

## Infeções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*: resultados do diagnóstico laboratorial realizado no INSA, 2017-2022

*Infections by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results of laboratory diagnosis at INSA, 2017-2022*

Inês João, Dora Cordeiro, Cristina Correia, Teresa Carreira, Maria José Borrego

m.jose.borrego@insa.min-saude.pt

Laboratório Nacional de Referência das Infecções Sexualmente Transmissíveis. Departamento de Doenças Infecciosas, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

### \_Resumo

*Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* são responsáveis pelas duas infeções sexualmente transmissíveis (IST) curáveis mais comuns em todo o mundo. Sendo frequentemente assintomáticas, o rastreio laboratorial destas IST é fundamental, para que possa ser efetuado o tratamento adequado que evite o desenvolvimento de sequelas clínicas graves e para quebrar cadeias de transmissão.

O presente estudo teve por objetivo determinar a frequência das infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* no âmbito da prestação de serviços do Laboratório Nacional de Referência das IST no INSA, no período 2017-2022.

A pesquisa laboratorial de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* foi efetuada por uma técnica de PCR em tempo real, tendo sido obtidos resultados válidos para 47 136 amostras biológicas (genitais, anorretais e/ou orofaríngeas) de 21 188 pessoas que, em 22,6% (n=4799) dos casos, revelaram ser positivas para qualquer uma destas IST. Nas mulheres, a infeção por *C. trachomatis* foi a mais frequente (10,5%; 494/4692), enquanto nos homens a infeção por *N. gonorrhoeae* foi a mais comum (16,2%; 2669/16 455). *C. trachomatis* foi mais detetada nas amostras anorretais (10,1%; 1222/12 057), nas quais 19,3% (236/1222) revelaram pertencer ao grupo do linfogranuloma venéreo, e *N. gonorrhoeae* na orofaringe (11,5%; 1621/14 123). Ambas as infeções foram mais frequentemente detetadas nos homens (28,4%; 4680/16455) e nas pessoas (independentemente do sexo) com menos de 25 anos (36,8%; 1389/3777).

Em conclusão, este estudo revelou infeção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* em amostras colhidas de diferentes locais anatómicos, tendo sido observadas elevadas frequências de infeção por *N. gonorrhoeae* a nível orofaríngeo e anorretal, assim como de *C. trachomatis* neste último local anatómico, sugerindo que o rastreio destas IST não se deverá restringir à região genital. O aumento (8,6 pontos percentuais entre 2017 e 2022) das infeções por *N. gonorrhoeae* configura motivo de preocupação dada a potencial emergência de estirpes resistentes aos antibióticos.

### \_Abstract

*Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* constitute the two most common curable sexually transmitted infections (STI) worldwide. As they are often asymptomatic, laboratory screening of these STI is essential for establishing adequate treatment that should prevent the development of serious clinical sequelae, and to break transmission chains.

The present study aimed to determine the frequency of *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* infections within the scope of the routine laboratory diagnosis at the National STI Reference Laboratory at INSA, in the period 2017-2022.

Laboratory research for *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* was carried out using real-time PCR on 47,136 biological samples (genital, anorectal and/or oropharyngeal) from 21,188 people. Infection by any of these STI was detected in 22.6% (n=4799) of the individuals. In women, infection by *C. trachomatis* was the most common (10.5%; 494/4692), while infection by *N. gonorrhoeae* was the most common in men (16.2%; 2669/16,455). *C. trachomatis* was the most frequent in anorectal samples (10.1%; 1222/12057), of which 19.3% (236/1222) revealed to belong to the lymphogranuloma venereum group, and *N. gonorrhoeae* was the most common in the oropharynx (11.5%; 1621/14,123). Both infections were more frequently detected in men (28.4%; 4680/16,455) and in people (regardless of gender) under 25 years of age (36.8%; 1389/3777). In conclusion, laboratory screening for *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* in samples collected from different anatomical sites revealed high percentages of *N. gonorrhoeae* infections at the oropharynx and anorectum and of *C. trachomatis* at the anorectum, suggesting that screening for these STIs should not be restricted to the genital region. The rise (8.6 percentage points between 2017 and 2022) of *N. gonorrhoeae* infections represents a serious concern, given the potential emergence of strains resistant to antibiotics.

### \_Introdução

Mais de 30 microrganismos podem ser transmitidos duma pessoa para outra por contacto sexual, seja este genital, anal ou oral. Entre estes microrganismos e pela sua elevada incidência, destacam-se oito, sendo quatro deles responsáveis por infeções sexualmente transmissíveis (IST) incuráveis: vírus da hepatite B, vírus herpes simplex, vírus da imunodeficiência humana (VIH) e vírus do papiloma humano; e quatro, por IST curáveis: *Treponema pallidum*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis* (1). Os sintomas e sinais clínicos das infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* são consequência da inflamação das mucosas infetadas, nomeadamente cervicite e uretrite, no caso da infeção genital na mulher e no homem, respetivamente. Contudo, as IST são frequentemente assintomáticas pelo que é recomendado o seu rastreio regular na mulher grávida para

evitar a transmissão vertical e nos grupos populacionais com risco acrescido de infeção, como é o caso dos trabalhadores do sexo, dos homens que têm sexo com homens (HSH) e da população adolescente, de forma a que possa ser efetuado o tratamento atempado e assim contribuir para quebrar cadeias de transmissão (1). O diagnóstico de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* é ainda recomendado em qualquer pessoa com sinais ou sintomas compatíveis com estas infeções, nos parceiros sexuais de indivíduos com uma destas IST e em todas as pessoas com um novo parceiro sexual ou que tenham múltiplos contactos sexuais (2). Os métodos laboratoriais atualmente recomendados para o diagnóstico das IST, nomeadamente de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, são os testes de amplificação de ácidos nucleicos (1,2).

### \_Objetivo

O objetivo do presente estudo foi avaliar a frequência e a distribuição das infeções por *C. trachomatis* e por *N. gonorrhoeae* diagnosticadas no âmbito da prestação de serviços, no Laboratório Nacional de Referência das Infeções Sexualmente Transmissíveis do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, entre 2017 e 2022.

### \_Material e métodos

Este estudo é uma análise retrospectiva dos dados de diagnóstico laboratorial das infeções por *C. trachomatis* e *N.*

*gonorrhoeae* realizado no Laboratório Nacional de Referência num período de seis anos, entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2022. Neste estudo foram incluídas todas as amostras biológicas genitais (urina, exsudado uretral, vaginal ou endocervical) (n=20 981), exsudados anorretais (n=12 111) e orofaríngeos (n=14 133), recebidos no LNR\_IST. Estes espécimes foram colhidos em 21 192 indivíduos, conforme descrito na **tabela 1**.

Relativamente à idade, 3784 pessoas tinham menos de 25 anos, incluindo sete crianças com idade entre um e doze anos. Pessoas com idade igual ou superior a 25 anos foram 17 404 (87 anos foi a idade máxima observada).

O diagnóstico laboratorial foi efetuado em amostras biológicas de utentes seguidos nas consultas do grupo de ativistas para o tratamento (GAT), em diversas unidades de saúde familiar da Região de Lisboa e Vale do Tejo e em unidades hospitalares de todo o país.

A pesquisa de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* foi efetuada por método de amplificação de ácidos nucleicos, nomeadamente pelo teste cobas® 4800 CT/NG, Roche Diagnostics (janeiro de 2017 a julho de 2019) e pelo teste Allplex™ STI Essential Assay, Seegene (agosto de 2019 a dezembro de 2022), de acordo com as instruções dos respetivos fabricantes. A pesquisa de linfogranuloma venéreo (LGV) em amostras anorretais positivas para *C. trachomatis*,

Tabela 1: Número de indivíduos e de amostras biológicas em estudo, colhidas entre 1 de janeiro de 2017 e 31 de dezembro de 2022.

	Anos						Total
	2017	2018	2019	2020	2021	2022	
Mulheres	464	461	692	625	952	1498	4692
Homens	1202	1924	2649	2615	3179	4890	16 459
Trans	0	1	7	31	1	1	41
Total de indivíduos	1666	2386	3348	3271	4132	6389	21 192
Total de amostras	2561	4949	7018	7858	9662	15 177	47 225

foi efetuada esporadicamente em 2017 e primeiro trimestre de 2018 com recurso ao teste CLART® STDs, Genomica, tendo passado a ser realizada sistematicamente, a partir do início do 2.º semestre de 2018 e até final de 2022, pelo teste Allplex™ Genital ulcer Assay, Seegene.

## Resultados

Para efeitos deste estudo, os resultados das pessoas testadas para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* num intervalo de tempo inferior a três meses foram excluídos. Esta opção teve por objetivo eliminar redundância de resultados negativos ou de positivos decorrentes dum mesmo episódio infeccioso.

Foram consideradas 'positivas' as pessoas com pelo menos um resultado positivo para *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* em qualquer das amostras biológicas testadas e foram consideradas 'negativas' as pessoas sem qualquer resultado positivo; foram excluídas quatro pessoas por terem resultado inválido na única amostra testada, pelo que o total de utentes ficou estabelecido em 21 188 e o total de amostras em 47 221.

Durante o período de seis anos em estudo, 22,6% (4799/21 188) das pessoas revelaram infeção por *C. trachomatis* e/ou *N. gonorrhoeae*, sendo que 644 (3,0%) estavam infetadas por ambos os microrganismos (528 no mesmo local anatómico e 129 em locais anatómicos diferentes; deste total de 657 pessoas, 13 revelaram infeção por *C. trachomatis* num local anatómico, por *N. gonorrhoeae* noutra e ambas as IST no terceiro local anatómico testado). O **gráfico 1** representa a distribuição anual de casos de infeção por *C. trachomatis* e por *N. gonorrhoeae* entre 2017 e 2022.

Das 47 221 amostras biológicas estudadas, 47 136 (99,8%) promoveram resultados válidos. Das 20 956 amostras genitais, 5,8% (1216) foram positivas para *C. trachomatis* e 4,3% (900) para *N. gonorrhoeae*. Quanto às 12 057 amostras anorretais, 10,1% (1222) foram positivas para *C. trachomatis* e 10,9% (1318) para *N. gonorrhoeae*. Em relação às 14 123 amostras orofaríngeas, a infeção por *C. trachomatis* esteve presente em 2,4% (336) das amostras

e *N. gonorrhoeae* em 11,4% (1612). Acrescente-se que entre os casos de infeção anorretal por *C. trachomatis* (n=1222), 236 (19,3%) corresponderam a infeção por estirpes responsáveis por LGV. O **gráfico 2** representa a distribuição anual das amostras biológicas positivas para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* por local anatómico (genital, anorretal e orofaríngeo) entre 2017 e 2022.

Em relação à distribuição por género, das 4692 mulheres estudadas 10,5% (494/4692) revelaram infeção por *C. trachomatis* e 5,4% (254/4692) por *N. gonorrhoeae*. Nos homens, 12,2% (2011/16 455) evidenciaram infeção por *C. trachomatis* e 16,2% (2669/16 455) por *N. gonorrhoeae*. Não foi efetuada análise dos resultados das pessoas trans dado o seu reduzido número no conjunto de pessoas estudadas (**tabela 1**). O **gráfico 3** representa a distribuição anual de casos de infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* em mulheres e homens no período de 2017 a 2022.

Relativamente à idade, 655 (17,3%) pessoas com menos de 25 anos revelaram infeção por *C. trachomatis* e 691 (18,3%) por *N. gonorrhoeae*. Para efeitos do cálculo da frequência de pessoas infetadas por *C. trachomatis* ou *N. gonorrhoeae* neste grupo etário, foram excluídas as sete crianças, dado poderem configurar casos de transmissão vertical. Entre as pessoas com idade igual ou superior a 25 anos, 1853 (10,6%) evidenciaram infeção por *C. trachomatis* e 2244 (12,9%) por *N. gonorrhoeae*. O **gráfico 4** representa a distribuição anual dos casos de infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* entre 2017 e 2022, por grupo etário.

Gráfico 1: Distribuição temporal de casos de infeção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, em %, 2017-2022.

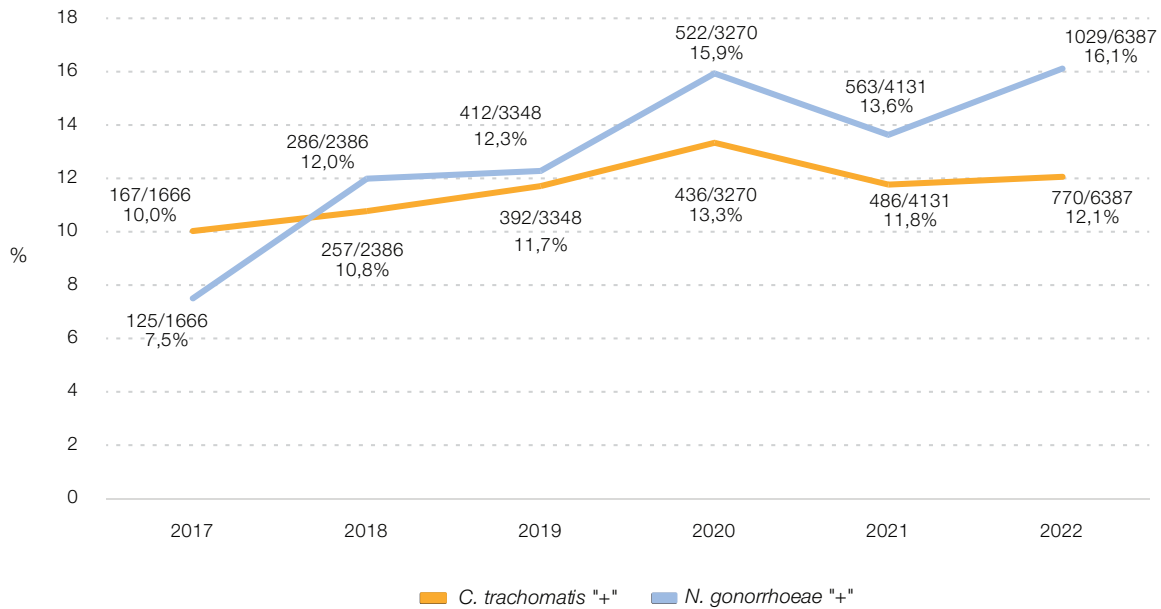
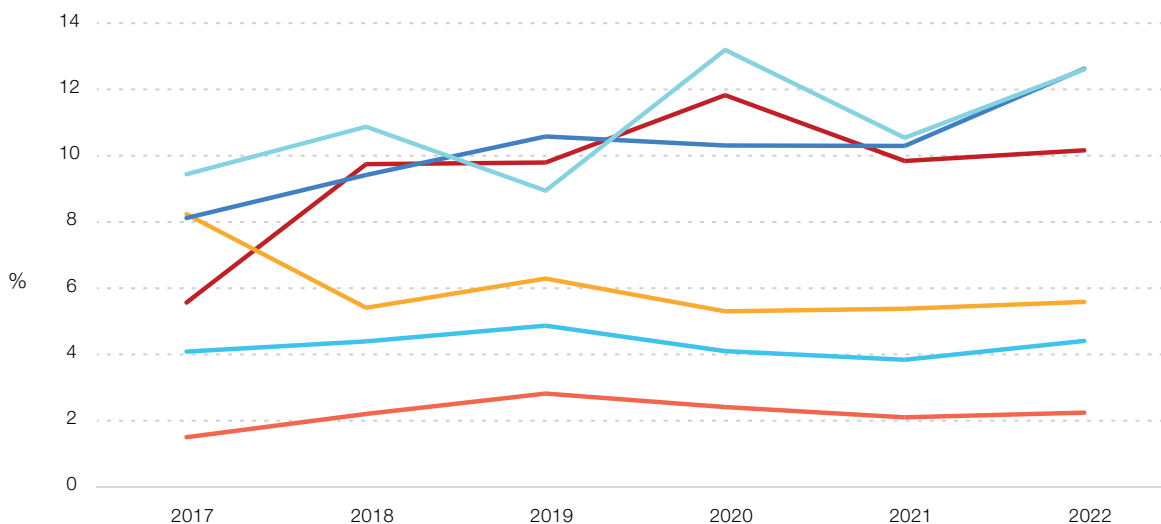
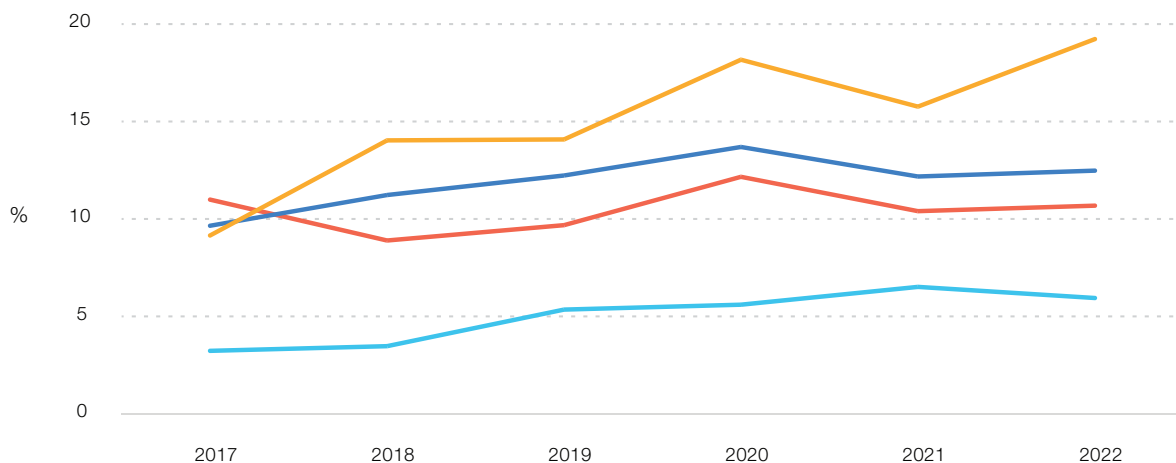


Gráfico 2: Distribuição temporal de casos de infeção por *C. trachomatis* (CT) e *N. gonorrhoeae* (NG) na região anorretal, genital e orofaríngea, 2017-2022.



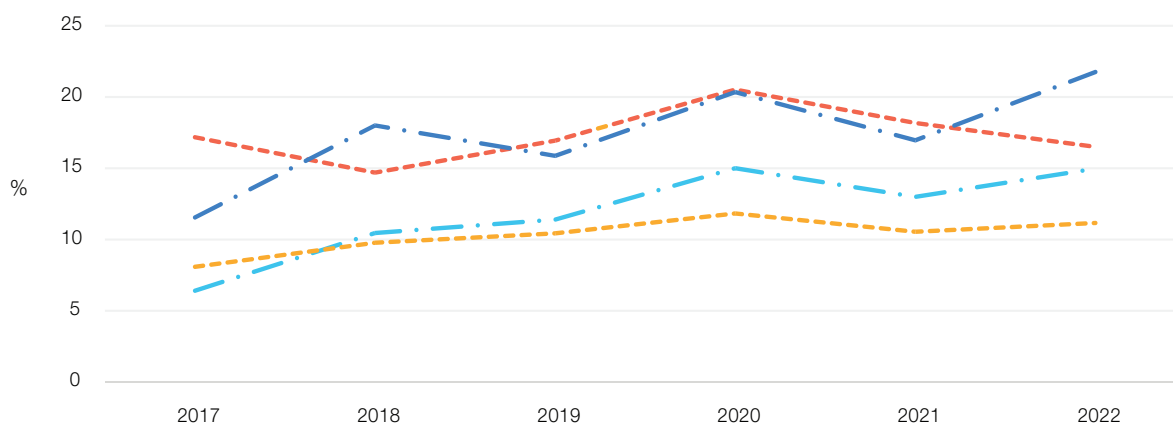
CT "+" Anorretal	24/431	5,6%	119/1221	9,7%	162/1654	9,8%	257/2173	11,8%	260/2642	9,8%	400/3936	10,2%
CT "+" Genital	137/1664	8,2%	128/2367	5,4%	208/3307	6,3%	172/3244	5,3%	220/4090	5,4%	351/6284	5,6%
CT "+" Orofaringe	7/466	1,5%	30/1361	2,2%	58/2057	2,8%	70/2433	2,9%	61/2903	2,1%	110/4903	2,2%
NG "+" Anorretal	35/431	8,1%	115/1221	9,4%	175/1654	10,6%	224/2173	10,3%	272/2642	10,3%	497/3936	12,6%
NG "+" Genital	68/1664	4,1%	104/2367	4,4%	161/3307	4,9%	133/3244	4,1%	157/4090	3,8%	277/6284	4,4%
NG "+" Orofaringe	44/466	9,4%	148/1361	10,9%	184/2057	8,9%	321/2433	13,2%	306/2903	10,5%	618/4903	12,6%

Gráfico 3: Distribuição temporal de casos de infeção por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, em mulheres e homens, 2017-2022.



CT "+" Mulheres	51/464	11,0%	41/461	8,9%	67/692	9,7%	76/625	12,2%	99/952	10,4%	160/1498	10,7%
NG "+" Mulheres	15/464	3,2%	16/461	3,5%	37/692	5,3%	35/625	5,6%	62/952	6,5%	89/1498	5,9%
CT "+" Homens	116/1202	9,7%	216/1924	11,2%	324/2649	12,2%	358/2614	13,7%	387/3178	12,2%	610/4888	12,5%
NG "+" Homens	110/1202	9,2%	270/1924	14,0%	373/2649	14,1%	475/2614	18,2%	501/3178	15,8%	940/4888	19,2%

Gráfico 4: Distribuição temporal de casos de infeção por *C. trachomatis* (CT) e *N. gonorrhoeae* (NG) (em %), em pessoas com menos de 25 anos e mais anos, 2017-2022.



CT "+" em pessoas <25 anos	61/355	17,2%	71/483	14,7%	111/655	16,9%	116/565	20,5%	120/660	18,2%	176/1066	16,5%
NG "+" em pessoas <25 anos	84/355	11,5%	87/483	18,0%	104/655	15,9%	115/565	20,4%	112/660	17,0%	232/1066	21,8%
NG "+" em pessoas ≥25 anos	84/1311	6,4%	199/1903	10,5%	307/2693	11,4%	406/2705	15,0%	451/3471	13,0%	797/5321	15,0%
CT "+" em pessoas ≥25 anos	106/1311	8,1%	186/1903	9,8%	281/2693	10,4%	320/2705	11,8%	366/3471	10,5%	594/5321	11,2%

## \_Discussão e conclusões

A frequência de pessoas com diagnóstico laboratorial positivo para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* durante os seis anos a que se refere este estudo, de 2017 a 2022, foi elevada, 4799/21 188 (22,6%). Tal facto pode ser considerado expectável dado que a prestação de serviços de diagnóstico laboratorial de *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* do INSA, envolve consultas de rastreio de IST, às quais acorrem pessoas de grupos de risco como, por exemplo, HSH, trabalhadores do sexo e pessoas com múltiplos contactos sexuais.

Como esperado (1), as IST em estudo revelaram-se mais frequentes na população abaixo dos 25 anos de idade, nomeadamente *C. trachomatis*, com mais 6,7 pontos percentuais e *N. gonorrhoeae*, com mais 5,4 pontos percentuais relativamente ao observado nas pessoas com 25 e mais anos (gráfico 4). Tal deverá constituir um alerta para as autoridades de saúde relativamente à necessidade premente de implementar um sistema de rastreio de infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* na população jovem, à luz do que é efetuado desde há vários anos em países do norte da Europa (3,4). Tal rastreio, certamente contribuiria para a prevenção das sequelas graves associadas a estas IST, nomeadamente doença inflamatória pélvica e infertilidade tubária, para além de contribuir para minimizar o risco de infeção VIH, uma vez que é facilitada pelas infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* (5). Contudo, os resultados do presente estudo alertam para a necessidade de efetuar o rastreio de IST nos diferentes locais anatómicos, algo que não é normalmente tido em conta nos rastreios sistemáticos na população jovem. De facto, no gráfico 2, fica patente que a infeção genital por *C. trachomatis* (entre 5,3% e 8,2% de casos) e por *N. gonorrhoeae* (entre 3,8% e 4,9%) não parece constituir a principal via de disseminação destas IST, eventualmente devido ao uso de métodos de barreira no decurso deste tipo de contacto sexual. Contrastando com estas percentagens, as infeções por *N. gonorrhoeae* na orofaringe (8,9% a 13,2%) e a nível anorretal (8,1% a 12,6%) e por *C. trachomatis* a nível anorretal (5,6%

a 11,8%), parecem evidenciar estas vias de contacto como as de maior importância na disseminação destas IST. Tal constatação é sobretudo importante quando foi detetada uma elevada frequência (19,3%) de estirpes do grupo LGV entre as pessoas com infeção anorretal por *C. trachomatis*, alertando para a necessidade de rastreio sistemático de estirpes LGV nesta amostra biológica, de forma a que os clínicos possam implementar a terapêutica apropriada o mais rapidamente possível. Por outro lado, a elevada percentagem de casos de infeção orofaríngea e anorretal por *N. gonorrhoeae* é preocupante, já que se estima que seja mais elevada a probabilidade de emergirem estirpes multirresistentes aos antibióticos nestes locais anatómicos do que na região genital (6,7).

Relativamente à distribuição por sexo, realçamos que a frequência de casos positivos foi superior nos homens, quer para *C. trachomatis* quer para *N. gonorrhoeae*, o que seria expectável à luz dos dados de Portugal disponibilizados pelo *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), nos quais são referidos 72,2% e 88,5% de casos em homens e 27,8% e 11,5% de casos em mulheres, para *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*, respetivamente (8). Contudo, embora a frequência destas IST ser menor em mulheres, constitui ainda assim um fator preocupação, pelas potenciais consequências para a saúde reprodutiva feminina.

No que respeita ao alerta do ECDC publicado a 7 de março de 2024, relativo à subida de casos de IST na Europa (9), tal encontra eco na população em que efetuámos diagnóstico laboratorial entre 2017 e 2022, sobretudo nos casos de infeção por *N. gonorrhoeae* que representam uma tendência crescente (7,5% em 2017 e 16,1%, em 2022). As percentagens de infeção por *C. trachomatis* mantêm-se mais estáveis (entre 10,0% em 2017 e 12,1% em 2022, com um pico de 13,3% em 2020) (gráfico 1). Considerando que as situações de risco para adquirir as duas infeções seriam similares, poder-se-ia esperar algum paralelismo na evolução da positividade *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae*. Contudo, circunstâncias que extravasam os limites deste estudo, poderão exercer alguma influência na diferença observada;

nomeadamente, a toma de azitromicina ou de outros antimicrobianos que poderão tratar, de forma involuntária, algumas infeções por *C. trachomatis*. Contudo, a explicação para uma diferente evolução das duas infeções poderá também relacionar-se com a discrepância do sucesso biológico das duas infeções na orofaringe, local anatómico no qual *N. gonorrhoeae* é mais frequente, em oposição a *C. trachomatis* que revela neste local anatómico um menor número de infeções.

Em conclusão, o rastreio laboratorial regular das infeções por *C. trachomatis* e *N. gonorrhoeae* é fundamental, para melhor compreender o comportamento destas IST ao longo do tempo e em diferentes sexos, idades e locais anatómicos, além de que suscita questões de interesse científico. Os resultados deste estudo podem contribuir para fundamentar políticas de rastreio, de vigilância e de prevenção destas IST e, conseqüentemente, da infeção por VIH ou de outras com impacto em saúde pública, a implementar pelas autoridades de saúde.

#### Referências bibliográficas:

- (1) World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs) [online]. [consult. 11/4/2024]. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
- (2) Unemo M, Cole M, Lewis D, et al. (eds). Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV. Geneva: World Health Organization, 2023. <https://iris.who.int/handle/10665/374252>
- (3) Finnish Student Health Service. Remote testing for STDs [online]. [consult. 11/4/2024]. <https://www.yths.fi/en/services/birth-control-and-sexual-health/remote-testing-for-stds/?cn-reloaded=1>
- (4) Karolinska Institutet. Sexual health [online]. [consult. 11/4/2024]. <https://education.ki.se/sexual-health>
- (5) Barker EK, Malekinejad M, Merai R, et al. Risk of Human Immunodeficiency Virus Acquisition Among High-Risk Heterosexuals With Nonviral Sexually Transmitted Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis.* 2022 Jun 1;49(6):383-97. <https://doi.org/10.1097/olq.0000000000001601>
- (6) Unemo M, Ross J, Serwin AB, et al. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2020 Oct 29;956462420949126. <https://doi.org/10.1177/0956462420949126>
- (7) Gaspari V, Djusse ME, Morselli S, et al. Non-pathogenic *Neisseria* species of the oropharynx as a reservoir of antimicrobial resistance: a cross-sectional study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 Nov 22;13:1308550. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1308550>
- (8) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [online]. [consult. 11/4/2024]. <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>
- (9) European Centre for Disease Prevention and Control. STI cases on the rise across Europe [online]. [consult. 11/4/2024]. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/sti-cases-rise-across-europe>