. 650–655, 2007.

MARTEL, C. et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. **The Lancet. Global health**, v. 8, n. 2, p. e180–e190, 2020.

MARTEL, C. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 6, p. 607-615, 2012.

MASIÁ, M. et al. Infection with Chlamydia trachomatis increases the risk of high-grade anal intraepithelial neoplasia in people living with human immunodeficiency virus. **Infectious Diseases Society of America**, v. 70, n. 10, p. 2161–2167, 2020.

MIRANDA, A. E. et al. Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam cervicite. Epidemiologia e serviços de saúde: **revista do Sistema Unico de Saude do Brasil**, v. 30, n. spe1, p. e2020587, 2021.

MOHSENI, M.; SUNG, S.; TAKOV, V. Chlamydia. Em: **StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**, 2025.

MOOLA, S. et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z. (ed.). **JBIManual for Evidence Synthesis**. Adelaide: JBI, 2020. Disponível em: <https://synthesismanual.jbi.global>. Acesso em: 10 jun. 2025.

MOSMANN, J. P. et al. Sexually transmitted infections in oral cavity lesions: Human papillomavirus, Chlamydia trachomatis, and Herpes simplex virus. **Journal of oral microbiology**, v. 11, n. 1, p. 1632129, 2019.

MOTT, P. D. et al. Differences in the genital Microbiota in women who naturally clear Chlamydia trachomatis infection compared to women who do not clear; A pilot study. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 615770, 2021.

NALDINI, G. et al. Association between human papillomavirus and chlamydia trachomatis infection risk in women: a systematic review and meta-analysis. **International journal of public health**, v. 64, n. 6, p. 943–955, 2019.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. HPV and Cancer. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-and-cancer> Acesso em: 2 jun. 2025.

NAUCLER, P. et al. Seroprevalence of human papillomaviruses and Chlamydia trachomatis and cervical cancer risk: nested case-control study. **The Journal of general virology**, v. 88, n. Pt 3, p. 814–822, 2007.

NUNES, A.; BORREGO, M. J.; GOMES, J. P. Genomic features beyond Chlamydia trachomatis phenotypes: what do we think we know? Infection, genetics and evolution:

journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases, v. 16, p. 392–400, 2013.

NÚÑEZ-TROCONIS, J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenesis and its role in cervical cancer. **Investigación Clínica**, v. 61, n. 4, p. 349–375, 2020.

OLEJEK, A. et al. Chlamydia trachomatis infection in women with lichen sclerosus vulvae and vulvar cancer. **Neuro endocrinology letters**, v. 30, n. 5, p. 671–674, 2009.

OLEJEK, A. et al. The presence of chlamydia trachomatis antigens in women with vulvar carcinoma. **International journal of gynecological cancer**, v. 13, n. Suppl 1, p. 105, 2003.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Câncer do colo do útero. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Acesso em: 2 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Chlamydia. 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chlamydia>. Acesso em: 11 jun. 2025.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Chlamydia infection. [S.l.]: **OPAS**, [2024?]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/topics/chlamydia-infection>. Acesso em: 11 jun. 2025.

PAAVONEN, J. et al. Serum antibody response to the heat shock protein 60 of Chlamydia trachomatis in women with developing cervical cancer. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 189, n. 5, p. 1287–1292, 2003.

PANTOJA, M. et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among women candidates for in vitro fertilization at a public institution of the State of São Paulo, Brazil. **Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia**, v. 34, n. 9, p. 425–431, 2012.

PARENT, D. How to diagnose and how to treat diseases of the genital mucosa? **Revue medicale de Bruxelles**, v. 30, n. 4, p. 385–391, 2009.

PERROTT, S. L.; KAR, S. P. Appraisal of the causal effect of Chlamydia trachomatis infection on epithelial ovarian cancer risk: **a two-sample Mendelian randomisation study**. **medRxiv: the preprint server for health sciences**, 2024.

PIANCÓ, E. S. **Prevalência dos agentes sexualmente transmissíveis Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis e Neisseria gonorrhoeae em amostras cervicais de mulheres Quilombolas de Caxias – Maranhão**. São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2023. Dissertação (Mestrado em Saúde do Adulto) – Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão. Disponível em: <https://tedebc.ufma.br/jspui/handle/tede/4677>. Acesso em: 11 jun. 2025.

PILLAI, A. et al. Chlamydia infection as a risk factor for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. **Iranian journal of public health**, v. 51, n. 3, p. 508–517, 2022.

QURESHI, Shahab. Chlamydia (Chlamydial Genitourinary Infections). In: *eMedicine*. Medscape, maio 2025. Seção "Workup". Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/214823-workup>. Acesso em: 13 jun. 2025.

RAMAKRISHNAN, S.; PARTRICIA, S.; MATHAN, G. Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention. **Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 70, p. 103–110, 2015.

SATPATHI, S. et al. Unveiling the role of hormonal imbalance in breast cancer development: A comprehensive review. **Cureus**, v. 15, n. 7, p. e41737, 2023.

SCHLOTT, T. et al. Chlamydia trachomatis modulates expression of tumor suppressor gene caveolin-1 and oncogene C-myc in the transformation zone of non-neoplastic cervical tissue. **Gynecologic oncology**, v. 98, n. 3, p. 409–419, 2005.

SEADI, C. F. et al. Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas. **Jornal brasileiro de patologia e medicina laboratorial**, v. 38, n. 2, p. 125–133, 2002.

SHETTY, S. et al. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genital infections in the era of genomic medicine. **Brazilian journal of microbiology**, v. 52, n. 3, p. 1327–1339, 2021.

SHROFF, S. Infectious vaginitis, cervicitis, and pelvic inflammatory disease. **The Medical clinics of North America**, v. 107, n. 2, p. 299–315, 2023.

SILVA, J.; CERQUEIRA, F.; MEDEIROS, R. Chlamydia trachomatis infection: implications for HPV status and cervical cancer. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 289, n. 4, p. 715–723, 2014.

SILVA, M. L. L. G; MORAIS, A. M. B; SOUSA, M. N. A. Papilomavírus humano e fatores de risco no câncer de colo uterino. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 1, p. e11746, 2023.

SIU, J. Y.-M.; FUNG, T. K. F.; LEUNG, L. H.-M. Social and cultural construction processes involved in HPV vaccine hesitancy among Chinese women: a qualitative study. **International journal for equity in health**, v. 18, n. 1, p. 147, 2019.

SMELOV, V. et al. Lack of significant effects of Chlamydia trachomatis infection on cervical adenocarcinoma risk: Nested case-control study. **PloS one**, v. 11, n. 5, p. e0156215, 2016.

SMITH, J. S. et al. Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study: C. Trachomatis and Invasive Cervical Cancer. **International journal of cancer**, v. 111, n. 3, p. 431–439, 2004.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS. Conteúdo especializado. Niterói: Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis, [s. d.]. Disponível em: <https://dstbrasil.org.br/conteudo-especializado/>. Acesso em: 13 jun. 2025.

SONG, L. et al. Chlamydia trachomatis plasmid-encoded Pgp4 is a transcriptional regulator of virulence-associated genes. **Infection and immunity**, v. 81, n. 3, p. 636–644, 2013.

SSEDYABANE, F. et al. HPV-Chlamydial coinfection, prevalence, and association with cervical intraepithelial lesions: A pilot study at Mbarara regional referral hospital. **Journal of cancer epidemiology**, v. 2019, p. 9092565, 2019.

SZYMONOWICZ, K. A.; CHEN, J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. **Cancer biology & medicine**, v. 17, n. 4, p. 864–878, 2020.

THAPA, J. et al. Chlamydia trachomatis requires functional host-cell mitochondria and NADPH oxidase 4/p38MAPK signaling for growth in normoxia. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 12, p. 902492, 2022.

TREMBIZKI, E. et al. Investigating oral human papillomavirus co-infection with Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis. **Epidemiology and infection**, v. 152, p. e8, 2024.

VASHISHT, S. et al. Structure, genome, infection cycle and clinical manifestations associated with Human Papillomavirus. **Current pharmaceutical biotechnology**, v. 20, n. 15, p. 1260–1280, 2019.

WALLIN, K.-L. et al. A population-based prospective study of Chlamydia trachomatis infection and cervical carcinoma: Chlamydia Trachomatis Before Cervix Cancer. **International journal of cancer**, v. 101, n. 4, p. 371–374, 2002.

WANG, C. C.; PALEFSKY, J. M. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in the HIV-infected population. **Oral diseases**, v. 22 Suppl 1, p. 98–106, 2016.

WANG, K. et al. Chlamydia and HPV induce centrosome amplification in the host cell through additive mechanisms. **Cellular microbiology**, v. 23, n. 12, p. e13397, 2021.

WARNAKULASURIYA, S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. **Oral oncology**, v. 45, n. 4–5, p. 309–316, 2009.

WATERS, M. B. et al. Chlamydia trachomatis seroassays used in epidemiologic research: a narrative review and practical considerations. **The journal of infectious diseases**, v. 230, n. 1, p. 250–262, 2024.

YANG, X. et al. Chlamydia Trachomatis Infection: Their potential implication in the Etiology of Cervical Cancer. **Journal of cancer**, v. 12, n. 16, p. 4891–4900, 2021.

ZOU, J. et al. APOBEC3B, a molecular driver of mutagenesis in human cancers. *Cell Bioscience*, [S.l.], v. 7, p. 29, 30 maio 2017.