

Infecção por *Chlamydia trachomatis* e complicações reprodutivas na mulher: uma revisão sistemática

Chlamydia trachomatis infection and complications reproductives in women: a systematic review

Infección por *Chlamydia trachomatis* y complicaciones reproductivas en la mujer: una revisión sistemática

Recebido: 10/06/2022 | Revisado: 19/06/2022 | Aceito: 26/06/2022 | Publicado: 06/07/2022

Rita de Cássia Oliveira Saldanha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3176-0219>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: ritasaldanha92@gmail.com

Juliana Amorim Alfaix Natário

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8352-2784>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: juliananatario@gmail.com

Laiza Alencar Santos Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7792-2060>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: laiza.barros@gmail.com

Marcos Vinicius Milki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1641-2646>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: mvmilki@gmail.com

Andrea Alves Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1692-7025>

Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Brasil

E-mail: andrea.ribeiro13@gmail.com

Resumo

A *Chlamydia trachomatis* é a bactéria sexualmente transmissível mais comum no mundo. Trata-se de um patógeno intracelular obrigatório gram-negativo, com os sorotipos D e K1 responsáveis por infecções no trato genital. A *C. trachomatis* acomete principalmente mulheres jovens em idade reprodutiva e é fortemente associada a comportamentos de risco e idade menor que 25 anos. A infecção é assintomática em cerca de 77% das mulheres e 68% dos homens, o que dificulta o diagnóstico e tratamento precoce. Quando não diagnosticada e tratada, a *C. trachomatis* pode acender o trato genital inferior e atingir útero, tubas uterinas e ovários, o que resulta em doença inflamatória pélvica (DIP). A DIP está associada a infertilidade de fator tubário, gravidez ectópica, morte fetal intrauterina, aborto espontâneo e natimortalidade. O objetivo deste trabalho foi verificar as evidências científicas relacionadas a associação entre infecção por *C. trachomatis*, infertilidade feminina e suas consequências na saúde da mulher. Trata-se de um estudo descritivo, qualitativo, do tipo revisão bibliográfica sistemática. Para a pesquisa de artigos, foram utilizadas as plataformas PubMed/Medline e Scielo e foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos. A revisão foi realizada de acordo com a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análise) e utilizado a ferramenta *Joana Briggs Institute Appraisal Tools* (JBI), para eliminar o risco de viés. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves “*Chlamydia trachomatis*”, “*infertility*” e “*female*”. Os estudos apresentados enfatizam o impacto da *C. trachomatis* no trato genital feminino e a necessidade de intervenções médicas seguras e rápidas.

Palavras-chave: *Chlamydia trachomatis*; Infertilidade; Mulheres; Doença inflamatória pélvica; Trato genital.

Abstract

Chlamydia trachomatis is the most common sexually transmitted bacterium in the world. It is an obligate intracellular pathogen, with serotypes D and K1 responsible for infections in the genital tract. *C. trachomatis* mainly affects young adults and is defined as behavior younger than 25 years. The infection is asymptomatic in about 77% of women and 68% of men, which makes early diagnosis and treatment difficult. When undiagnosed and untreated, *trachomatis* can ignite the lower genital tract and reach the uterus, fallopian tubes and ovaries, resulting in pelvic inflammatory disease (PID). PID is associated with tubal factor infertility, ectopic pregnancy, intrauterine fetal death, miscarriage, and stillbirth. The objective of this work was to verify the scientific investigations related to the association between trachoma infection, female infertility and consequences on women's health. This is a descriptive, qualitative, bibliographic review study. For research, PubMed/Med platforms were used and articles published in the last ten years were published The review was performed according to the PRISMA recommendation (Key Items for Reporting

Systematic Reviews and Meta-analysis) and using the Joana Briggs Institute Appraisal Tools (JBI) tool to eliminate the risk of bias. The following keywords were used “Chlamydia trachomatis”, “infertility” and “female”. The studies presented emphasize the impact of *C. trachomatis* on the female genital tract and the need for safe and rapid medical interventions.

Keywords: *Chlamydia trachomatis*; Infertility; Women; Pelvic inflammatory disease; Genital tract.

Resumen

Chlamydia trachomatis es la bacteria de transmisión sexual más común en el mundo. Es un patógeno gramnegativo intracelular obligado, con serotipos D y K1 responsables de infecciones en el tracto genital. *C. trachomatis* afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad reproductiva y está fuertemente asociada con conductas de riesgo y edad menor de 25 años. La infección es asintomática en aproximadamente el 77% de las mujeres y el 68% de los hombres, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento tempranos. Cuando no se diagnostica ni se trata, la *C. trachomatis* puede inflamarse en el tracto genital inferior y propagarse al útero, las trompas de Falopio y los ovarios, lo que da como resultado una enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). La EPI se asocia con infertilidad por factor tubárico, embarazo ectópico, muerte fetal intrauterina, aborto espontáneo y muerte fetal. El objetivo de este estudio fue verificar la evidencia científica relacionada con la asociación entre la infección por *C. trachomatis*, la infertilidad femenina y sus consecuencias en la salud de la mujer. Se trata de un estudio descriptivo, cualitativo, del tipo revisión sistemática de la literatura. Se utilizaron las plataformas PubMed/Medline y Scielo para la búsqueda de artículos y se incluyeron artículos publicados en los últimos diez años. La revisión se realizó de acuerdo con la recomendación PRISMA (Elementos clave para informar Revisiones sistemáticas y metanálisis) y utilizando la herramienta Joana Briggs Institute Appraisal Tools (JBI) para eliminar el riesgo de sesgo. Se utilizaron las siguientes palabras clave “Chlamydia trachomatis”, “infertilidad” y “femenino”. Los estudios presentados enfatizan el impacto de *C. trachomatis* en el tracto genital femenino y la necesidad de intervenciones médicas seguras y rápidas.

Palabras clave: *Chlamydia trachomatis*; Infertilidad; Mujeres; Enfermedad pélvica inflamatoria; Tracto genital.

1. Introdução

A *Chlamydia trachomatis* é a bactéria causadora de infecção sexualmente transmissível mais prevalente no mundo (KIGUEN et al., 2019). Estima-se que a prevalência da *C. trachomatis* seja 4,5% na população geral das Américas. Na América Latina, observou-se a prevalência de 6,7% (Huai et al., 2020). Os casos da doença têm crescido durante os últimos anos, principalmente em países em desenvolvimento (Pinto, 2011; Newman, 2015). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima-se que cerca de 127,2 milhões de pessoas foram infectadas pela *C. trachomatis* em 2016 (Rowley et al., 2019). A estimativa global da prevalência de *C. trachomatis* em 2016 foi de 3,8% para mulheres e 2,7% em homens (Rowley et al., 2019). A maior parte dos casos ocorre em mulheres em idade reprodutiva e é fortemente associada a comportamentos de risco e idade menor que 25 anos. Os fatores de risco mais comumente citados pela literatura são: possuir oito anos (ou menos) de escolaridade, renda familiar baixa (até um salário mínimo), primeira relação sexual antes mesmo dos 15 anos e exposição ao HIV (Azevedo et al., 2019).

A *C. trachomatis* é um patógeno intracelular obrigatório, classificado como coco Gram-negativo, com um genoma de aproximadamente um milhão de pares de bases e com capacidade de codificar mais de 600 proteínas. Existem descritos 18 sorotipos distintos, sendo os responsáveis por infecções do trato genital os sorotipos D e K1 (Valladão et al., 2011). As infecções genitais causadas pelos sorotipos A-C são a principal causa de cegueira não congênita em países em desenvolvimento, enquanto sorotipos L1-L3 são responsáveis pelo linfogranuloma venéreo (Ewell et al., 2016).

O ciclo de desenvolvimento da *C. trachomatis* é composto por duas fases: os corpos elementares (EBs) e os corpos reticulares (RBs). Os EBs representam a forma extracelular infecciosa, podendo ser encontrados no sêmen de um parceiro masculino infectado ou liberado nas células do trato genital feminino infectado, enquanto os RBs representam a forma replicadora intracelular (Witkin et al., 2017).

O rastreio da *C. trachomatis* pode ser feito laboratorialmente por testes diretos e indiretos. O primeiro grupo engloba a pesquisa de antígenos e de ácidos nucleicos de alta sensibilidade e especificidade, porém, são de alto custo e demandam alta infraestrutura dos laboratórios. O segundo utiliza técnicas sorológicas, por meio da pesquisa de anticorpos, como a imunofluorescência, micro-imunofluorescência e o ensaio imunoenzimático (Seadi, 2002). Os testes de amplificação dos ácidos

nucleicos (NAATs) vêm ganhando preferência nas últimas décadas. Dos NAATs, um dos mais frequentemente utilizados é a reação da transcriptase reversa, seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). Eles podem ser realizados a partir da coleta de urina, *swab* oral, vaginal, cervical ou anal e possuem a vantagem de não depender da viabilidade do microrganismo ou da amostra. Já os testes sorológicos, realizados por meio da pesquisa de anticorpos IgG e IgM, como ELISA, possuem baixa especificidade e sensibilidade em relação aos NAATS, porém ainda são amplamente utilizados devido ao baixo custo (Seadi, 2002; Janssen et al., 2018).

A infecção é assintomática em 77% das mulheres e 68% dos homens, o que dificulta o diagnóstico e tratamento adequado, prejudicando o controle da doença e favorecendo o surgimento de possíveis complicações (Huai et al., 2018). A associação entre *C. trachomatis* e complicações reprodutivas é maior em países de baixa renda (Tang et al., 2020). Embora a *C. trachomatis* intracelular não cause resposta inflamatória aguda e pouca ou nenhuma lesão direta permanente nas tubas uterinas, os mecanismos imunes mediados por células podem ser responsáveis por lesões teciduais. A *C. trachomatis*, quando não diagnosticada e tratada corretamente, pode desencadear uma reação de hipersensibilidade retardada com fibrose e destruição tubária contínuas (Hoffman et al., 2014). Além disso, pode ascender o trato genital inferior e atingir o útero, tubas uterinas e ovário, o que resulta na doença inflamatória pélvica (DIP) (Haggerty et al., 2010). A infecção também está associada a infertilidade de fator tubário, gravidez ectópica, morte fetal intrauterina, aborto espontâneo e natimortalidade. Estudos têm demonstrado que a frequência da infecção por *C. trachomatis* é significativamente maior em pacientes com alterações citológicas. Assim, é considerada um cofator de infecção pelo Papilomavírus humano (HPV), o que deve ser um alerta para o diagnóstico de (ISTs) e para valorizar o tratamento e o acompanhamento destas pacientes (Nonato et al., 2016).

Diante disso, levando em consideração a alta prevalência de clamídia nas mulheres em idade fértil, o objetivo desse estudo foi elucidar os principais eventos adversos decorrentes de infecção pela *C. trachomatis* e suas consequências no trato genital feminino.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo, qualitativo, do tipo revisão bibliográfica sistemática. Para a pesquisa dos artigos, foram utilizadas as plataformas de base de dados virtuais Scielo®, MedLine® e PubMed®, com as seguintes palavras chaves ou descritores em Ciências da Saúde (DeCS), de variadas combinações, em língua portuguesa e inglesa “*Chlamydia trachomatis*” AND “infertility” AND “female”. Foram incluídos artigos publicados nos últimos dez anos, no período de 2011 a 2021, que apresentaram relação com a temática a ser desenvolvida. Foram excluídos os artigos fora do período mencionado, não disponíveis gratuitamente na íntegra, que não estivessem em português ou inglês e que não tivessem intimamente relacionado ao tema a ser pesquisado. A revisão sistemática foi realizada de acordo com a recomendação PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises), que consiste em um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de quatro etapas. As etapas consistem em identificação dos artigos, seleção, elegibilidade e inclusão. O objetivo do PRISMA é ajudar os autores a melhorarem o relato de revisões sistemáticas e meta-análises, podendo ser usado como uma base para relatos de revisões sistemáticas (Galvao et al., 2015). Os estudos encontrados foram lidos por dois examinadores e avaliados quanto aos critérios de qualidade, à metodologia, à análise estatística e às conclusões apresentadas.

Para os artigos serem considerados elegíveis, foram necessários atender os seguintes critérios: (1) Pesquisar a prevalência de *C. trachomatis* em mulheres com o diagnóstico prévio de infertilidade; (2) Incluir mulheres em idade fértil e sem outras comorbidades que pudessem justificar possíveis complicações reprodutivas; (3) Apresentar um método diagnóstico válido e já concretizado para detecção da infecção por *C. trachomatis*; (4) Apresentar resultados diretamente relacionados à investigação entre *C. trachomatis* e complicações reprodutivas.

Para análise de viés e qualidade dos estudos (Quadro 1), foi utilizado a ferramenta *Joanna Briggs Institute Appraisal Tools* (JBI). Nove domínios metodológicos foram avaliados: (P1) estrutura adequada da amostra; (P2) método de recrutamento adequado; (P3) tamanho amostral adequado; (P4) descrição do local da coleta de dados; (P5) descrição dos participantes e cenário; (P6) validade de método diagnóstico; (P7) empregados de forma padrão e confiável; (P8) análise estatística apropriada; (P9) taxa de resposta adequada (Porrirt et al., 2014).

Cada item foi avaliado pelas respostas “Sim”, “Não”, ‘Incerto’ e “Não Aplicável”. Estudos com ao menos 7 “Sim” foram considerados de qualidade elevada e baixo risco de viés, de qualidade média e risco moderado de viés se entre 5 a 6 “Sim” e de qualidade baixa e alto risco de viés se 4 ou menos “Sim”.

Quadro 1. Análise de viés e qualidade dos estudos.

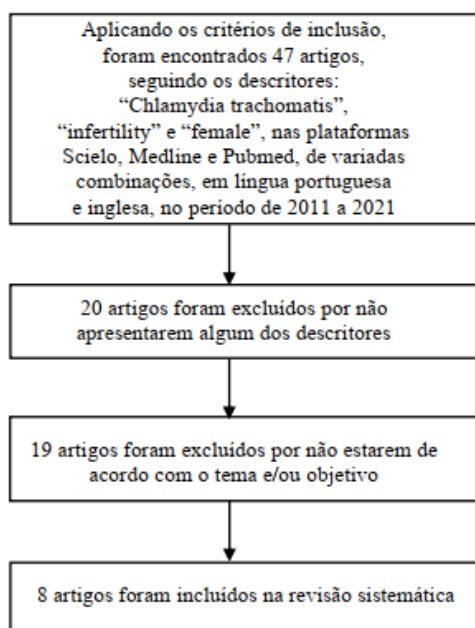
Referência	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P TOTAL
Andersen et. al, 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Incerto	SIM	SIM	NÃO	P 7
Budrys et. al, 2012	SIM	SIM	Incerto	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	P 7
Steiner et al., 2015	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	P 8
Price et al., 2016	SIM	Incerto	NÃO	SIM	NÃO	Incerto	Incerto	SIM	SIM	P 4
Tamarelle et al., 2017	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	Incerto	Incerto	P 6
Tao et al., 2018	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Incerto	SIM	SIM	P 8
Den Heijer et al., 2019	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	P 8
Sharaf et al., 2021	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	P 7

Fonte: Autores.

3. Resultados

Pela leitura dos resumos, 20 artigos foram excluídos por não apresentarem um ou alguns do(s) descritor(es) previamente selecionados e mencionados no item “Metodologia”. Após a leitura, 18 artigos foram excluídos por não estarem de acordo com o tema/objetivo proposto, chegando-se ao total de 8 artigos inclusos na revisão (Figura 1). Conforme a Tabela 1, dos 8 artigos inclusos na revisão, 6 apresentaram boa qualidade e baixo risco viés, enquanto 2 apresentaram qualidade moderada, com um baixo risco de viés.

Figura 1. Representação gráfica do processo de seleção dos estudos resultantes da busca: “*Chlamydia trachomatis*”, “infertility” e “female”, nas bases: Scielo®, MedLine® e PubMed®.



Fonte: Autores.

Tabela 1. Descrição dos estudos resultantes dos critérios de inclusão.

Autor/Revista	Ano/Título	Causiástica	Resultado	Conclusão
Andersen et. al BMJ Journals - Health Services Research	2011 Impacto dos testes intensificados para infecções urogenitais por <i>Chlamydia trachomatis</i> : um estudo randomizado com acompanhamento de 9 anos	Estudo randomizado iniciado em 1997 em 15.459 mulheres e 14.980 homens dinamarqueses com idade entre 21 e 23 anos, acompanhados por 9 anos. Foram testados para <i>C. trachomatis</i> por meio de amostras obtidas em casa e enviadas para o laboratório. Foram avaliadas: doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica (EP), diagnósticos de infertilidade, fertilização <i>in vitro</i> (FIV) tratamento e partos em mulheres, e epididimite em homens.	Entre toda a população de 15.459 mulheres, 97 tiveram diagnóstico de DIP no primeiro ano (6,3 casos por 1.000 mulheres-ano em risco). Vinte e três dessas mulheres foram internadas e 74 foram tratadas na clínica geral. Infertilidade (3,2 casos por 1.000 mulheres-ano em risco) e 3.800 deram à luz pelo menos um filho (27,3 nascimentos por 1.000 mulheres-ano em risco). Durante o acompanhamento de 7 anos para o tratamento de fertilização <i>in vitro</i> , 152 receberam esse procedimento (1,4 por 1.000 mulheres anos em risco). Entre as mulheres, nenhuma diferença foi encontrada entre o grupo de intervenção e o grupo de controle: HR (IC 95%) para DIP 1,12 (0,70-1,79); EP 0,97 (0,63 para 1,51); infertilidade 0,87 (0,71 a 1,07); tratamento de fertilização <i>in vitro</i> 0,88 (0,62 a 1,26) e nascimentos 1,02 (0,95 a 1,10).	Testes para <i>C. trachomatis</i> por ensaio de amplificação de DNA não foram associados a complicações reprodutivas posteriores. O que poderia justificar seria o fato dos novos testes de amplificação de DNA serem muito sensíveis e detectarem infecções que não levariam a complicações posteriores; ou por uma própria mudança no curso natural da infecção por <i>C. trachomatis</i> . Entretanto, com base nas evidências existentes e nos resultados deste estudo, sugerimos que a justificativa para o teste generalizado de <i>C. trachomatis</i> seja reavaliada.

Budrys et al. Obstetrics and Gynecology	2012 Antígenos de <i>Chlamydia trachomatis</i> reconhecidos por mulheres com infertilidade por fator tubário, fertilidade normal e infecção aguda	Todos os participantes foram submetidos a coleta de sangue. O grupo de infertilidade por fator tubário (TFI) (n = 24) e de controle fértil (CF) (n = 25) foi recrutado com pelo menos 21 anos de idade. Os indivíduos com CF tinham pelo menos um filho nascido vivo e achados pélvicos normais no momento da laqueadura tubária, realizada por laparoscopia ou por minilaparotomia. Os indivíduos com infecção sexualmente transmissível (IST) (n = 24) apresentavam idade reprodutiva (15–45 anos de idade).	Cerca de 13 antígenos imunodominantes reagiram com 50% ou mais soros de todas as mulheres (N = 73). Seis antígenos de <i>C. trachomatis</i> foram reconhecidos para mulheres com infertilidade por fator tubário. Estes fatores e antígenos de clamídia HSP60, CT376, CT557 e CT443 podem discriminar mulheres com infertilidade por fator tubário e mulheres com fertilidade normal com uma sensibilidade de 63% (IC 95%: 0,41-0,77) e especificidade de 100% (IC 95%: 0,91-1), respectivamente. Uma combinação de CT875 e CT147 distinguiu mulheres com infecção aguda de mulheres expostas a <i>C. trachomatis</i> com uma sensibilidade de detecção de 63% (IC de 95%: 0,41–0,77) e especificidade de 100% (IC de 95%: 0,95–1) , respectivamente. Assim, CT875 e CT147 foram designados como antígenos associados à infecção aguda.	Uma triagem sequencial de anticorpos contra antígenos de <i>C. trachomatis</i> pode ser empregada para identificar mulheres com infertilidade por fator tubário e infecção aguda por <i>C. trachomatis</i> . Entretanto, a interpretação e aplicação das descobertas atuais devem ser analisadas com cautela. Além disso, uma análise mais detalhada de antígenos adicionais pode melhorar a sensibilidade de detecção, mantendo a alta especificidade.
Steiner et al. Fertility and Sterility	2015 A soropositividade da imunoglobulina G3 da <i>Chlamydia trachomatis</i> é um preditor de resultados reprodutivos em mulheres inférteis com trompas de falópio patentes	Ensaio clínico randomizado com 1.251 mulheres com idade entre 18 e 40 anos. O estudo comparou o tratamento com gonadotrofinas e letrozol em conjunto com a inseminação intrauterina (IUI) no tratamento da infertilidade.	Cerca de 243 (19%) mulheres foram soropositivas para o anti- <i>C. trachomatis</i> IgG3. Estas mulheres eram brancas e fumantes, e foram menos propensas a conceber (razão de risco [RR] 0,65, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,52–0,83) ou ter um filho nascido vivo (RR 0,59, IC 95% 0,43–0,80); essas associações foram enfraquecidas após o ajuste para o número de tubos patentes documentados por histerossalpingografia (RR 0,73, IC 95% 0,56–0,97) e (RR 0,73, IC 95% 0,50–1,04), respectivamente. Além disso, mulheres soropositivas para anti- <i>C. trachomatis</i> IgG3 que conceberam tiveram um risco \times 2,7 (IC 95% 1,40–5,34) de gravidez ectópica.	Mulheres soropositivas para <i>C. trachomatis</i> têm uma chance significativamente menor de engravidar, relacionada a danos subjacentes à arquitetura tubária de falópio. A triagem futura para infertilidade por fator tubário pode incluir uma avaliação de anti- <i>C. trachomatis</i> IgG3 é uma avaliação radiológica para documentar a permeabilidade tubária. A soropositividade para <i>C. trachomatis</i> poderá identificar pacientes com patologia tubária e com risco de gravidez ectópica.
Price et al. Health Technology Assessment	2016 A história natural da infecção por <i>Chlamydia trachomatis</i> em mulheres: uma síntese de evidências multiparâmetros	Estudo de evidências disponíveis sobre a prevalência e incidência de <i>C. trachomatis</i> (CT) no Reino Unido e a relação com doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica (GE) e infertilidade por fator tubário (TFI). Modelos bayesianos de síntese de evidências multiparâmetros foram empregados.	Entre os principais achados foram que: risco de DIP após uma infecção de TC não tratada é de 17,1% [intervalo de credibilidade de 95% (CrI) 6% a 29%] e de salpingite é de 7,3% (95% CrI 2,2% a 14,0%). Em mulheres com idade entre 16-24 anos, triadas em intervalos anuais, 61% (95% CrI 55% a 67%) de DIP relacionado a CT e 22% (95% CrI 7% a 43%) de todas as DIPs poderiam ser evitadas. Para mulheres com idade entre 16-44 anos, as proporções de DIP, EP e TFI que são atribuíveis à TC são estimadas em 20% (95% CrI 6% a 38%), 4,9% (95% CrI 1,2% a 12%) e 29% (95% CrI 9% a 56%), respectivamente. A prevalência de TFI em mulheres no final de sua vida reprodutiva é de 1,1%. Cada 1000 infecções de CT em mulheres com 16-44 anos, dá origem a 171 episódios de DIP e 73 de salpingite, 2,0 EPs e 5,1 mulheres com TFI.	O estudo estabelece que a CT é uma causa significativa de DIP e TFI. Mulheres com dor na região inferior do abdomen precisam de orientações sobre quando procurar atendimento médico precoce para evitar o risco de danos reprodutivos. O estudo fornece novos <i>insights</i> sobre os riscos reprodutivos de DIP. Mais pesquisas são necessárias em relação à DIP, EP e TFI atribuíveis à CT para confirmar as previsões feitas neste relatório e melhorar a precisão das estimativas principais.

Tamarelle et al. Trials	2017 Triagem precoce de <i>Chlamydia trachomatis</i> em mulheres jovens para prevenção primária de doença inflamatória pélvica (i-Predict): protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado	Estudo de prevenção randomizado incluindo 4.000 mulheres sexualmente ativas entre 18 e 24 anos. A amostra será constituída de esfregaço vaginal auto-coletada e analisadas quanto à positividade da <i>C. trachomatis</i> . Visitas a clínicos gerais ou ginecologistas para dor pélvica ou outros sintomas serão registrados. A principal medida será a incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) ao longo de 24 meses.	Espera-se que este estudo contribua no rastreamento da <i>C. trachomatis</i> em mulheres jovens, com o objetivo de prevenir DIP e outras complicações relacionadas, como a infertilidade do fator tubário e a gravidez ectópica.	Este estudo será o primeiro teste em grande escala que permitirá determinar se o rastreamento e o tratamento de mulheres jovens diminui o risco de DIP, bem como a identificação das principais características naturais da <i>C. trachomatis</i> .
Tao et al. Scientific Reports	2018 Relações entre infertilidade feminina e infecções genitais femininas e doença inflamatória pélvica: um estudo controlado aninhado de base populacional	Estudo realizado para mulheres com diagnóstico de infertilidade entre 2000 e 2013. Mulheres sem diagnóstico de infertilidade foram consideradas grupo controle e comparadas com os casos de infertilidade por idade, divididos em dois grupos: ≤ 40 anos e > 40 anos. Modelos de regressão univariada e multivariada foram empregados para identificar os fatores de risco associados à infertilidade.	A análise multivariada mostrou que a doença inflamatória pélvica (DIP) envolvendo o ovário, trompa de Falópio, tecido celular pélvico, peritônio (odds ratio (OR) = 4,823) e útero (OR = 3,050), e inflamação cervical, vaginal e vulvar (OR = 7,788) foram associados a um risco aumentado de infertilidade em mulheres com idade ≤ 40 anos. Em mulheres com idade > 40 anos, DIP do ovário, trompa de Falópio, tecido celular pélvico e peritônio (OR = 6,028) e inflamação cervical, vaginal e vulvar (OR = 6,648) foram associadas à infertilidade. Obesidade, distúrbios do metabolismo lipídico, distireoidismo, aborto (espontâneo ou induzido), vaginose bacteriana, endometrite e abscesso tubo-ovariano foram associados a um risco aumentado de infertilidade de acordo com a análise univariada, mas não a análise multivariada.	Os resultados deste estudo confirmaram a correlação entre algumas infecções do trato genital feminino e infertilidade. A vaginose bacteriana e a endometrite não foram associadas à infertilidade feminina.
Den Heijer et al. Clinical Infectious Diseases	2019 <i>Chlamydia trachomatis</i> e o risco de doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica e infertilidade feminina: um estudo de coorte retrospectivo entre pacientes de cuidados primários	Estudo retrospectivo com mulheres com idade entre 12-25 anos. O status do teste de <i>C. trachomatis</i> (CT) e o uso de antibióticos foram determinados de maneira dependente do tempo. O risco de doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica ou infertilidade feminina foram avaliados usando modelos de risco proporcional de Cox.	Mulheres CT-positivo tiveram um risco aumentado de DIP (razão de risco ajustada [aHR], 2,36; intervalo de confiança de 95% [IC], 2,01–2,79), gravidez ectópica (aHR, 1,87; IC de 95%, 1,38–2,54) e infertilidade (aHR, 1,85; IC de 95%, 1,27–2,68) em comparação com mulheres teste CT-negativo. O risco de DIP foi maior para mulheres com 2 ou mais testes CT positivos do que aquelas com 1 teste positivo. O risco de DIP aumentou com o número de prescrições anteriores de antibióticos, independentemente do status do teste de CT.	Os resultados fornecem evidências de que mulheres CT positivo têm um risco maior de problemas reprodutivos, independentemente do uso de antibióticos. Além disso, esse risco aumenta com o número de infecções por CT. Estes resultados confirmam o impacto da CT na saúde reprodutiva e mostram a necessidade de intervenções de saúde pública adequadas.

Sharaf et al. Journal of Advances in Medicine and Medical Research	2021 Infecção por <i>Chlamydia Trachomatis</i> como fator de risco de infertilidade em mulheres	Estudo clínico randomizado conduzido em 75 mulheres com queixa de infertilidade devido ao fator tubário. O paciente foi classificado aleatoriamente em dois grupos: Grupo I: incluindo (50) pacientes com queixa de infertilidade primária ou secundária. Grupo II: incluindo (25) pacientes grávidas e que procuraram atendimento pré-natal.	Prevalência de diferentes tipos de fator tubário foi de 12% no bloqueio distal (DB), 10% bloqueio distal mais aderências peritubárias (DB + PTA), 40% hidrossalpingite (HS), 8% hidrossalpingite mais aderências peritubárias (HS + PTA), bloco proximal de 26% (PB), adesões peritubárias de 4% (PTA). O nível sérico de IgG anti-clamídia foi significativamente maior no Grupo I ($8,62 \pm 1,4$) em relação ao Grupo II ($2,11 \pm 0,82$). Além disso, 46% do Grupo I tinha IgG anti-clamídia sérico positivo vs. (12%) no Grupo II com diferença significativa. Comparando <i>C. trachomatis</i> IgG positivo com o tipo de infertilidade, um total de 13 (57,7%) com infertilidade primária e 10 (42,3%) com infertilidade secundária testaram positivo.	A <i>C. trachomatis</i> é um fator importante na infertilidade feminina, especialmente para o fator tubário da infertilidade. O ensaio sérico de <i>C. trachomatis</i> IgG pode ser usado como preditivo para a infertilidade do fator tubário.
--	---	---	--	---

Fonte: Autores.

4. Discussão

Os estudos abordados na Tabela 1 mostram que a infecção genital pela bactéria *C. trachomatis*, quando não corretamente tratada, pode ocasionar processos inflamatórios pélvicos, infertilidade por fator tubário e gravidez ectópica, principalmente na faixa etária entre 18 e 40 anos.

Price et al. (2016) mostrou a relação entre a incidência de *C. trachomatis* e a doença inflamatória pélvica (DIP), gravidez ectópica (GE) e infertilidade por fator tubário (IFT) em mulheres entre 16 e 44 anos no Reino Unido. Mulheres soropositivas para *C. trachomatis* e submetidas a tratamento tardios apresentaram cerca de 20% de risco de desenvolver DIP, 4,9% para GE e 29% para IFT. Tao et al. (2018) também associaram a infecção por *C. trachomatis* com problemas de infertilidade em mulheres do Taiwan. A presença da DIP envolvendo ovário, trompa de Falópio, tecido pélvico, peritônio e útero e inflamação cervical, vulvar e vaginal proporcionou um risco aumentado de infertilidade em mulheres com idade inferior a 40 anos.

Fatores como obesidade, distúrbios tireoidianos, abortamento, vaginose bacteriana, endometrite e abscesso tubo-ovariano também proporcionaram aumento do risco de infertilidade feminina, associado a infecção por *C. trachomatis*. Den Heijer et al. (2019) mostraram que o risco de problemas reprodutivos em mulheres aumenta significativamente com o aumento do número de infecções por *C. trachomatis*. Mulheres com idade entre 12–25 anos com 2 ou mais testes *C. trachomatis*-positivos mostraram risco aumentado de DIP, GE e infertilidade em relação a um teste *C. trachomatis*-positivo ou mulheres com teste *C. trachomatis*-negativos. Os estudos abordados mostram que triagens e testes específicos para infecções urogenitais por *C. trachomatis* podem ser eficientemente empregados para a identificação de mulheres com infertilidade por fator tubário, infecção aguda pela *C. trachomatis*, gravidez ectópica e gestações de risco.

O estudo realizado por Budrys et al. (2012) mostrou que o teste de identificação de antígenos de *C. trachomatis* pode ser utilizado para diferenciar mulheres com fertilidade normal, infertilidade por fator tubário e infecção aguda. Neste estudo foram recrutados 3 grupos: indivíduos para o grupo de infertilidade por fator tubário e grupo controle fértil com idade mínima de 21 anos, e indivíduos para o grupo com infecções sexualmente transmissíveis com idade reprodutiva entre 15 e 45 anos. O teste de arranjo de proteoma em ELISA com fusão de glutatona S-transferase (GST) foi empregado para detecção dos anticorpos de proteínas de *C. trachomatis*. Os resultados mostraram que os níveis de anticorpos anti-*C. trachomatis* aumentaram com o aumento da idade nos grupos de estudo e cerca de 21 antígenos foram associados a *C. trachomatis*, com sensibilidade de detecção e especificidade de 63 e 100%, respectivamente. Assim, estes resultados determinam que é possível utilizar a triagem sequencial

de diferentes antígenos de *C. trachomatis* para identificar mulheres inférteis, além de fornecer prognóstico de mulheres que foram anteriormente expostas à *C. trachomatis*.

As bactérias que provocam a doença inflamatória pélvica podem se locomover através da vagina e do colo do útero, atingindo as trompas e o ovário, causando a infecção. A doença inflamatória pélvica é uma inflamação que acontece no revestimento do útero, das trompas ou ovários. Assim, a bactéria pode atingir o trato genital superior do aparelho urinário ocasionando a infertilidade, tanto em homens quanto em mulheres, doença inflamatória pélvica e gravidez ectópica (que ocorre fora do útero) (Andersen et al., 2011).

Um ensaio clínico randomizado realizado com mulheres de 18 a 40 anos por Steiner et al. (2015) mostrou que a soropositividade para IgG3 é um método eficiente para identificar mulheres com patologia tubária e com risco de gravidez ectópica. O estudo mostrou que mulheres soropositivas para *C. trachomatis* IgG3 apresentam três vezes maior o risco de gravidez ectópica. Além disso, estas mulheres têm menor probabilidade de engravidar, relacionada a danos subjacentes à arquitetura tubária de falópio. Sharaf et al. (2021) também analisaram o ensaio sérico *C. trachomatis* IgG como um fator indicativo para a infertilidade feminina. O estudo clínico randomizado foi realizado com mulheres com queixa de infertilidade do fator tubário (grupo I) e pacientes grávidas (grupo II). O nível sérico de IgG anti-clamídia foi significativamente maior no grupo I em relação ao grupo II. Além disso, cerca de 57,7% das mulheres com infertilidade primária e 42,3% com infertilidade secundária testaram positivo para *C. trachomatis*. Portanto, ambos os estudos sugerem que a soropositividade para *C. trachomatis* IgG pode ser utilizada como preditiva para a infertilidade por fator tubário.

Nos resultados obtidos em amostras de homens e mulheres dinamarqueses entre 21 e 23 anos, através de ensaios de amplificação de DNA durante 9 anos, quanto a *C. trachomatis* e a relação com doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, infertilidade e fertilização *in vitro* em mulheres, e epididimite em homens. Não houve diferença significativa entre o grupo de intervenção e o grupo controle, indicando que os ensaios de amplificação de DNA para *C. trachomatis* não foram associados a complicações reprodutivas posteriores. Entretanto, os autores sugerem que o teste generalizado para *C. trachomatis* seja reavaliado, alguns testes necessitam aumentar a sensibilidade de detecção e manter a alta especificidade, e para isso, um grande número de indivíduos e de parâmetros são necessários (Andersen et al., 2011). Em alguns países, como na França, a triagem oportunística para *C. trachomatis* é oferecida a mulheres com menos de 25 anos de idade que visitam as clínicas de infecções sexualmente transmissíveis, serviços de saúde reprodutiva e centros de aborto (Tamarelle et al., 2017).

Como demonstrado acima, o correto diagnóstico para *C. trachomatis*, através de diversos métodos de análise é importante para o tratamento da *C. trachomatis* e redução das complicações reprodutivas a longo prazo, como gravidez ectópica e infertilidade por fator tubário. Em casos de suspeita de infecção por *C. trachomatis* o exame de imunofluorescência ou por biologia molecular (PCR) são os mais solicitados, devido à alta precisão da análise. Além disso, são exames disponibilizados no Sistema Único de Saúde (SUS), o que facilita o diagnóstico (Brasil, 2013). Os estudos apresentados sugerem que novas pesquisas para o diagnóstico da *C. trachomatis* sejam realizados para melhorar a sensibilidade de detecção e aprimorar o diagnóstico.

Um protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado que inclui mulheres entre 18 e 24 anos acompanhadas durante 24 meses. foi desenvolvido por Tamarelle et al. (2017), a fim de realizar uma triagem precoce da *C. trachomatis* em mulheres jovens, pretende prevenir a incidência da doença inflamatória pélvica (DIP) e outras complicações, como a infertilidade do fator tubário e a gravidez ectópica. Espera-se que o protocolo desenvolvido possibilite o rastreamento e o tratamento de mulheres com *C. trachomatis*, evitando possíveis complicações à fertilidade feminina.

5. Conclusão

O impacto de infecções urogenitais por *C. trachomatis* na saúde reprodutiva da mulher ocorre em diferentes faixas etárias, principalmente entre os 15 aos 45 anos de idade. Os estudos confirmam o impacto da *C. trachomatis* na saúde reprodutiva

feminina e a necessidade de intervenções médicas rápidas e adequadas. Dentre as complicações relacionadas a *C. trachomatis* estão os processos inflamatórios pélvicos (DIP), infertilidade por tubo tubário, gravidez ectópica e gestações de risco.

A triagem precoce e diferentes métodos de análise podem ser empregados para o diagnóstico e previsão de complicações associadas a *C. trachomatis*. Testes de identificação de antígenos de *C. trachomatis* e soropositividade para *C. trachomatis* IgG foram citados como altamente eficientes. Além disso, os estudos abordados mostram a necessidade da aplicação e desenvolvimento de novos testes, a fim de aumentar a sensibilidade de detecção da *C. trachomatis* e permitir intervenções adequadas, além de conseguir melhorar o prognóstico dessas pacientes.

O desenvolvimento de novos testes de detecção de determinados antígenos da *C. trachomatis* para determinação de prognóstico da paciente parecem promissores no futuro como método menos invasivo e mais barato para detectar complicações, como infertilidade por fator tubário. Entretanto, ainda carecem de novos estudos e aprimoramento, por tratar-se de uma descoberta recente.

Diante da necessidade de aperfeiçoamento de novos testes diagnósticos para detecção da infecção por *C. trachomatis*, a educação sexual ainda exerce papel importante para prevenção da doença e de suas complicações. Campanhas de educação sexual, distribuição de preservativos e triagem da população de risco ainda se mostram altamente eficientes como medidas preventivas. A triagem sistemática rotineira de todas as mulheres jovens sexualmente ativas ainda não foi implementada e seu benefício é incerto. No Brasil, embora não seja amplamente divulgado, o Ministério da Saúde orienta a triagem de mulheres com menos de 25 anos não gestantes anualmente.

Referências

- Andersen, B., van Valkengoed, I., Sokolowski, I., Møller, J. K., Østergaard, L., & Olesen, F. (2011). Impact of intensified testing for urogenital Chlamydia trachomatis infections: a randomised study with 9-year follow-up. *Sexually transmitted infections*, 87(2), 156-161.
- Azevedo, M. J. N. D., Nunes, S. D. S., Oliveira, F. G. D., & Rocha, D. A. P. (2019). High prevalence of Chlamydia trachomatis in pregnant women attended at Primary Health Care services in Amazon, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 61.
- Brasil. (2013). Microbiologia clínica para o controle de infecção relacionada à assistência à saúde. Módulo 4: Procedimentos Laboratoriais: da Requisição do Exame à Análise Microbiológica e Laudo Final. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2013. 95p.: il.9 volumes.
- Budrys, N. M., Gong, S., Rodgers, A. K., Wang, J., Loudon, C., Shain, R., & Zhong, G. (2012). Chlamydia trachomatis antigens recognized by women with tubal factor infertility, normal fertility, and acute infection. *Obstetrics and gynecology*, 119(5), 1009.
- Den Heijer, C. D., Hoebe, C. J., Driessen, J. H., Wolffs, P., Van Den Broek, I. V., Hoenderboom, B. M., & Dukers-Muijers, N. H. (2019). Chlamydia trachomatis and the risk of pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy, and female infertility: a retrospective cohort study among primary care patients. *Clinical Infectious Diseases*, 69(9), 1517-1525.
- Elwell, C., Mirrashidi, K., & Engel, J. (2016). Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 14(6), 385-400.
- Galvão, T. F., Pansani, T. D. S. A., & Harrad, D. (2015). Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e serviços de saúde*, 24, 335-342.
- Hoffman, B. L., Schorge, J. O., Halvorson, L. M., Bradshaw, K. D., & Cunningham, F. G. (2014). *Ginecologia de Williams*. Artmed Editora.
- Haggerty, C. L., Gottlieb, S. L., Taylor, B. D., Low, N., Xu, F., & Ness, R. B. (2010). Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *The Journal of infectious diseases*, 201(Supplement_2), S134-S155.
- Huai, P., Li, F., Li, Z., Sun, L., Fu, X. A., Pan, Q., ... & Zhang, F. (2018). Prevalence, risk factors, and medical costs of Chlamydia trachomatis infections in Shandong Province, China: a population-based, cross-sectional study. *BMC infectious diseases*, 18(1), 1-11.
- Huai, P., Li, F., Chu, T., Liu, D., Liu, J., & Zhang, F. (2020). Prevalence of genital Chlamydia trachomatis infection in the general population: a meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 20(1), 1-8.
- Janssen, K. J., Dirks, J. A., Dukers-Muijers, N. H., Hoebe, C. J., & Wolffs, P. F. (2018). Review of Chlamydia trachomatis viability methods: assessing the clinical diagnostic impact of NAAT positive results. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 18(8), 739-747.

- Kiguen, A. X., Marramá, M., Ruiz, S., Estofan, P., Venezuela, R. F., Mosmann, J. P., & Cuffini, C. G. (2019). Prevalence, risk factors and molecular characterization of chlamydia trachomatis in pregnant women from Cordoba, Argentina: a prospective study. *PLoS One*, *14*(5), e0217245.
- Newman, L., Rowley, J., Vander Hoorn, S., Wijesooriya, N. S., Unemo, M., Low, N., & Temmerman, M. (2015). Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS one*, *10*(12), e0143304.
- Nonato, D. R., Alves, R. R., Ribeiro, A. A., Saggi, V. A., Segati, K. D., Almeida, K. P., ... & Rabelo-Santos, S. H. (2016). Prevalence and factors associated with coinfection of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in adolescents and young women. *American journal of obstetrics and gynecology*, *215*(6), 753-e1.
- Pinto, V. M., Szwarcwald, C. L., Baroni, C., Stringari, L. L., Inocêncio, L. A., & Miranda, A. E. (2011). Chlamydia trachomatis prevalence and risk behaviors in parturient women aged 15 to 24 in Brazil. *Sexually transmitted diseases*, 957-961.
- Porritt, K., Gomersall, J., & Lockwood, C. (2014). JBI's systematic reviews: study selection and critical appraisal. *AJN The American Journal of Nursing*, *114*(6), 47-52.
- Price, M. J., Ades, A. E., Soldan, K., Welton, N. J., Macleod, J., Simms, I., & Horner, P. J. (2016). The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. *Health technology assessment (Winchester, England)*, *20*(22), 1-250.
- Valladão, A. S., Costa, C. M. D. S. P., de Camargo, J. A., & Soares, V. C. G. (2011). Chlamydia trachomatis e suas implicações na reprodução humana. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, *70*(4), 457-462.
- Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., ... & Taylor, M. M. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization*, *97*(8), 548.
- Seadi, C. F., Oravec, R., Poser, B. V., Cantarelli, V. V., & Rossetti, M. L. (2002). Diagnóstico laboratorial da infecção pela Chlamydia trachomatis: vantagens e desvantagens das técnicas. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, *38*(2), 125-133.
- Sharaf M. A., El-Bohoty S. B., Hodeib H. A., & El-Kholi D. G. (2021). Chlamydia Trachomatis Infection as a Risk Factor of Infertility in Women. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, *33*(9), 63-70.
- Steiner, A. Z., Diamond, M. P., Legro, R. S., Schlaff, W. D., Barnhart, K. T., Casson, P. R., & Network, R. M. (2015). Chlamydia trachomatis immunoglobulin G3 seropositivity is a predictor of reproductive outcomes in infertile women with patent fallopian tubes. *Fertility and sterility*, *104*(6), 1522-1526.
- Tamarelle, J., Thiebaut, A., Sabin, B., Bébéar, C., Judlin, P., Fauconnier, A., & Delarocque-Astagneau, E. (2017). Early screening for Chlamydia trachomatis in young women for primary prevention of pelvic inflammatory disease (i-Predict): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *18*(1), 1-11.
- Tang, W., Mao, J., Li, K. T., Walker, J. S., Chou, R., Fu, R., ... & Tucker, J. D. (2020). Pregnancy and fertility-related adverse outcomes associated with Chlamydia trachomatis infection: a global systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections*, *96*(5), 322-329.
- Tao, X., Ge, S. Q., Chen, L., Cai, L. S., Hwang, M. F., & Wang, C. L. (2018). Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study. *Clinics*, *73*.
- Witkin, S. S., Minis, E., Athanasiou, A., Leizer, J., & Linhares, I. M. (2017). Chlamydia trachomatis: the persistent pathogen. *Clinical and Vaccine Immunology*, *24*(10), e00203-17.