



O papel da associação das infecções por Papilomavirus humano e a *Chlamydia trachomatis* no desenvolvimento do câncer cervical

The association Papillomavirus human and Chlamydia trachomatis role in development the cervical cancer

Narriman K. da S. Barros, Rosane R. F. Alves, Megmar A. dos S. Carneiro, Silvia H. Rabelo-Santos

Recebido em 02/04/2007 - Aceito em 20/08/2007

Resumo: O câncer cervical é uma das principais causas de morte entre mulheres em países em desenvolvimento, e o Papilomavirus humano (HPV) tem seu papel definido como agente etiológico desta neoplasia. Este vírus está presente em 99,7% dos casos de câncer do colo do útero e é considerado o agente sexualmente transmissível mais comum em vários países. Porém, as infecções por HPV geralmente são autolimitadas e somente, infecções persistentes por HPV de alto risco oncogênico são relacionadas ao risco de desenvolvimento de neoplasias intra-epiteliais e cânceres invasivos. A persistência da infecção tem sido relacionada a vários fatores, entre eles, a infecção concomitante por *Chlamydia trachomatis*. A infecção por *Chlamydia trachomatis* parece aumentar a suscetibilidade à infecção por HPV em um nível basal por facilitar o acesso às células epiteliais basais por micro-abrasões ou por alterar as características das células epiteliais, aumentando a carga viral da infecção e facilitando a persistência. Alternativamente, a infecção concorrente por *Chlamydia trachomatis* pode impedir a resolução da infecção por HPV através de uma indução de um padrão da resposta imune do tipo humoral. Além disto, a infecção por *Chlamydia trachomatis* tem sido associada à hiperplasia de células de reserva e metaplasia, processos relacionados a carcinogênese cervical. A importância da associação entre estas infecções sexualmente transmitidas precisa ser melhor esclarecida para que medidas preventivas possam ser mais efetivas no contexto da história natural da neoplasia cervical.

Abstract: Cervical cancer remains a leading cause of death among women in developing countries and Human Papillomavirus (HPV) has your hole definite etiological in cervical cancer. This virus is present in 99,7% of the cases the cancer of the uterine cervix and is considered the most common sexually transmitted infection worldwide. However, HPV infections are generally self-limited and only persitent infections with high-risk HPV are associated with risk of the development of intraepithelial neoplasia and invasives cancer. The persistence of the infection has been related to some factors, between them, the concomitant infection for *Chlamydia trachomatis*. The infection for *Chlamydia trachomatis* seems to increase the susceptibility to the infection for HPV in a basal level for facilitating the access to the basal epithelial cells for micron-abrasions or modifying the characteristics of the epithelial cells, increasing the viral load of the infection and facilitating the persistence. Alternatively, the competing infection for *Chlamydia trachomatis* can hinder the resolution of the infection for HPV through an induction of a standard of the immune reply do humoral type. Moreover, the infection for *Chlamydia trachomatis* has been associated to the hiperplasia of cells of reserve and metaplasia, related processes carcinogênese cervical. The importance of the association enters these transmitted infections sexually needs better to be clarified so that writ of prevention they can be more effective in the context of the natural history of the cervical neoplasia.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*; Human Papillomavirus; Cervical cancer; cervix

INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é um importante problema de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento como o Brasil. As taxas de incidência e mortalidade ajustadas por idade, segundo a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC, 2002) são de 23,4/100.000 e 10,2/100.000. É ainda o segundo tipo de câncer da mulher mais incidente no Brasil e no mundo, embora seja uma doença prevenível (BOSCH et al., 2002; INCA, 2005).

Pesquisas em relação à etiologia do câncer cervical têm obtido progressos substanciais nas duas últimas décadas tanto em termos científicos como operacionais. Por décadas, o perfil epidemiológico de mulheres com câncer cervical foi reconhecido como sugestivo de processos sexualmente transmissíveis. Vários agentes, como herpes vírus simples tipo 2, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* foram propostos como possíveis causas do câncer cervical. Contudo, a partir da década de 80 tecnologias mais sensíveis possibilitaram estabelecer o papel do papilomavirus humano (HPV) como agente etiológico definitivo do câncer cervical (BOSCH & MUÑOZ, 2002). Este vírus está presente em 99,7% dos casos de câncer do colo do útero (WALBOORMERS et al., 2004) e é considerado o agente sexualmente transmissível mais comum em vários países (WOODAMN et al., 2007).

O HPV pertence a família *Papillomaviridae* que foi recentemente reconhecida como não pertencente a família *Papovaviridae* com base em suas diferenças moleculares. Atualmente, estão identificados mais de 200 tipos distintos de HPV, destes cerca de 118 foram classificados de acordo com seu nicho biológico, potencial oncogênico e posição filogenética, sendo que aproximadamente 40 tipos infectam o trato genital inferior (VILLERS, 2004).

Os HPV genitais são classificados de acordo com o seu potencial de risco em HPV de alto e baixo risco oncogênico. Dos mais de 40 tipos de HPV encontrados no trato genital, cerca de 15 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) têm sido encontrados no carcinoma cervical invasivo. Os tipos mais freqüentes em pacientes com carcinoma do colo uterino são representados por HPV 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 e 35, espectro muito semelhante ao encontrado na população feminina em geral (FRANCO et al., 1999; MUNÓZ et al., 2003; FRANCESCHI, 2005). A rigor, em adição aos 15 tipos de alto risco, os tipos 26, 53 e 66 devem ser considerados como provavelmente oncogênicos (MUNÓZ et al., 2003). Os HPV HPV6, HPV11, HPV42, HPV43 são classificados como sendo de baixo risco oncogênico, e causam freqüentemente verrugas genitais. Tanto os tipos oncogênicos como os tipos não oncogênicos podem causar lesão escamosa intraepitelial cervical de baixo grau (LSIL) ou neoplasia intra-epitelial cervical (NIC 1) da cérvix uterina (BASEMAN & KOUTSKY, 2005). No entanto, a maioria das lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL ou NIC 2 e NIC 3) e câncer invasivo são positivas para tipos oncogênicos (BASEMAN & KOUTSKY, 2005). Cerca de 70% dos cânceres cervicais invasivos são causados pelos tipos oncogênicos HPV16 ou HPV18 e cerca de 90% de verrugas genitais pelos tipos não oncogênicos HPV6 ou HPV11 (MUNÓZ et al., 2003).

A prevalência da infecção por HPV em mulheres varia entre 2 a 44%, é alta entre mulheres jovens e parece diminuir com o aumento da idade. Por outro lado, vários estudos têm mostrado um pico da prevalência da infecção em mulheres abaixo de 25 anos e outro depois dos 55 anos (BASEMAN & KOUTSKY, 2004). Através de forte evidência epidemiológica, sustentada por vários achados experimentais, não há dúvida de que infecções persistentes por HPV de alto risco, representam uma causa necessária para o câncer cervical (VILLA et al., 2005).

Uma vez que as infecções por HPV ocorrem assim que se inicia a atividade sexual e são transitórias, mulheres HPV positivas com mais de 30 anos muito provavelmente representam casos de infecções persistentes e estão sob maior risco para a neoplasia intra-epitelial e câncer invasivo (BASEMAN & KOUTSKY, 2004).

Vários co-fatores como o tabagismo, número de parceiros, uso prolongado de contraceptivos orais e número de partos têm sido associados ao câncer cervical por serem determinantes da persistência da infecção por HPV (BASEMAN & KOUTSKY, 2004). Porém, a associação entre uma história de doença sexualmente transmissível e câncer cervical tem sido explorada principalmente em relação à *Chlamydia trachomatis* (SAMOFF et al., 2005).

DESENVOLVIMENTO

A infecção por HPV particularmente pelos tipos de alto risco oncogênicos como os HPV-16, HPV-18, HPV-45 (BULKMANS et al, 2005), é uma causa necessária, mas não suficiente para a neoplasia cervical. O tipo oncogênico 16 é o mais prevalente na população geral e nas portadoras de lesões precursoras e de câncer cervical. Estudos têm revelado que o risco de NIC3 é maior considerando os tipos oncogênicos 16 e 33, mas não para o HPV18 e HPV45. Assim, o HPV 33 parece ter um menor potencial oncogênico em termos de progressão de NIC3 para carcinoma cervical quando comparado com o HPV18 e HPV45. Por outro lado, potencial do HPV 33 em induzir NIC3 parece ser maior do que os potenciais de risco determinados pelos tipos 18 e 45 (SNIJDERS et al, 2006).

Além dos HPV de alto potencial oncogênico, estudos têm demonstrado que várias infecções sexualmente transmissíveis (IST) parecem atuar em conjunto com a infecção por HPV aumentando o risco de neoplasia cervical ou câncer cervical invasivo (GOLIJOW et al., 2005). A *Chlamydia trachomatis* é uma bactéria intracelular obrigatória que infecta as células epiteliais humanas do trato genital e do tecido ocular. A infecção por *Chlamydia trachomatis* é uma das ISTs mais comuns no mundo com uma estimativa de 89 milhões de novos casos por ano (GOLIJOW et al, 2005). Apesar de serem geralmente assintomáticas, as infecções do trato geniturinário por *Chlamydia trachomatis* são a principal causa de morbidade em mulheres sexualmente ativas e podem causar

seqüelas graves como doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica e infertilidade tubária (Golijow et al, 2005).

As cepas de *Chlamydia trachomatis* foram classificadas em sorotipos ou sorovariantes por imunotipagem usando anticorpos policlonais ou monoclonais específicos para proteína principal da membrana externa (MOMP). Quinze sorovariantes foram reconhecidas, nomeadas de A à K e [L.sub.1], [L.sub.2] e [L.sub.3]. As sorovariantes A, B e C tem sido associadas com tracoma, de D à K, com infecções urogenitais e [L.sub.1], [L.sub.2] e [L.sub.3] com linfogranuloma venéreo (BANDEA et al., 2001).

Há forte evidência epidemiológica que sugere que o HPV e a *Chlamydia trachomatis*, em particular os sorotipos de D a K, desempenham um papel central na etiologia da neoplasia intra-epitelial cervical e subsequentemente no carcinoma cervical (TAMIM et al., 2002). A infecção por *Chlamydia trachomatis* parece aumentar a suscetibilidade à infecção por HPV em um nível basal por facilitar o acesso às células epiteliais basais por micro-abrasões ou por alterar as características das células epiteliais, aumentando a carga viral da infecção e facilitando a persistência. Alternativamente, a infecção concorrente por *Chlamydia trachomatis* pode impedir a resolução da infecção por HPV através de uma indução de um padrão da resposta imune do tipo humoral. Além disto, a infecção por *Chlamydia trachomatis* tem sido associada à hiperplasia de células de reserva e metaplasia, processos relacionados a carcinogênese cervical.

A hipótese de que a infecção com *Chlamydia trachomatis* interfere no curso da infecção por HPV precocemente é sustentada pelo fato de que DNA de *Chlamydia trachomatis* é detectado em esfregaço cervical realizado anos antes do diagnóstico de câncer (SAMOFF et al., 2005). A modulação da resposta imune humoral pela *Chlamydia trachomatis*, certamente facilita ainda mais os mecanismos de evasão desenvolvidos pelo próprio HPV como, a menor expressão de genes virais para reconhecimento imunológico, dificultando assim o reconhecimento pelas células imunocompetentes, diminuição da expressão de moléculas de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II, superexpressão da proteína oncogênica viral E7 que inibe a apresentação de antígenos pelas células dendríticas, menor suscetibilidade das células infectadas à lise mediada por linfócitos T citotóxicos, além da evasão dos efeitos de inibição do crescimento provocado pelas citocinas (SCOTT et al., 2001). Por outro lado, acredita-se ainda que uma modulação da resposta imune e/ou precipitação de uma resposta inflamatória favoreça a uma subsequente infecção por *Chlamydia trachomatis*, aumentando a taxa de infectividade por *Chlamydia trachomatis* em mulheres HPV positivas (TAMIM et al., 2002).

Estudos têm demonstrado que a infecção por *Chlamydia trachomatis* pode causar hiperplasia cervical em mulheres com ou sem neoplasia intra-epitelial cervical e carcinoma invasivo. Infecções simultâneas por *Chlamydia trachomatis* e HPV estão relacionadas com alta expressão de Ki 67, um marcador de proliferação celular presente no núcleo de células em fase de multiplicação, no epitélio. A infecção por *Chlamydia trachomatis* também aumenta a expressão de HPV16 nas NIC 1 o que pode indicar que esta infecção modifica a atividade do vírus (FISHER, 2002). Além disto, a infecção por *Chlamydia trachomatis* aumenta a expressão de receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR) e fator de crescimento transformante α (TGF- α) o que pode potencializar os mecanismos envolvidos na carcinogênese cervical (FISHER, 2002). Porém, a exata relação entre as infecções por HPV e por *Chlamydia trachomatis* ainda não é bem entendida, ou seja, não está claro se a *Chlamydia trachomatis* atua como um co-fator para HPV ou como um fator de risco independente (TAMIM et al., 2002).

ANTILLA e colaboradores (2001) estudaram a associação entre a exposição a diferentes sorotipos de *Chlamydia trachomatis* e subsequente desenvolvimento de carcinoma de células escamosas dosando anticorpos IgG para 10 sorotipos diferentes de *Chlamydia trachomatis* ajustado ou seja, neutralizado, para anticorpos contra HPV16 18 e 33 e verificaram que o sorotipo G é o que está mais fortemente associado ao desenvolvimento de carcinoma de células escamosas e que o aumento de exposições aos diferentes sorotipos também aumenta o risco reforçando as evidências de que há uma relação entre infecção por *Chlamydia trachomatis* e carcinoma de células escamosas.

TAMIM et al. (2002) em um estudo de prevalência de HPV e *Chlamydia trachomatis* em 129 mulheres observaram que a taxa de infecção por *Chlamydia trachomatis* é maior em mulheres HPV positivas e estas apresentaram também, taxas maiores de citologia anormal.

SAMOFF et al. (2005) encontraram uma prevalência do HPV de 78% e da *Chlamydia trachomatis* de 65% em adolescentes sexualmente ativas de 13 a 19 anos. A persistência do vírus foi, significativamente, associada à detecção de infecções múltiplas por HPV de alto risco oncogênicos e infecção concomitante por *Chlamydia trachomatis*.

GOLIJOW et al., (2004) demonstraram que a prevalência de DNA de *Chlamydia trachomatis* foi significativamente maior em mulheres com lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) (47%) quando comparada à observada em mulheres com citologia normal (11%). A prevalência de HPV e *Chlamydia trachomatis* aumentou com o aumento da severidade da neoplasia cervical e mulheres positivas para o DNA de *Chlamydia trachomatis*, apresentaram maior risco de ter LSIL e HSIL após controle da idade e positividade para o HPV (GOLIJOW et al., 2004).

BRABIN et al. (2005) entre setembro de 2000 a dezembro de 2001, recrutou 127 mulheres adolescentes em Manchester e verificou um aumento significativo do risco de doença cervical pela associação da infecção por HPV e *Chlamydia trachomatis* com novo parceiro depois de uso de bebida alcoólica e drogas ilícitas.

Um estudo feito com 2436 mulheres de dois países, Estados Unidos da América (EUA) e México, indicou que embora as mulheres mexicanas apresentassem menor comportamento de risco para IST, tinham taxas de infecção por *Chlamydia trachomatis* maiores que as mulheres dos EUA, sendo as taxas de infecção por tipos oncogênicos de HPV similares. Desta forma, altas taxas de citologia anormal e altos índices de câncer invasivo foram encontrados nas mulheres mexicanas quando comparadas com as americanas, demonstrando mais uma vez que a infecção por *Chlamydia trachomatis* tem estreita relação com o HPV no desenvolvimento do câncer cervical (GIULIANO et al., 2001).

KOSKELA et al. (1999) em estudo soro epidemiológico do tipo caso-controle avaliou o papel da *Chlamydia trachomatis* no desenvolvimento de carcinoma cervical. Foram dosados anticorpos para *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae* e detectados os HPV 16, 18 e 33. Os resultados mostraram que a presença de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* foi significativamente associada a um aumento do risco de carcinoma de células escamosas.

SMITH e colaboradores (2004), com o objetivo de determinar se a infecção por *Chlamydia trachomatis* é, consistentemente associada com um aumento do risco de carcinoma invasivo, realizou um estudo do tipo caso-controle com 1.238 casos de carcinoma invasivo e 1.100 controles dosando anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* presentes no soro. Os resultados mostraram que o risco de desenvolver carcinoma escamoso invasivo foi maior em mulheres com títulos de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* que eram HPV positivas tanto do grupo controle quanto do grupo casos.

WALLIN e colaboradores (2002) acompanharam mulheres em um programa de rastreamento para o câncer cervical por 26 anos e identificaram 118 mulheres que desenvolveram câncer cervical cerca de 5,6 anos após apresentarem exame de Papanicolaou normal. O DNA de *Chlamydia trachomatis* esteve presente em 8% dos casos e houve uma associação significativa (risco relativo = 17,1 e IC=95%) entre uma infecção passada por *Chlamydia trachomatis* e positividade para HPV com o desenvolvimento de câncer cervical.

FINAM et al. (2002) demonstraram que a infecção por *Chlamydia trachomatis* e HPV está relacionada com neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Estes autores não observaram diferenças significativas entre mulheres HPV positivas e negativas quando comparadas em relação ao com fumo, idade das gestações, número de parceiros e citologia anormal, porém foram detectadas taxas, significativamente maiores, de DNA de *Chlamydia trachomatis* em mulheres HPV positivas quando comparadas às mulheres HPV negativas.

Por outro lado, LUOSTARINEN et al. (2004) em um estudo de coorte detectaram a presença de anticorpos tipo IgG para os tipos oncogênicos do HPV (16,18 e 33), para os não oncogênicos (6 e 11) e para *Chlamydia trachomatis*. Os resultados encontrados foram contrários aos observados na maioria dos estudos que abordam a relação da infecção concomitante por HPV e *Chlamydia trachomatis*. Foram observados efeitos antagônicos entre a infecção por HPV 16, a infecção por *Chlamydia trachomatis* e infecções por HPV de baixo risco oncogênico. Segundo os autores, não se pode dizer até que ponto, esse efeito antagônico foi causado por reações imunes, erros de classificação, viés de seleção ou um verdadeiro fenômeno biológico caracterizando uma reação antagônica da infecção por HPV de baixo risco oncogênico e por *Chlamydia trachomatis* aos efeitos carcinogênicos do HPV 16.

REESINK-PETERS e colaboradores (2001) mesmo encontrando maior prevalência de anticorpos anti-*Chlamydia trachomatis* em mulheres com câncer cervical invasivo quando comparadas a mulheres com NIC verificou que a prevalência dos anticorpos antichlamidiais não aumentou significativamente com o aumento da severidade de neoplasia nos dois grupos estudados sugerindo que é pouco provável que a *Chlamydia trachomatis* exerça algum papel na progressão de neoplasia cervical.

CONCLUSÃO

Doenças sexualmente transmissíveis são reconhecidas como o maior problema de saúde pública há anos e as duas formas de informação sobre a prevalência e incidência de IST são as notificações e estudos epidemiológicos. Contudo, IST são frequentemente assintomáticas, estimativas indicam que 70 a 75% das mulheres infectadas com *Chlamydia trachomatis* não apresentam sintomas, e quando há sintomas, eles não são específicos (GERBASE et al., 1998). A interação entre a infecção por *Chlamydia trachomatis* precisa ser melhor avaliada em estudos prospectivos particularmente entre mulheres jovens e de maior risco. O esclarecimento da importância da associação entre esses agente pode auxiliar na compreensão de parte do padrão multiestagial que caracteriza o processo carcinogênico cervical.

REFERÊNCIAS

- ANTTILA, T.; SAIKKU, P.; KOSKELA, P.; BLOIGU, A.; DILLNER, J.; IKAHEIMO, I.; JELLUM, E.; LEHTINEN, M.; LENNER, P.; HAKULINEN, T.; NARVANEN, A.; PUKKALA, E.; THORESEN, S.; YOUNGMAN, L.; PAAVONEN, J. Serotypes of *Chlamydia trachomatis* and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA*. Vol. 285, n. 1, 47-51. 2001.
- BANDEA, C.I.; KUBOTA, K.; BROWN, T.M.; KILMARX, P. H.; BHULLAR, V.; YANPAISARN, S.; CHAISILWATTANA, P.; SIRIWASIN, W.; BALCK, C. M. Typing of *Chlamydia trachomatis* strains from urine samples by amplification and sequencing the major outer membrane protein gene. *Sexually Transmitted Infections*. v. 77, p. 419-4. 2001.
- BASEMAN, J. G.; KOUTSKY, L. A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of clinical virology*. Vol. 32s, p. 16-24. 2005.
- BRABIN, L.; FAIRBROTHER, E.; MANDAL, D.; ROBERTS, S. A.; HIGGINS, S. P.; CHANDIOK, S.; WOOD, P.; BARNARD, G.; KITCHENER, H. C. Biological and hormonal markers of Chlamydia, human papillomavirus, and bacterial vaginosis among adolescents attending genitourinary medicine clinics. *Sexually Transmitted Infections*. Vol. 81, n. 128-132. 2005.
- BOSCH, F. X. & MUÑOZ, N. The viral etiology of cervical cancer. *Virus Research*. Vol. 89, p. 183-190. 2002.
- BULKMANS, N. V. W.; BLEEKER, M. C.; VOORHORST, F. J.; SNIJDERS, P. J.; MEIJER, C. J. Prevalência of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse. *Int J Cancer*. vol. 117, p. 177-181. 2005.
- FINAN, R. R.; TAMIM, H.; ALMAWI, W. Y. Identification of *Chlamydia trachomatis* DNA in human papillomavirus (HPV) positive women with normal and abnormal cytology. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. Vol. 266, p. 168-171. 2002.
- FISCHER, N. *Chlamydia trachomatis* infection in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. Vol. 23, n. 3, p. 247- 250. 2002.
- FRANCHESI, S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res*. Vol. 166, p. 277-97. 2005.
- FRANCO, E. L.; VILLA, L. L.; SOBRINHO, J. P.; PRADO, J. M.; ROUSSEAU, M. C.; DESY, M.; ROHAN, T. E. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis*. Vol. 180, p. 1415-23. 1999.
- GERBASE, A. C.; ROWLEY J. T.; MERTENS, T. E. Global epidemiology of sexually transmitted diseases. *Sexually transmitted diseases*. Vol. 351, suppl III, p. 2-4. 1998.
- GIULIANO, A. R.; DENMAN, C.; ZAPIEN, J. G.; HENZE, J. L. N.; ORTEGA, L.; DJAMBAZOV, B.; GALAZ, E. M. B.; HATCH, K. Design and results of the USA-Mexico Border Human Papillomavirus (HPV), Cervical Dysplasia, and *Chlamydia trachomatis* Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. Vol. 10, p. 1129-1136. 2001.
- GOLIJOW, C. D.; ABBA, M. C.; MOURÓN, S. A.; LANGUES, R. B.; DULOUT, F. N.; SMITH, J. S. *Chlamydia trachomatis* and Human papillomavirus infections cervical disease in Argentine women. *Gynecologic Oncology*. Vol. 96, p. 181-186. 2005.
- KOSKELA, P.; ANTTILA, T.; BJØRGE, T.; BRUNSVIG, A.; DILLNER, J.; HAKAMA, M.; HAKULINEN, T.; JELLUM, E.; LEHTINEN, M.; LENNER, P.; LUOSTARINEN, T.; PUKKALA, E.; SAIKKU, P.; THORESEN, S.; YOUNGMAN, L.; PAAVONEN, J. *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *International Journal of Cancer*. vol.85, p. 35-39. 1999.

- LUOSTARINEN, T.; LEHTINEN, M.; BJØRGE, T.; ABELER, V.; HAKAMA, M.; HALLMANS, G.; JELLUM, E.; KOSKELA, P.; LENNER, P.; LIE, A. K.; PAAVONEN, J.; PUKKALA, E.; SAIKKU, P.; SIGSTAD, E.; THORESEN, S.; YOUNGMAN, L. D.; DILLNER, J.; HAKULINEN, T. *European Journal of cancer*. Vol. 40, p. 1058-1065. 2004.
- MUNOZ, N.; BOSCH, F. X.; SANJOSE, S.; HERRERO, R.; CASTELLSAGUE, X.; SHAH, K. V.; et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *Neogl J Med*. Vol. 348, p. 518-527. 2003.
- REESINK-PETERS, N.; OSSEWAARDE, J. M.; ZEE, A. G. J. V. D.; QUINT, W. G. V.; BURGER, P. M.; ADRIAANSE, A. H. No association of anti-*Chlamydia trachomatis* antibodies and severity of cervical neoplasia. *Sexually Transmitted Infections*. Vol. 77, p. 101-102. 2001.
- SAMOFF, E.; KOUMANS, E. H.; MARKOWITZ, L. E.; STERNBERG, M.; SAWYER, M. K.; SWAN, D.; PAPP, J. R.; BLACK, C. M.; UNGER, E. R. Association of *Chlamydia trachomatis* with Persistence of High-Risk Types of Human Papillomavirus in a Cohort of Female Adolescents. *American Journal of Epidemiology*. Vol. 162, n° 7, p. 668-675. 2005.
- SCOTT, M.; NAKAGAWA, M.; MOSCICKI, A. B. Cell-Mediated Immune Response to Human Papillomavirus Infection. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. p. 209-220. 2001.
- SMITH, J. S.; BOSETTI, C.; MUÑOZ, N.; HERRERO, R.; BOSCH, F. X.; ELUF-NETO, J.; MEIJER, C. J. L. M.; VAN DEN BRULE, A. J. C.; FRANCESCHI, S.; PEELING, R. W. *Chlamydia trachomatis* and invasive cervical cancer: A pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *International Journal of Cancer*. Vol. 111, p. 431- 439. 2004.
- SNIJDERS, P. J. F.; STEENBERGEN, R. D. M.; HEIDEMAN, D. A. M.; MEIJER, C. J. L. M. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol*. vol. 208, 152-164. 2006.
- TAMIM, H.; FINAN, R. R.; SHARIDA, H. E.; RASHID, M.; ALMAWI, W. Y. Cervicovaginal coinfections with human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. *Diagnostic Microbiology and Infections Disease*. Vol. 43, p. 277-281. 2002.
- VILLA, L. L.; COSTA, R. L.; PETTA, C. A.; ANDRADE, R. P.; AULT, K. A.; GIULIANO, A. R.; WHEELER, C. M.; KOUTSKY, L. A.; MALM, C.; LEHTINEN, M.; SKJELDESTAD, F. E.; OLSSON, S. E.; STEINWALL, M.; BROWN, D. R.; KURMAN, R. J.; RONNETT, B. M.; STOLER, M. H.; FERENCZY, A.; HARPER, D. M.; TAMMS, G. M.; YU, J.; LUPINACCI, L.; RAILKAR, R.; TADDEO, F. J.; JANSEN, K. U.; ESSER, M. T.; SINGS, H. L.; SAAH, A. J.; BARR, E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. Vol. 6, n. 5, p. 271-8. 2005.
- VILLIERS, E. M.; FAUQUET, C.; BROKER, T. R.; BERNARD, H. U.; HAUSEN, H. Z. Classification of papillomaviruses. *Virology*. Vol. 324, p.17-27. 2004.
- WALBOOMERS, J. M.; JACOBS, M. V.; MANOS, M. M.; BOSCH, F. X.; KUMMER, J. A.; SHAH, K. V.; SNIJDERS, P. J.; PETO, J.; MEIJER, C. J.; MUÑOZ, N. Human papillomavirus is necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol*. Vol. 189, n. 1, p. 1-3. 1999.
- WALLIN, K. L.; WIKLUND, F.; LUOSTARINEN, T.; ANGSTRÖM, T.; ANTILLA, T.; BERGMAN, F.; HALLMANS, G.; IKÄHEIMO, I.; KOSKELA, P.; LEHTINEN, M.; STENDAHL, U.; PAAVONEN, J.; DILLNER, J. A population-based prospective study of *Chlamydia trachomatis* infection and cervical carcinoma. *International Journal of Cancer*. Vol. 101, p. 371-374. 2002.
- WOODMAN, C. B. J.; COLLINS, S. I.; YOUNG, L. S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Publishing Group*. Vol.7, p. 11-22. 2007.