

IMPACTOS DAS INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS BACTERIANAS POR CHLAMYDIA E NEISSERIA NA FERTILIDADE FEMININA – UMA REVISÃO DE LITERATURA.

IMPACTS OF BACTERIAL SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS BY CHLAMYDIA AND NEISSERIA ON FEMALE FERTILITY – A LITERATURE REVIEW.

¹OLIVEIRA, Luiz Eduardo Rodrigues; ¹PINTO, Gabriel Vitor da Silva.

¹Departamento de Ciências Biológicas – Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-Unifio/FEMM

RESUMO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) bacterianas, em particular as causadas pelas bactérias *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, representam uma séria preocupação de saúde pública e podem ter impactos significativos na saúde reprodutiva das mulheres. Uma das características preocupantes dessas ISTs é que muitas mulheres infectadas podem não apresentar sintomas evidentes. A infecção por *Chlamydia* e *Neisseria* é uma das principais causas da Doença Inflamatória Pélvica (DIP). Esta condição inflamatória pode afetar o útero, tubas uterinas e ovários, resultando em cicatrizes e obstruções. Isso pode prejudicar a capacidade da mulher de conceber, aumentando o risco de gravidez ectópica. O objetivo do presente estudo é realizar um levantamento bibliográfico sobre a relação das infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) causadas por bactérias, com foco especial na *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG), e suas consequências na saúde reprodutiva das mulheres.

Palavras-chave: *Chlamydia trachomatis*; *Neisseria gonorrhoeae*; Infertilidade; Doença Inflamatória Pélvica; IST.

ABSTRACT

Bacterial sexually transmitted infections (STIs), in particular those caused by the bacteria *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*, represent a serious public health concern and can have significant impacts on women's reproductive health. One of the worrying characteristics of these STIs is that many infected women may not show obvious symptoms. *Chlamydia* and *Neisseria* infection is one of the main causes of Pelvic Inflammatory Disease (PID). This inflammatory condition can affect the uterus, fallopian tubes and ovaries, resulting in scarring and blockages. This can harm a woman's ability to conceive, increasing the risk of an ectopic pregnancy. The objective of the present study is to carry out a bibliographical survey on the relationship between Sexually Transmitted Infections (STIs) caused by bacteria, with a special focus on *Chlamydia trachomatis* (CT) and *Neisseria gonorrhoeae* (NG), and their consequences on women's reproductive health.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*; *Neisseria gonorrhoeae*; Infertility; Pelvic Inflammatory Disease; STI.

INTRODUÇÃO

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) segundo a OMS e o Departamento do ministério da saúde do Brasil, são doenças que têm como agentes etiológicos bactérias, podemos destacar a *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG) mais conhecidas como gonococo, como as mais prevalentes no mundo, estimativas apontam que a cada ano ocorram cerca de 92 milhões de novos

casos de infecção por CT e 62 milhões de gonorreia, dos quais a maioria é observada em países em desenvolvimento, afetando principalmente adolescentes e jovens (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

O contato da humanidade com essas infecções data do século 17, por serem exclusivamente ligadas ao corpo humano, tanto masculino como feminino, infectando ambos os tratos genitais, incluindo outras mucosas, orofaringe e reto. Apresentando-se assintomáticas em certos casos dificultando o tratamento e redução da transmissão (LOVETT, 2019).

O reconhecimento precoce dessas infecções pode ter um impacto significativo no avanço do tratamento da infertilidade, uma vez que esses microorganismos respondem de forma positiva a antibióticos específicos (HENRY *et al.*, 1980).

Pesquisas também mostraram que a infecção por CT pode causar Doença Inflamatória Pélvica (DIP), que muitas vezes precede a infertilidade (Geisler, 2012). Vários fatores podem afetar a fertilidade após a ocorrência de DIP como a idade, onde as mulheres que desenvolvem DIP entre 15 e 24 anos geralmente têm menos danos nas tubas uterinas em comparação com mulheres mais velhas; a gravidade da Inflamação influencia significativamente a fertilidade. A CT está associada a um maior risco de infertilidade em comparação com a NG; o tratamento com antibióticos para DIP tem impacto limitado na fertilidade, independentemente do regime de antibióticos utilizado; o tratamento tardio pode levar à obstrução das tubas uterinas, enquanto o tratamento precoce pode prevenir danos tubários (CATES; ROLFS; ARAL, 1990).

Estudos foram desenvolvidos durante os anos sobre os decorrentes mecanismos de mutação das bactérias em questão, alguns datam de apenas 10 anos após o primeiro uso de penicilina como tratamento para essa infecção, apresentando uma rápida adaptação e mutação sofrida pela bactéria em pouco tempo do uso desse tratamento para esse fim (HOOK, 2019; AGHAIZU, 2014).

A partir da introdução de antibióticos nos anos 1940, estas infecções tem sido efetivamente tratadas, mesmo assim continuam sendo as duas infecções mais comuns no mundo, a resistência antibiótica tem sido caracterizada como um problema crítico no tratamento e transmissão dessas ISTs, como vista por Hook, (2018),

O objetivo do presente estudo é realizar um levantamento bibliográfico sobre a relação das infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) causadas por bactérias, com foco especial na *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG), e suas consequências na saúde reprodutiva das mulheres.

MATERIAL E MÉTODOS

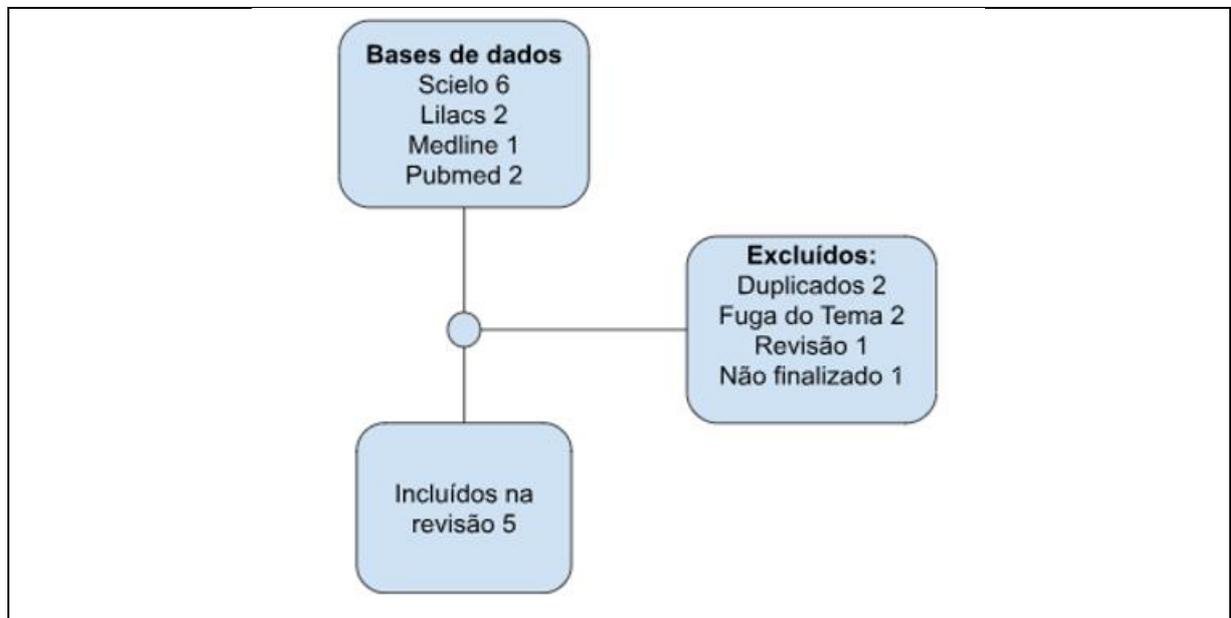
Trata-se de artigo de revisão, de caráter analítico. Os dados utilizados neste estudo foram obtidos a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos no acervo de banco de dados no site de busca Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Lilacs, Medline e Pubmed, manualmente no período de 2012 a agosto de 2023.

Foram utilizadas para a pesquisa as palavras chaves: *Chlamydia trachomatis*, infertilidade, *Neisseria gonorrhoeae*, totalizando em 9 artigos publicados.

Para a inclusão das publicações foi adotado o critério: Ensaio clínico randomizados e/ou controlados, relação com infertilidade feminina. Já para os critérios de exclusão: Relato de caso, estudos não finalizados e revisões. Os resultados foram refinados utilizando o operador booleano AND, com a combinação: *Chlamydia trachomatis* AND infertilidade AND *Neisseria gonorrhoeae*.

Após a leitura dos títulos, resumos e texto na íntegra foram selecionados 5 artigos que se enquadraram nos critérios de elegibilidade como descrito na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma Elegibilidades dos Artigos.



DESENVOLVIMENTO

As ISTs continuam sendo uma importante causa de morbidades nos Estados Unidos, com gastos estimado de US\$15,9 bilhões anualmente entre diagnósticos e tratamentos. As ISTs mais comuns encontradas nestes casos são a gonorreia e clamídia, somente em 2014 mais de 1,4 milhão de casos de clamídia foram diagnosticado nos EUA, um aumento de 2,8% em relação ao ano anterior e o maior número de casos já relatados para uma IST, dentre estes casos a maioria estava entre adultos jovens de 15 a 24 anos e em mulheres cerca 70%.

Apesar da grande prevalência em mulheres, os diagnósticos entre homens aumentaram cerca de 6,8% de 2013 a 2014. Semelhante à clamídia, a gonorreia também afeta a populações mais jovens. A gonorreia é causada pela bactéria NG com mais de 350.000 casos relatados em 2014, um aumento de 5,1% em relação ao ano anterior e um aumento de 10,5% desde 2010.

Ao contrário da clamídia, a gonorreia se tornou mais prevalente entre homens do que mulheres. O número de casos de gonorréia entre homens aumentaram cerca de 27,9% de 2010 a 2014, considerando que o número de casos entre as mulheres diminuiu cerca de 4,1% nesse período. (CHAN, 2016).

As primeiras especulações sobre o efeito de NG na infertilidade feminina datam do ano de 1870, quando o ginecologista alemão Emil Noeggerath publicou suas afirmações revolucionárias sobre a NG como condição clínica em seu livro *Die Latente Gonorrhoe* (Gonorreia latente) especialmente em relação à sua influência sobre a infertilidade em mulheres. Embora Noeggerath possa ter superestimado suas repercussões (postulando que a gonorreia causa 90% da infertilidade em mulheres), suas teorias eventualmente desencadearam o início de novas investigações (Tsevat, 2017).

Tabela 1- Caracterização dos estudos com relação à infertilidade feminina com *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*.

Autor/Ano/Países	Amostra	Metodologia e Medidas de desfecho	Resultados
AGHAIZU, 2014, Reino Unido.	954 Mulheres sexualmente experientes	triagem de clamídia de prevenção de infecção pélvica (POPI) e repetidos swabs vaginais autotomados por correio	Uma em cada quatro mulheres com infecção por clamídia na linha de base testou positivo novamente, apoiando as recomendações recentes para testar rotineiramente os positivos para clamídia.
GEISLER, 2012, EUA.	Grupo 1 98 pacientes femininos (diagnóstico confirmado de infecção por CT. Grupo 2 367 mulheres adultas com idade de 18 a 30 anos (soroprevalência).	Pacientes cujo o status anterior e atual por Ct era desconhecido e que tiveram amostras de soro coletadas no momento da triagem para um ensaio de fase III da vacina contra herpes genital. Dados demográficos, clínicos e comportamentais foram coletados dos pacientes do grupo 1, mas apenas dados demográficos foram coletados dos indivíduos do grupo 2.	Demonstramos que o teste ELISA é um ensaio específico e sensível para avaliar a soroprevalência de Ct sendo útil na caracterização de respostas de anticorpos Ct específicos de classe e subclasse. Além disso, como respostas de anticorpos de classes e subclasses funcionalmente semelhantes são desencadeadas após infecção genital por clamídia humana em camundongos, estudos futuros destinados a definição do mecanismo de proteção mediada por anticorpos no camundongo e identificar os antígenos reconhecidos pelo soro imunológico humano e de camundongo podem fornecer informações adicionais no papel do anticorpo na proteção da imunidade à infecção humana por Ct.
FERNANDES, 2014, Brasil	340 mulheres de idade 20 a 47 anos com história de infertilidade	amostra de urina pela técnica PCR e perfil da infertilidade	10,9% apresentaram clamídia.
PANTOJA, 2012, Brasil.	176 mulheres com indicação de FIV	Questionário sobre antecedentes ginecológicos e obstétricos e coletada amostra de swab endocervical para pesquisa de CT e NG através de captura híbrida e PCR.	As infecções por CT e NG tiveram baixa prevalência na amostra estudada e são necessários estudos em outros centros do país para confirmar a prevalência de infecções nesse grupo particular de mulheres inférteis.
Coppus, 2011, EUA.	1.882 mulheres incluídas sem patologia tubária visível	anticorpos imunoglobulina G (IgG) contra CT com microimunofluorescência (MIF) ou ELISA.	mulheres subférteis com CAT positivo têm menores chances de gravidez do que as mulheres com CAT negativo.

Uma série de estudos soroepidemiológicos examinaram a prevalência de anticorpos da CT e choque da mesma com as trompas de Falópio, confirmadas por laparoscopia ou histerossalpingografia e os danos na gravidez ectópica. Os resultados desses estudos indicam que o histórico de infecção por CT é associado a um aumento significativo no risco de infertilidade tubária em mulheres, independentemente da infecção e os sintomas clínicos (Tsevat, 2017).

Enquanto a soropositividade para CT tem demonstrado influenciar a permeabilidade das trompas de Falópio, o uso de um ensaio anticlamídia mais recente, mais sensível e específico por Geisler e colaboradores demonstrou a promessa de manter a função tubária. Em um estudo de corte de 1250 mulheres inférteis com inflamação tubária documentada em tratamento de fertilidade, apresentaram soropositividade para CT o teste foi feito usando subclasses de anticorpos IgG1 e IgG3. Os resultados mostraram que dessas 2 subclasses de anticorpos testadas, soropositividade para CT com base em IgG3 a detecção foi positiva tendo como um forte preditor de incapacidade de conceber e resultados de gravidez ectópica (Geisler, 2012).

Em outro estudo de mulheres subférteis sem patologia tubária visível, o resultado positivo no teste de anticorpos para clamídia foi associado a uma redução espontânea de 33% da taxa de gravidez do que aquelas sem anticorpos contra clamídia. Coppus e colaboradores sugerem que essas baixas taxas de gravidez podem não só ser causadas pelo conhecido mecanismo de resposta inflamatória causando danos nos tubos de falópio, como as persistentes infecções por CT também têm demonstrado uma resposta autoimune ao calor do corpo humano e choque proteínas, que podem elevar o risco de desenvolvimento embrionário prejudicado e implantação. O teste de anticorpos contra clamídia pode ser, portanto, um valioso aliado como preditor de não apenas na permeabilidade tubária, mas também de gravidez ectópica, falha de inseminação intrauterina, e perda de embrião e gravidez, independente do dano tubário. Embora menos prevalente do que CT nos Estados Unidos, a gonorreia ainda é a segunda doença mais comum notificável nos Estados Unidos. Em estudos recentes, a bactéria foi identificada em aproximadamente 20% das mulheres diagnosticadas com DIP aguda, sugerindo que NC não é tão frequente na causa de DIP aguda como era no passado. Ainda assim, o impacto das infecções por clamídia e gonocócica nas trompas de falópio atualmente tornam esses patógenos

conhecidos como as mais importantes causas evitáveis de infertilidade e melhoraram os programas de triagem para essas pacientes com prevalência e comumente patógenos assintomáticos podem, portanto, trazer um impacto na prevenção de patologia tubária e infertilidade (COPPUS, 2011).

Sobre a microbiota vaginal e outros potenciais patógenos como a NG, CT podem não ser os únicos organismos capazes de danificar o trato reprodutivo. O *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* são ambas, duas espécies comuns de micoplasma genital, e atualmente têm sido investigados como possíveis agentes causadores de infertilidade e inflamação pélvica. *Mycoplasma hominis* é comumente encontrado em trato genital superior. A influência adversa do *Mycoplasma hominis* no aparelho reprodutor feminino foi identificado em 1976 por Mårdh e colegas, infecção como demonstraram nas culturas com órgão in vitro o inchaço das trompas, células ciliadas e células epiteliais por *Mycoplasma hominis* (TSEVAT, 2017).

Infecções comuns como CT e *Mycoplasma spp.*, muitas vezes são assintomáticas, têm sido identificadas como causadoras de problemas ginecológicos, como salpingite, corpos de psammoma, endometrite, doença inflamatória pélvica e infertilidade. Estudos indicam que a taxa de ocorrência de câncer de ovário é maior em pacientes que foram expostos a esses microorganismos. Portanto, essas infecções podem estar relacionadas não apenas a problemas de fertilidade e infecções genitais, mas também ao aumento do risco de câncer genital.

O câncer de ovário é uma das formas mais prevalentes de câncer entre as mulheres, frequentemente associado a altas taxas de mortalidade, especialmente em estágios avançados da doença. Embora a causa exata do câncer de ovário ainda não tenha sido totalmente compreendida, estudos recentes têm levantado a possibilidade de que históricos de ISTs possam desempenhar um papel relevante, pois agentes infecciosos podem desencadear o desenvolvimento do câncer ao afetar a resposta imunológica do organismo (HOSSEININASAB *et al.*, 2022).

Extensas pesquisas também mostraram que a infecção por CT pode causar DIP, que muitas vezes precede a infertilidade. Hoje, CT é responsável por aproximadamente 50% dos casos de DIP aguda em vários países. Entre os pacientes com DIP, aqueles com infecção prévia por CT mostraram ser mais propensos a infertilidade subsequente aqueles sem histórico de infecção por CT (GEISLER, 2012).

DIP é uma das principais complicações das cervicites e pode resultar em infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Os dados de prevalência são subestimados, pois muitos casos são assintomáticos ou leves (MENEZES *et al.*, 2021).

A presença de CT foi detectada em amostras de fluido peritoneal ou tecido endocervical de pacientes que sofriam de salpingite e DIP. Mesmo em pacientes inférteis que não apresentavam sinais visíveis de inflamação durante a laparoscopia, foram encontradas evidências substanciais de infecção por CT, incluindo alterações inflamatórias em análises microscópicas das amostras. Este estudo sugere que a presença de CT pode induzir o desenvolvimento silencioso da DIP (Henry *et al.*, 1980).

A DIP, ocorre quando microrganismos do trato genital inferior migram para o trato genital superior, afetando várias estruturas, incluindo o endométrio, tubas, ovários e peritônio pélvico. As causas da DIP podem incluir patógenos sexualmente transmissíveis, como CT e NG, bem como outros microrganismos (MENEZES *et al.*, 2021).

Objetivos do tratamento da DIP incluem a resolução de sintomas clínicos e sinais, a erradicação de patógenos do trato genital a curto prazo e a prevenção de sequelas a longo prazo, como infertilidade, gravidez ectópica e dor pélvica crônica (MIKAMO *et al.*, 2014).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante desses fatos, a análise abrangente das descobertas e conclusões deste estudo destaca a urgência de abordar a problemática da infecção por clamídia, particularmente em relação à reinfecção. Como evidenciado, uma em cada quatro mulheres com histórico de infecção por clamídia testou positivo novamente, o que indica um problema significativo de recorrência dessa infecção. Esses resultados substanciam a importância de estabelecer rotinas de testagem regular para indivíduos previamente diagnosticados, a fim de identificar e tratar prontamente novas infecções.

Além disso, o teste ELISA demonstrou ser uma ferramenta precisa e sensível para avaliar a soroprevalência de CT e para caracterizar as respostas imunológicas específicas de classe e subclasse dos indivíduos. Essa abordagem pode desempenhar um papel fundamental no entendimento das respostas imunológicas às infecções por clamídia, contribuindo assim para o desenvolvimento de estratégias mais eficazes de prevenção e tratamento.

Por fim, vale destacar que dentre os estudos observou uma baixa prevalência de infecções por CT e NG em um grupo específico de mulheres inférteis. No entanto, essas descobertas ressaltam a importância de estudos adicionais que investiguem a prevalência dessas infecções em diferentes regiões do país e em diversos grupos de pacientes inférteis, a fim de proporcionar insights mais abrangentes e direcionados para melhorar as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento dessas condições.

Portanto é necessário a investigação da prevalência de infecções em grupos específicos de mulheres, visando melhorar a prevenção, prevalência, infertilidade e o tratamento dessas infecções.

REFERÊNCIAS

AGHAIZU, Adamma et al (org.). Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. **Sexually Transmitted Infections**, [S.L.], v. 90, n. 7, p. 524-528, 6 ago. 2014.

Brasil, ministério da saúde. **Gonorreia e clamídia**. Disponível em: <
<http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/infecoes-sexualmente-transmissiveis/gonorreia-e-clamidia#:~:text=O%20que%20s%C3%A3o%3F,a%20garganta%20e%20os%20olhos.>>. Acesso em: 16/04/2022

CATES, W.; ROLFS, R. T.; ARAL, S. O. SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES, PELVIC INFLAMMATORY DISEASE, AND INFERTILITY: an epidemiologic update. **Epidemiologic Reviews**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 199-220, 1990.

Chan, P. A., Robinette, A., Montgomery, M., Almonte, A., Cu-Uvin, S., Lonks, J. R., Hardy, E. J. (2016). Extragenital Infections Caused by Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: A Review of the Literature. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, 1–17, 2016.

Coppus, S. F. P. J., Land, J. A., Opmeer, B. C., Steures, P., Eijkemans, M. J. C., Hompes, P. G. A., van der Steeg, J. W. (2011). Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. **Human Reproduction**, 26, 3061–3067.

Fernandes, L. B.; Arruda, J. T.; Approbato, M. S.; García-Zapata, M. T. A.; Infecção por Chlamydia trachomatis e Neisseria gonorrhoeae: fatores associados à infertilidade em mulheres atendidas em um serviço público de reprodução humana. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v.36, n. 8, Ago, 2014.

Geisler, W. M., Morrison, S. G., Doemland, M. L., Iqbal, S. M., Su, J., Mancevski, A., Morrison, R. P. Immunoglobulin-Specific Responses to Chlamydia Elementary Bodies in Individuals with and at Risk for Genital Chlamydial Infection. **Journal of Infectious Diseases**, v.206, p. 1836–1843, 2012.

HENRY, S. J. *et al*; Microbiology of specimens obtained by laparoscopy from controls and from patients with pelvic inflammatory disease or infertility with tubal obstruction: chlamydia trachomatis and ureaplasma urealyticum. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 138, n. 7, p. 1022-1025, dez. 1980.

HENRY, S. J. *et al*; Microbiology of specimens obtained by laparoscopy from controls and from patients with pelvic inflammatory disease or infertility with tubal obstruction: chlamydia trachomatis and ureaplasma urealyticum. **American Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 138, n. 7, p. 1022-1025, dez. 1980.

HOOK, Edward W et al. A Brief History of Evolving Diagnostics and Therapy for Gonorrhea: lessons learned. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 67, n. 8, p. 1294-1299, 5 abr. 2018. Oxford University Press (OUP).

HOSSEININASAB, N. *et al*. Association of Chlamydia and Mycoplasma infections with susceptibility to ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. **Seminars In Cancer Biology**, [S.L.], v. 86, p. 923-928, nov. 2022.

KHANUM, S. *et al*. Evidence Based Diagnostic Approach to Tubal Factor Infertility. **Birdem Medical Journal**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 33-37, 9 abr. 2014

Lovett, A., & Duncan, J. A. Human Immune Responses and the Natural History of Neisseria gonorrhoeae Infection. **Frontiers in Immunology**, v. 9. 2019.

MIKAMO, Hiroshige et al. Efficacy and safety of intravenous azithromycin followed by oral azithromycin for the treatment of acute pelvic inflammatory disease and perihepatitis in Japanese women. **Journal Of Infection And Chemotherapy**, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 429-435, jul. 2014.

Organization, World health. **Launch WHO guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections**. Disponível em:<<https://www.who.int/news/item/15-07-2021-launch-who-guidelines-for-the-management-of-symptomatic-sexually-transmitted-infections>>. Acesso em:16/04/2022

PANTOJA, J. *et al*. Prevalência de infecção por Chlamydia trachomatis em mulheres candidatas à fertilização in vitro em serviço público de referência do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v. 34, n. 9, 2012.

TSEVAT, D. G., WIESENFELD, H. C., PARKS, C., & PEIPERT, J. F. Sexually transmitted diseases and infertility. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 216, 1–9, 2017.