



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: GINECOLOGIA E  
OBSTETRÍCIA

NICOLE CERQUEIRA WOLF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IGG PARA CHLAMYDIA TRACHOMATIS E ALTERAÇÃO  
TUBÁRIA EM PACIENTES INFÉRTEIS**

Porto Alegre

2023

NICOLE CERQUEIRA WOLF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IGG PARA CHLAMYDIA TRACHOMATIS E ALTERAÇÃO  
TUBÁRIA EM PACIENTES INFÉRTEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestra em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos

Porto Alegre

2023

### CIP - Catalogação na Publicação

Wolf, Nicole Cerqueira  
ASSOCIAÇÃO ENTRE IGG PARA CHLAMYDIA TRACHOMATIS E  
ALTERAÇÃO TUBÁRIA EM PACIENTES INFÉRTEIS / Nicole  
Cerqueira Wolf. -- 2023.  
26 f.  
Orientador: Eduardo Pandolfi Passos.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de  
Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Chlamydia trachomatis. 2. alteração tubária. 3.  
doença inflamatória pélvica. 4. infertilidade. 5.  
técnicas de reprodução assistida. I. Passos, Eduardo  
Pandolfi, orient. II. Título.

NICOLE CERQUEIRA WOLF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IGG PARA CHLAMYDIA TRACHOMATIS E ALTERAÇÃO  
TUBÁRIA EM PACIENTES INFÉRTEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e  
Obstetrícia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a  
obtenção do título de mestra em Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovado em: 18 de dezembro de 2023.

**BANCA EXAMINADORA**

*Isabel Cirne Lima da Oliveira Durali*

---

Prof. (a) Dr. (a) Isabel Durali  
HCPA

*Markus Berger Oliveira*

---

Prof. (a) Dr. (a) Markus Berger Oliveira  
PPGGO / UFRGS

*Paulo Franco Taitson*

---

Prof. (a) Dr. (a) Paulo Franco Taitson  
PUC Minas

*Eduardo Pandolfi Passos*

---

Prof. (a) Dr. (a) Eduardo Pandolfi Passos (Orientador)  
HCPA

## RESUMO

A infertilidade é um problema de saúde pública que afeta milhares de casais em idade reprodutiva em todo o mundo. Definida pela incapacidade de obter gestação após 12 meses ou mais de tentativas sem o uso de métodos contraceptivos, a infertilidade também pode estar relacionada com outros fatores, como as infecções sexualmente transmissíveis, alterações tubárias e doença inflamatória pélvica. Além de que a capacidade de reprodução pode estar afetada em um ou ambos os parceiros. Há muitos casos de infertilidade que são causados pelas infecções sexualmente transmissíveis, como a *Chlamydia trachomatis*. A ausência de tratamento pode ocasionar diversas complicações, como as alterações tubárias, impossibilitando a gravidez. A infecção pela *Chlamydia trachomatis* quando não tratada pode desencadear outras complicações e consequências que dificultam ainda mais o processo de fertilização, como a inflamação dos órgãos sexuais que afeta o útero, as tubas uterinas e os ovários. As alterações tubárias ocasionadas pela infecção não tratada são: inflamação, dilatação e aderência, todos esses fatores dificultam a fertilização. Sendo assim, avaliar se há uma associação entre a *Chlamydia trachomatis*, as alterações tubárias e a doença inflamatória pélvica são de extrema importância para realizar os tratamentos mais adequados e solucionar as questões da infertilidade. Desta forma, o objetivo deste trabalho é analisar a associação entre IgG positivo para *Chlamydia trachomatis* e presença de alteração tubária.

**Palavras Chaves:** infertilidade; *Chlamydia trachomatis*; alteração tubária; doença inflamatória pélvica; técnicas de reprodução assistida.

## ABSTRACT

Infertility is a public health problem that affects thousands of couples of reproductive age around the world. Defined by the inability to achieve pregnancy after 12 months or more of attempts without the use of contraceptive methods, infertility may also be related to other factors, such as sexually transmitted infections, tubal changes, and pelvic inflammatory disease. In addition, reproduction capacity may be affected by one or both partners. Many cases of infertility are caused by sexually transmitted infections, such as *Chlamydia trachomatis*. The absence of treatment can cause several complications, such as tubal changes, making pregnancy impossible. *Chlamydia trachomatis* infection, when left untreated, can trigger other complications and consequences that make the fertilization process even more difficult, such as inflammation of the sexual organs that affect the uterus, fallopian tubes, and ovaries. Tubal changes caused by untreated infection are: inflammation, dilation, and adhesion, all of these factors make fertilization difficult. Therefore, assessing whether there is an association between *Chlamydia trachomatis*, tubal changes, and pelvic inflammatory disease is extremely important to carry out the most appropriate treatments and resolve infertility issues. Therefore, the objective of this work is to analyze the association between positive IgG for *Chlamydia trachomatis* and the presence of tubal alterations.

**Keywords:** infertility; *Chlamydia trachomatis*; tubal alteration; pelvic inflammatory disease; assisted reproduction techniques.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Complicações associadas aos sorotipos de CT.....	19
Figura 2 - Ciclo do desenvolvimento da CT.....	20
Figura 3 - Sistema reprodutor feminino.....	22

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ISTs	Infecções sexualmente transmissíveis
HPV	Papilomavírus humano
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>
TFI	Infertilidade por fator tubário
DIP	Doença inflamatória pélvica
HSG	Histerossalpingografia
LPC	Videolaparoscopia
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
TRA	Técnicas de reprodução assistida
OMS	Organização Mundial de Saúde
IMC	Índice de massa corporal
SOP	Síndrome dos ovários policísticos
USG-TV	Ultrassonografia transvaginal
HSSG	Histerossonografia
FSH	Hormônio folículo estimulante
AO	Azoospermia obstrutiva
ANO	Azoospermia não obstrutiva
LGV	Linfogranuloma venéreo
CE	Corpo elementar extracelular
CR	Corpo reticular intracelular
RNA	Ácido ribonucleico
T3SS	Sistema de secreção tipo III



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>9</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	12
1.2 OBJETIVO .....	13
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>14</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>24</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é a falha de um casal em obter uma gravidez clínica após um ano de relações sexuais frequentes ao longo do ciclo menstrual e sem o uso de qualquer tipo de método contraceptivo. Sendo considerada um problema de saúde pública, 15% da população mundial em idade fértil sofrem com problemas de infertilidade. Atualmente, é estabelecido que aproximadamente 30% os casos de infertilidade estão relacionados à mulher, 30% estão relacionados ao homem, 30% a ambos e 10% são provocados por causas desconhecidas (TAMRAKAR; BASTAKOTI, 2019; LA MARCA; MASTELLARI, 2020; SAHA et al., 2021).

As principais causas de infertilidade feminina são a idade avançada, o fator ovulatório, o fator tubário, a endometriose e as infecções sexualmente transmissíveis (ISTs). As principais causas de infertilidade masculina são a varicocele, as alterações genéticas, os hábitos ou traumas e as ISTs. As infecções são transmitidas, principalmente, por contato sexual desprotegido com o parceiro infectado. Podendo ser da classe de ISTs bacterianas, como a clamídia, gonorreia e sífilis, ou da classe de ISTs virais, como o papilomavírus humano (HPV), vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatite C. A clamídia é causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis* (CT) e estima-se que, anualmente, há 131 milhões de novos casos. Essa infecção é a mais prevalente no mundo, podendo ou não gerar sintomas e esse é um dos motivos do aumento de casos periodicamente, pois os indivíduos assintomáticos se tornam agentes propagadores da doença (VANDER BORGHT; WYNS, 2018; CRISTAUDO; GIULIANI, 2020; WHO et al., 2016. PASSOS et al., 2022).

Devido a isto, o diagnóstico da doença é de extrema importância para que se possa fazer o tratamento adequado e evitar a sua transmissão. No momento, há um rápido avanço e uma grande variedade de tecnologias de diagnóstico. A investigação geralmente é feita através do exame preventivo, por meio da análise de amostras de swab vaginal, amostras de urina ou exame sorológico. As ISTs bacterianas são curáveis e o tratamento adequado é de extrema importância, pois a ascensão da infecção pode levar a diversas complicações (MA et al., 2019; POSTON; GOTTLIEB; DARVILLE, 2019; CLUVER et al., 2017; DEN HEIJER et al., 2019).

A CT quando não tratada, em mulheres, pode levar a infertilidade por fator tubário (TFI), a doença inflamatória pélvica (DIP), dor pélvica crônica, gravidez ectópica e endometrite. Em gestantes pode causar aborto espontâneo, trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer, ruptura prematura de membranas, aumento da mortalidade perinatal e endometrite pós-parto. Além disso, a transmissão dessa doença também pode ocorrer da mãe para a criança no decorrer da gestação, parto ou amamentação, podendo provocar conjuntivite

e pneumonia de inclusão neonatal. Nas mulheres, a DIP recorrente da CT causa inflamação dos órgãos sexuais e afeta o útero, as tubas uterinas e os ovários, acarretando diversos resultados não favoráveis à sua reprodução, como a infertilidade e a gravidez ectópica. (MA et al., 2019; POSTON; GOTTLIEB; DARVILLE, 2019; CLUVER et al., 2017; DEN HEIJER et al., 2019).

Considerada uma das principais causas de infertilidade, a CT ocasiona alterações tubárias como inflamação na camada interna, dilatação e aderência, dificultando a fertilização. A tuba uterina tem como principal função transportar o óvulo da superfície do ovário até a cavidade uterina e transportar os espermatozoides até o óvulo, com o objetivo que ocorra a fertilização. Sendo assim, as tubas uterinas são fundamentais para que ocorra a reprodução natural. Porém, o fator tubário representa 30% das causas de infertilidade feminina e essas complicações nas tubas, além da CT, também podem ser causadas por cirurgias pélvicas, endometriose e DIP (BRICEAG et al., 2015).

A DIP, frequentemente relacionada com a CT, apresenta consequências adversas na fertilidade feminina, sendo capaz de ser responsável por 25% a 35% dos casos de infertilidade em mulheres. Além da infertilidade, as alterações tubárias podem favorecer a gravidez ectópica devido ao acometimento das tubas. Ocasionalmente, a fertilização pode ocorrer mesmo com os danos nas tubas, mas o processo de nidação do embrião desenvolve-se de maneira inadequada por causa da falha no transporte do mesmo até o útero. Esse tipo de gravidez é inviável e na maioria das vezes é necessário um procedimento cirúrgico para preservar a saúde e o bem-estar da paciente (BRICEAG et al., 2015; YUE; TRIGAS; EDI-OSAGIE, 2018; PANELLI; PHILLIPS; BRADY, 2015).

A investigação do fator tubário costuma ser realizada através dos exames de histerossalpingografia (HSG) e videolaparoscopia (LPC). A HSG consiste em radiografias da cavidade uterina e das tubas após injeção de contraste pelo colo uterino, esse exame pode mostrar alterações no posicionamento das tubas, oclusão tubária distal ou proximal e aderências peritubárias. Porém, a HSG tem demonstrado altas taxas de resultados falso-positivos e falso-negativos, sendo então a LPC considerada a técnica padrão ouro. Nesta técnica é possível obter uma visão direta das anormalidades pélvicas podendo proporcionar uma perspectiva terapêutica no momento do exame. Sendo considerado um procedimento ambulatorial e com previsão de alta no mesmo dia do exame, a LPC é realizada em ambiente hospitalar e com anestesia, consiste na visualização direta da passagem do contraste injetado pelo colo uterino através da LPC. Esse exame possui como vantagem a opção de determinar o diagnóstico e o tratamento mais eficiente e definitivo para as condições ginecológicas (DUARTE FILHO et al., 2017; ANNAN et al., 2020).

A terapêutica para as mulheres com TFI inclui a cirurgia endoscópica, como a laparoscopia e salpingoscopia, estímulo hormonal e fertilização *in vitro* (FIV). Para aquelas pacientes que desejam uma gravidez espontânea, sendo jovens, o melhor tratamento da disfunção tubária é a cirurgia endoscópica, visando desobstruir as tubas ou desfazer as aderências. Entretanto, para as pacientes que pretendem evitar a cirurgia endoscópica ou que não conseguem engravidar após a cirurgia, o emprego de técnicas de reprodução assistida (TRA) é o tratamento mais indicado (IKEMOTO et al., 2018).

## 1.1 JUSTIFICATIVA

A infertilidade é um relevante problema de saúde pública, acometendo milhares de pessoas no mundo e essa capacidade de reprodução pode estar afetada em um ou ambos os parceiros. A falha em constituir uma gravidez clínica é considerada uma experiência inesperada, estressante, transformadora de vida e um processo traumático com diversas consequências biológicas, culturais e econômicas. As maiores taxas de infertilidade são frequentemente nas áreas com pouco acesso a TRA, sendo considerada um fardo social da mulher, mesmo que a infertilidade masculina também contribua para 30% dos casos (SAHA et al., 2021).

Há muitos casos de infertilidade que são causados pelas ISTs, como a CT. A ausência de tratamento pode ocasionar diversas complicações, como as alterações tubárias, impossibilitando a gravidez. Um estudo realizado por HOENDERBOOM et al. (2019) demonstrou que a CT positiva equivale a um risco quatro vezes maior para a TFI. Além disso, em mulheres jovens há uma maior concentração de estrogênio e este agrava as infecções por CT, aumentando as respostas inflamatórias induzidas pela infecção (LIN et al., 2016). Desta forma, acreditamos ser de grande importância avaliar se há uma associação entre a CT e as alterações tubárias.

## 1.2 OBJETIVO

Analisar a associação entre IgG positivo para *Chlamydia trachomatis* e a presença de alteração tubária.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Infertilidade.

Definida como a incapacidade de obter uma gestação após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, a infertilidade acomete aproximadamente 15% da população segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), ou seja, um em cada cinco casais possuem problemas para obter a gestação, sendo necessário uma ajuda especializada. A infertilidade é considerada um problema de saúde pública e ocorre devido ao comprometimento da capacidade de reprodução de um ou ambos os parceiros. Portanto, é fundamental uma adequada e completa avaliação do casal para que possam ser identificadas as causas da infertilidade (CARSON; KALLEN, 2021; SAHA et al., 2021).

Embasado nessa definição, é indicado que as mulheres até de 35 anos aguardem 12 meses de tentativas sem sucesso para começar a investigação da infertilidade e as mulheres com mais de 35 anos, em razão da possibilidade de diminuição da fertilidade relacionada a idade, aguardem 6 meses para iniciar a investigação. Para as pacientes com mais de 40 anos, o indicado é iniciar a investigação imediatamente. Porém, se houver alguma suspeita de infertilidade, como ciclos menstruais irregulares, oligomenorreia ou amenorreia, cólicas menstruais intensas, doença uterina, tubária ou peritoneal, como a endometriose, é indicado procurar imediatamente um especialista. (CARSON; KALLEN, 2021; PASSOS et al., 2017).

A infertilidade feminina é classificada em primária ou secundária. Na infertilidade primária, a mulher nunca foi diagnosticada com uma gravidez clínica e a mesma preenche os critérios de infertilidade, como insuficiência ovariana prematura, doenças sistêmicas, endometriose, trombofilia, entre outros. Na secundária, a mulher é incapaz de constituir uma gravidez clínica a termo, mas já foi diagnosticada anteriormente com uma gravidez clínica (VANDER BORGHT, WYNS, 2018).

Na investigação da infertilidade conjugal é relevante a realização de uma anamnese, exames físicos e hábitos de vida para auxiliar nesse processo reduzindo custos, tempo para o diagnóstico e início do tratamento. Lembrando que a idade da paciente é o fator mais significativo para o sucesso da vida reprodutiva, tornando essencial um diagnóstico breve e ação terapêutica imediata. Os pontos mais importantes da anamnese estão descritos a seguir (CAETANO et al., 2018):

- Tempo de infertilidade e resultados de terapias previamente realizadas;

- Histórico menstrual para ajudar a determinar o *status* ovulatório;
- Histórico médico anterior: doenças imunológicas, ISTs, DIP, endocrinopatias e uso de medicamentos;
- Histórico obstétrica: gestações, partos e intercorrências;
- Histórico sexual: início da vida sexual, número de parceiros, disfunção sexual e frequência;
- Histórico familiar: presença de membros na família com infertilidade, mutações e defeitos congênitos;
- Histórico pessoal e estilo de vida: idade, frequência de atividade física, estresse, dieta, tabagismo e álcool;
- Avaliação do índice de massa corporal (IMC).

As categorias mais relevantes da infertilidade são a idade materna avançada, as disfunções ovulatórias e a anovulação, fatores tubários, fatores uterinos, endometriose, baixa reserva ovariana e fatores masculinos. A disfunção ovulatória e a anovulação são responsáveis por 25% dos diagnósticos de infertilidade segundo a OMS. Apresentar ciclos menstruais regulares com duração entre 21 e 35 dias, com fluxo menstrual normal, indica na maioria das vezes que essa paciente tem um ciclo ovulatório. Outro fator indicativo são sintomas como retenção de líquidos e sensibilidade mamária, sendo também apropriado para estabelecer a ovulação. A anovulação é caracterizada por sangramento uterino anormal, amenorreia ou ciclos menstruais que ocorrem irregularmente, em ciclos menores que 21 ou maiores que 35 dias. Geralmente a ovulação acontece 14 dias antes do início da menstruação e a causa mais recorrente de anovulação é a síndrome dos ovários policísticos (SOP), pacientes com IMC (calculado como peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado) maior que 27 apresentam um risco maior de infertilidade anovulatória quando comparadas com mulheres de IMC normal (já que os extremos de IMC estão associados à redução da fertilidade), pacientes com transtornos alimentares, doença da tireoide e pituitária. Além do histórico menstrual, outros métodos de diagnósticos podem ser aplicados caso não seja possível caracterizar os ciclos, como a dosagem da progesterona sérica, kits preditores de ovulação e ultrassonografia seriada (CARSON; KALLEN, 2021; KUOHUNG; HORNSTEIN, 2018; PASSOS et al., 2017).

O fator tubário é definido pela obstrução ou incapacidade das tubas uterinas. A função da tuba é realizar o transporte do oócito da superfície do ovário até a cavidade uterina e os



espermatozoides até o oócito, para que a fertilização aconteça. Logo, a aderência pélvica, a dificuldade nos batimentos dos cílios das tubas e a diminuição da contração da musculatura levam a infertilidade. A DIP, frequentemente associada com as ISTs, a endometriose, hidrossalpinge, gravidez ectópica prévia e cirurgias pélvicas, apresenta um impacto danoso na fertilidade feminina, sendo responsável por 25% a 30% dos casos de infertilidade. Para a investigação desse fator é realizado o exame de HSG e LPC (YUE; TRIGAS; EDI-OSAGIE, 2018).

As anormalidades da cavidade uterina podem ser congênitas ou adquiridas (pólipos, miomas, endometrites), sendo capazes de afetar a receptividade do endométrio resultando em falhas de implantação e, conseqüentemente, levando à infertilidade e abortos. O processo de implantação começa após a fertilização, em torno de cinco a sete dias, e é dividido em três estágios: aposição, adesão e penetração. Para que esse processo ocorra com sucesso, é fundamental que o útero e o endométrio estejam receptivos. As anomalias uterinas são responsáveis por 10% das causas de infertilidade em mulheres e 50% das pacientes com anomalias são diagnosticadas com falha recorrente de implantação. Essas alterações são identificadas por ultrassonografia transvaginal (USG-TV), histerossonografia (HSSG), histeroscopia, HSG e ressonância magnética (MARGARIDO et al., 2013; SCHANKATH et al., 2012).

A endometriose é uma doença inflamatória na qual o tecido que reveste a parte interna do útero, o endométrio, é encontrado fora da cavidade uterina. Esse endométrio pode acometer os ovários, tubas uterinas, peritônio, bexiga, intestinos e também a própria musculatura do útero (adenomiose), causando inflamação. Até o momento a causa dessa patologia não é exatamente conhecida, sabe-se que é uma doença hereditária e heterogênea. Os aspectos hereditários, a propensão e as alterações relacionadas à endometriose podem ser explicadas pela epigenética e pelos incidentes genéticos transmitidos ao nascimento. Porém, uma das teorias mais aceitas é a Teoria da Menstruação Retrógrada, em que uma quantidade do sangue menstrual voltaria para as tubas uterinas a cada menstruação invés de sair totalmente pelo útero, fazendo o caminho inverso. Esse sangue acaba não sendo reabsorvido como ocorre com a maior parte das mulheres e se implanta, aderindo-se a outros órgãos e gerando inflamação a cada menstruação. Sendo considerada uma doença cada vez mais comum e desafiadora, afeta aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva no mundo, sendo que 50% das pacientes com esse diagnóstico apresentam dificuldades para engravidar. Portanto, a endometriose é uma das principais causas de infertilidade, devido a obstrução e alteração das tubas uterinas, formação de cistos nos ovários e alterações na ovulação, além de estar associada a dor, adenomiose e alterações na

zona juncional, líquido peritoneal e inflamação crônica da cavidade peritoneal (ZONDERVAN et al., 2018; KONINCKX et al., 2019; GHIASI; KULKARNI; MISSMER, 2020).

A reserva ovariana corresponde ao número de oócitos remanescentes presentes nos ovários, indicando a capacidade reprodutiva feminina. Conforme o avanço da idade há uma deterioração qualitativa e quantitativa dessa reserva, havendo uma alta associação entre os dois fatores. Além disso, histórico de cirurgia ovariana, quimioterapia, radioterapia, histórico familiar de menopausa precoce ou X frágil (FMR1) pré-mutação também contribuem para a diminuição da reserva ovariana. Existem marcadores séricos e da morfometria ovariana para avaliar a reserva, porém ainda não há um marcador definido como padrão ouro de diagnóstico. Os marcadores séricos são o hormônio folículo estimulante (FSH) hipofisário basal, estradiol basal, inibina B basal e o hormônio antimulleriano. Os marcadores da morfometria ovariana são o volume ovariano, contagem dos folículos antrais e diâmetro médio do ovário. Todos devem ser avaliados na fase folicular basal do ciclo menstrual, com exceção do hormônio antimulleriano, que pode ser avaliado através do soro sanguíneo em qualquer fase do ciclo e não demonstra variação entre os ciclos, pois seus valores não são influenciados pelos hormônios do ciclo menstrual. Isso é explicado pelo fato de que esse hormônio é produzido e expresso pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais que estão em crescimento, refletindo diretamente no tamanho do pool folicular e na quantidade de folículos existentes nos ovários, sendo correlacionado com a quantidade de oócitos recuperados na aspiração folicular. Conforme o pool de folículos diminui de tamanho, o FSH sérico da fase folicular basal aumenta devido a perda da inibição da secreção desse hormônio pelo estrogênio. (CARSON; KALLEN, 2021; CAETANO et al., 2018)

Os fatores masculinos representam 35% dos casos de infertilidade, tornando-se um fator relevante que requer atenção e cuidado desde o início da investigação da fertilidade. Por fornecer informações sobre a espermatogênese e a permeabilidade do trato reprodutivo, no momento da consulta é apropriado que o médico solicite, inicialmente, um espermograma para avaliar parâmetros do ejaculado, como concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides. Alguns pacientes apresentam ausência ou baixo volume seminal (< 1mL) e essa característica é indicativo de ejaculação retrógrada, em que o ejaculado não percorre pelo canal deferente e é refluído para a bexiga sendo liberado na urina, nesses casos é necessário avaliar se há espermatozoides presentes na urina após a masturbação ou ejaculação. No entanto, existem casos em que não são encontrados espermatozoides após avaliação do espermograma e isso sugere o diagnóstico de azoospermia, que pode ser obstrutiva (AO) ou não obstrutiva (ANO). Na AO a espermatogênese está preservada e o prognóstico é melhor, pois o que ocorre

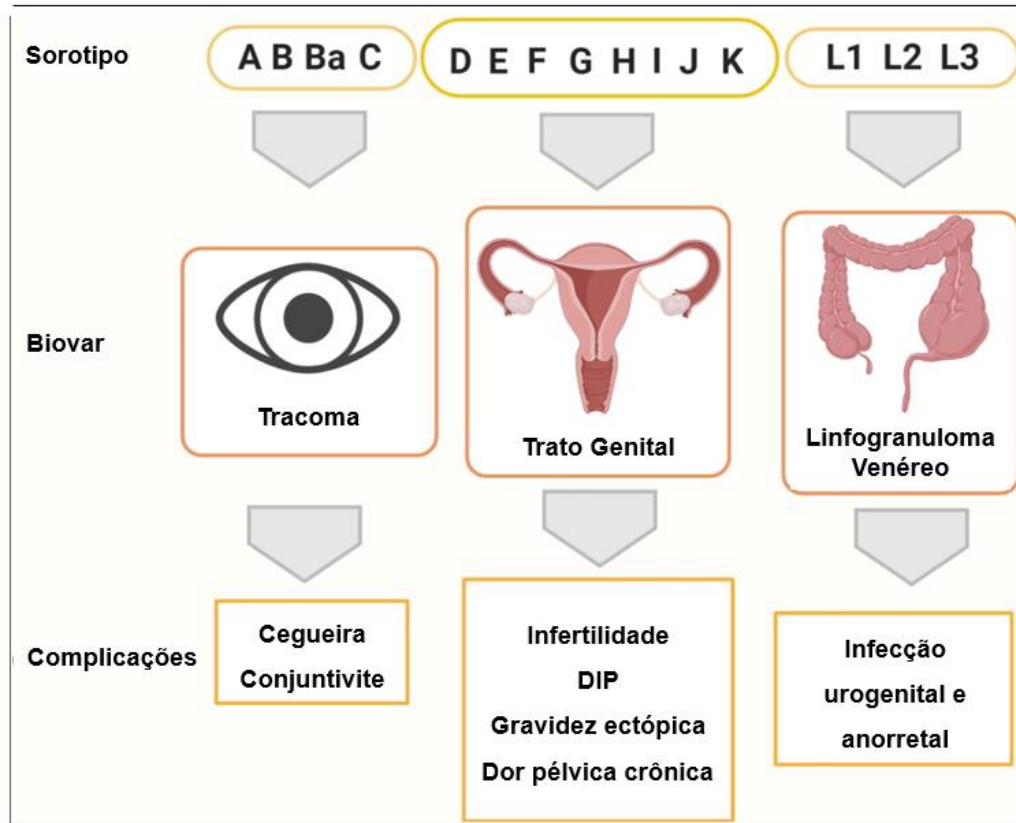
é um bloqueio no sistema canalicular extraductal (epidídimos, canais deferentes ou ductos ejaculadores) impedindo a passagem dos espermatozoides. Na ANO a espermatogênese não está preservada, tornando o prognóstico desfavorável para o paciente. Como tratamento, é possível realizar uma cirurgia de recuperação de espermatozoides nos testículos para coletar os gametas, sendo viável utilizá-los nas TRA ou criopreservar para uso posterior (CARSON; KALLEN, 2021, AZAMBUJA et al., 2017; PASSOS et al., 2017).

#### *Chlamydia trachomatis* (CT)

A CT é o agente etiológico de uma IST bacteriana altamente prevalente, causando um encargo econômico e social significativo importante, visto que cerca de 131 milhões de indivíduos são infectados anualmente em todo o mundo e é considerada a segunda principal causa de mais de 1 milhão de novas ISTs que se desenvolvem diariamente. É uma bactéria patogênica obrigatória intracelular de células eucariontes que possui tropismo pelas células epiteliais colunares (conjuntiva, uretra, endocérvice, endométrio e tubas uterinas). Definida como um bacilo gram-negativo que parasita exclusivamente os seres humanos, esta bactéria é responsável por diversas síndromes infecciosas, como ocular, pulmonar, entérica e genital. Existem 17 sorotipos diferentes agrupados em 3 biotipos com base em diferenças biológicas, os quais são responsáveis por doenças específicas: as ISTs são causadas pelos sorotipos de D a K; pelo linfogranuloma venéreo (LGV) os agentes causadores são L1, L2 e L3; e pelo tracoma os sorotipos responsáveis são A, B, Ba e C (PHILLIPS, 2019; PASSOS, 2017; MURRAY; MCKAY, 2021).

O tracoma, definido como uma doença inflamatória ocular, é uma das causas mais relevantes de cegueira e conjuntivite. O LGV, infecção crônica que afeta os órgãos genitais e os gânglios da virilha, causa infecção urogenital e infecção anorretal, que esta diretamente associado a casais homoafetivos masculinos infectados pelo HIV. As ISTs geram doenças no trato genital levando a complicações como infertilidade, DIP, gravidez ectópica e dor pélvica crônica, já nos homens são a principal causa de uretrite não gonocócica e epididimite (figura 1) (MURRAY; MCKAY, 2021; PASSOS, 2017).

**Figura 1 - Complicações associadas aos sorotipos de CT.**

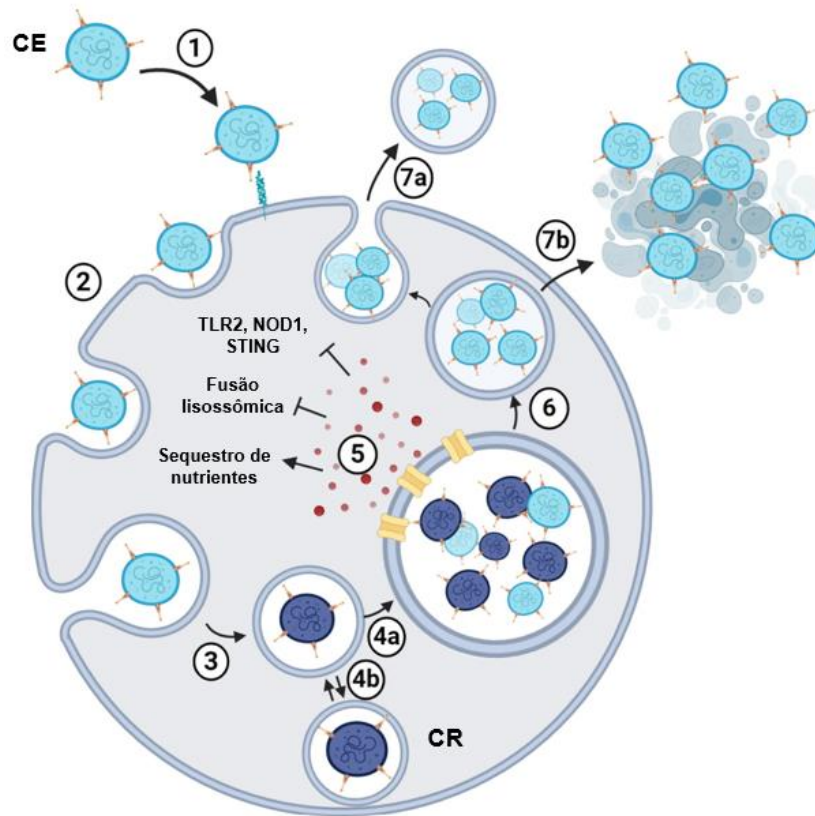


Fonte: MURRAY; MCKAY, 2021. Adaptado pela autora.

A CT é uma bactéria imóvel, com ciclo de desenvolvimento bifásico e sua replicação ocorre dentro de vacúolos na célula hospedeira, formando inclusões citoplasmáticas características. O ciclo é constituído por duas formas morfológicamente distintas: o corpo elementar extracelular (CE) e o corpo reticular intracelular (CR). O CE é a forma infecciosa, adaptada à vida extracelular e inicia o processo de infecção da célula epitelial através de receptores superficiais. Após a adesão, o CE entra na célula por endocitose e permanece em vacúolos intracelulares denominados corpos de inclusão. Em torno de oito horas após a entrada na célula, o CE é alterado para uma forma metabolicamente ativa originando os CR, os quais estão adaptados à multiplicação intracelular e replicam-se por divisão binária, completando-se o ciclo dentro do endossoma. O CR além de ter um tamanho maior também é mais rico em ácido ribonucleico (RNA), sendo está a forma metabolicamente ativa e não infecciosa da CT. Após 24 a 72 horas o CR retorna à forma CE, gerando vacúolos contendo de 100 a 1.000 CE. Quando estes vacúolos substituem quase todo o citoplasma da célula hospedeira, ocorre lise e lançamento de CE para o meio extracelular, podendo dar início a um novo ciclo de infecção. Resumindo, o ciclo de vida continua a transmissão de CE de indivíduo para indivíduo pelo

contato sexual, transmissão neonatal ou pela secreção de contato do olho (figura 2) (MURRAY; MCKAY, 2021).

**Figura 2: Ciclo do desenvolvimento da CT.**



Legenda: Ciclo do desenvolvimento da CT: 1) através de receptores superficiais em uma célula hospedeira o CE adere-se utilizando um mecanismo de duas etapas (interação eletrostática e ligação irreversível de alta afinidade dos receptores da célula hospedeira). 2) o T3SS penetra na célula e facilitam a liberação de proteínas que induzem a absorção da CT na célula. 3) No interior da célula os CE se diferenciam em CRs, e esses corpos intracelulares são metabolicamente e reprodutivamente ativos. 4) Conforme as condições celulares, os CRs se replicam (4a) ou assumem um estado reversível de persistência (4b). 5) proteínas de inclusão são liberadas pelos CRs para inibir a defesa celular: por meio da indução do sequestro de nutrientes, inibindo a fusão lisossômica e as vias TLR2, NOD1 e STING. 6) posteriormente a divisão suficiente, os CRs se diferenciam em CE novamente e saem das células através de vias parecidas com a exocitose (7a) ou apoptose induzida (7b).

TLR=Receptor Toll-like, NOD=Domínio de oligomerização de ligação a nucleotídeos, STING=Estimulador de genes de interferon.

Fonte: MURRAY; MCKAY, 2021. Adaptado pela autora.

A virulência da CT está relacionada à sua antigenicidade e às peculiaridades da sua membrana celular, que permitem a sobrevivência no meio extracelular, a adesão, a entrada na célula hospedeira e a capacidade de replicação no meio intracelular. A integridade estrutural do CE é mantida através de uma rede de proteínas de membrana externa ligadas por dissulfeto.

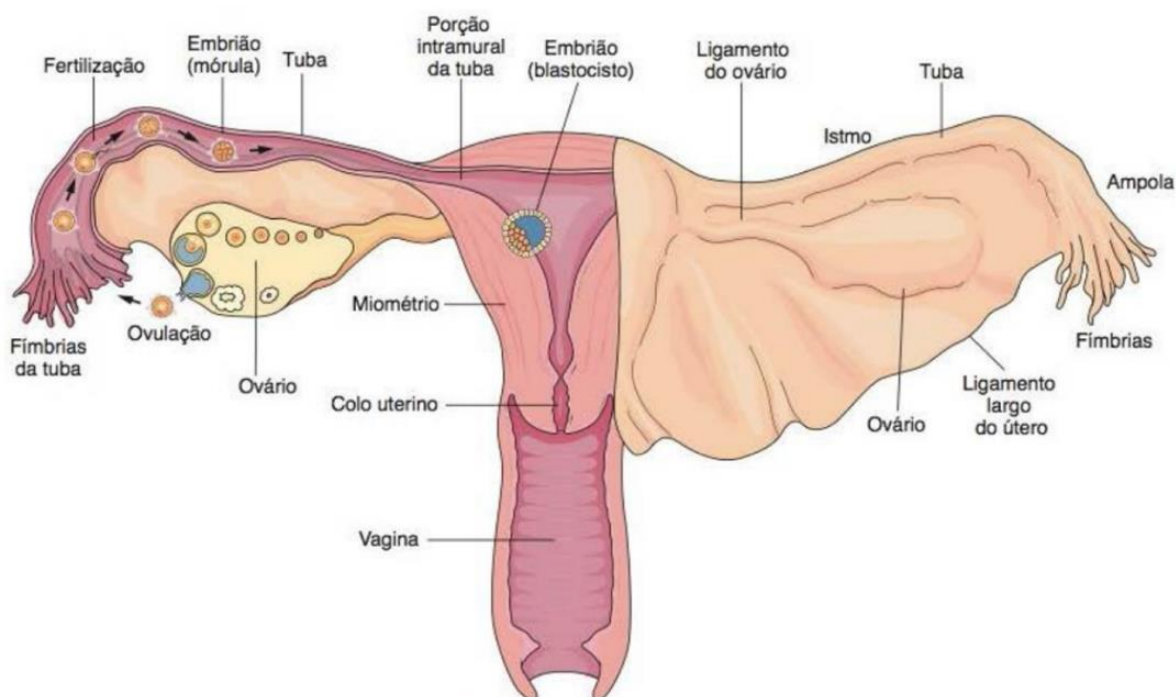
Dentro dessa rede de proteínas o CE está projetado em forma de agulha, identificadas como sistema de secreção tipo III (T3SS), que viabilizam a liberação do ligante de inclusão e possivelmente desempenham um papel de adesão e entrada celular. Após o contato com a célula hospedeira, o processo de ligação acontece em duas etapas. Primeiramente, ocorre uma interação eletrostática reversível e de baixa afinidade de proteínas de membrana do CE com o sulfato de heparan, que contém glicosaminoglicanos na membrana da célula hospedeira. Essa interação é seguida por uma ligação irreversível de alta afinidade dos receptores da célula hospedeira. Na ligação, ocorre a penetração do T3SS na membrana da célula hospedeira e libera a fosfoproteína de recrutamento de actina translocada, recrutando e remodelando a actina celular, dando início a rápida internalização da CE na inclusão. Essa inclusão é um vacúolo do tipo via endossomal precoce, responsável por formar um nicho intracelular para a replicação da CT, estabelecendo interações com a célula hospedeira que beneficiam sua sobrevivência (MURRAY; MCKAY, 2021).

A CT não tratada e a presença no trato genitor feminino pode levar ao desenvolvimento de uma infecção crônica, muitas vezes isso ocorre devido ao fato de que mais de 60% a 80% das pacientes infectadas permanecem assintomáticas facilitando a disseminação do patógeno. Reconhecida como uma das principais causas de infertilidade em mulheres, a CT afeta o útero, as tubas uterinas e os ovários, ocasionando a DIP. A partir disso, é de extrema importância a realização de um controle e profilaxia bem sucedida dessa infecção que, atualmente, é considerada um problema de saúde pública em todo o mundo (CHEN et al., 2021; MURRAY; MCKAY, 2021).

#### Fator tubário / DIP

O sistema reprodutor feminino é composto pelas tubas uterinas, ovários, útero e vagina, constituindo o trato genital superior. Esses órgãos são fundamentais para que a fecundação aconteça de maneira espontânea. As tubas uterinas ficam na pelve feminina e são condutos bilaterais entre o útero e os ovários, possuindo um comprimento de 11 a 12 centímetros e um diâmetro de lúmen menor que 1 milímetro. São compostas por três camadas: tecido muscular, mucoso e seroso; e anatomicamente são divididas em 4 partes: intramural, istmo, ampola e infundíbulo (figura 3) (HAN; SADIQ, 2019).

**Figura 3: sistema reprodutor feminino.**



Fonte: Junqueira, L. C. U. e Carneiro, J., 2017.

As tubas uterinas funcionam como canais de transporte para os gametas e são o local onde acontece a fertilização dos óvulos. No momento em que o óvulo é liberado pelo ovário, as fímbrias o capturam e a fecundação ocorre quando os espermatozoides alcançam a tuba, mais especificamente na parte da ampola. Na camada muscular da tuba há cílios longitudinais que se estendem para o lúmen e a serosa mais externa, as contrações dessa camada agem em conjunto com os movimentos dos cílios e dos fluidos secretores tubários para realizar o transporte do óvulo ou dos espermatozoides ao longo da tuba. Essas contrações costumam ser curtas, frequentes e leves, auxiliando e contribuindo na mistura do fluido tubário, na movimentação dos gametas e na admissão do embrião através da junção útero-tubária no ponto mais adequado hormonalmente durante o ciclo menstrual (HAN; SADIQ, 2019; CHUMDURI; TURCO, 2021).

No entanto, existem algumas condições que acometem a permeabilidade tubária levando a infertilidade feminina, tornando necessário o tratamento cirúrgico ou as TRAs. As alterações nas tubas estão presentes em até um terço dos casos de infertilidade e as possíveis causas de afetar negativamente a função e a estrutura tubária são: a ausência ou a malformação congênita, as infecções por CT, *Neisseria gonorrhoeae*, aderências de endometriose e tuberculose genital, causando a distorção tubária. Assim como, a ausência de tratamento dessas

infecções contribui para o desenvolvimento da DIP e a recorrência desta doença leva a aderências, tornando-se um risco maior de TFI. Além de que quanto maior o número de infecções anteriores, maior a gravidade dos danos às tubas uterinas (HAN; SADIQ, 2019).

A DIP é definida como uma inflamação do trato genital superior causada por uma infecção e em 85% dos casos essa infecção é desenvolvida por uma bactéria sexualmente transmissível, como a CT. Essa doença afeta o útero, as tubas uterinas e os ovários, sendo então uma infecção ascendente que se espalha a partir do trato genital inferior. Por se tratar de uma doença diretamente relacionada com as ISTs, o diagnóstico é principalmente clínico e deve haver suspeita em mulheres com dor abdominal ou pélvica inferior e sensibilidade no trato genital, além de que outras etiologias de dor devem ser consideradas e descartadas, como por exemplo a gravidez ectópica. Outros sintomas relevantes são o corrimento vaginal, dispareunia e sangramento vaginal anormal. Como fatores de risco estão incluídos: relações sexuais com diferentes parceiros, idade, história previa de DIP, implantação de dispositivo intrauterino e laqueadura tubária (JENNINGS; KRYWKO, 2022).

A infecção desenvolve danos inflamatórios que resultam em cicatrizes, aderências e obstrução das tubas uterinas, causando perda das células epiteliais ciliadas ao longo do revestimento da tuba e isso faz com que o transporte do óvulo e dos espermatozoides fique comprometido dificultando o encontro adequado dos gametas. Caso haja a fertilização, os danos inflamatórios também podem prejudicar o transporte do embrião para o interior da cavidade uterina, aumentando o risco de gravidez ectópica e infertilidade. O tratamento da DIP é realizado com antibióticos e as complicações de curto prazo incluem abscesso tubo-ovariano ou pélvico, já as complicações a longo prazo incluem gravidez ectópica, dor pélvica crônica e infertilidade. Sendo assim, diagnosticar e tratar as infecções precocemente podem prevenir essas complicações (JENNINGS; KRYWKO, 2022).



## REFERÊNCIAS

- ANNAN, John Jude Kweku et al. Experience with diagnostic laparoscopy in the evaluation of tubal factor infertility. **Open Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 10, n. 05, p. 688, 2020.
- AZAMBUJA, Ricardo et al. **Reprodução assistida: técnicas de laboratório**. 1 ed. Porto Alegre, RS: AGE, 2017.
- BRICEAG, I. et al. Fallopian tubes—literature review of anatomy and etiology in female infertility. **Journal of medicine and life**, v. 8, n. 2, p. 129, 2015.
- CAETANO, João Pedro Junqueira et al. **Medicina reprodutiva: SBRH**. São Paulo: Segmento Farma: SBRH, 2018.
- CARSON, Sandra Ann; KALLEN, Amanda N. Diagnosis and management of infertility: a review. **Jama**, v. 326, n. 1, p. 65-76, 2021.
- CHEN, Hongliang et al. Alterations of vaginal microbiota in women with infertility and Chlamydia trachomatis infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, p. 698840, 2021.
- CHUMDURI, Cindrilla; TURCO, Margherita Y. Organoids of the female reproductive tract. **Journal of molecular medicine**, v. 99, n. 4, p. 531-553, 2021.
- CLUVER, Catherine et al. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2017.
- CRISTAUDO, Antonio; GIULIANI, Massimo (Ed.). **Sexually transmitted infections: advances in understanding and management**. Springer Nature, 2020.
- DEN HEIJER, Casper DJ et al. 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**, v. 69, n. 9, p. 1517-1525, 2019.
- DUARTE FILHO, Oscar Barbosa et al. **Condutas Práticas em Infertilidade e Reprodução Assistida - MULHER**. Elsevier Brasil, 2017.
- GHIASI, Marzieh; KULKARNI, Madhavi Thombre; MISSMER, Stacey A. Is endometriosis more common and more severe than it was 30 years ago?. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 27, n. 2, p. 452-461, 2020.
- HAN, Joan; SADIQ, Nazia M. Anatomy, abdomen and pelvis, fallopian tube. 2019.
- HOENDERBOOM, Bernice M. et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. **Sexually transmitted infections**, v. 95, n. 4, p. 300-306, 2019.

- IKEMOTO, Yuko et al. Tubal Function Abnormalities with Tubal Patency in Unexplained Infertility. **Treatment Strategy for Unexplained Infertility and Recurrent Miscarriage**, p. 19-31, 2018.
- JENNINGS, Lindsey K.; KRYWKO, Diann M. Doença inflamatória pélvica. In: **StatPearls [Internet]** Publicação StatPearls, 2022.
- JUNQUEIRA, L. C. U.; CARNEIRO, J. Histologia Básica Texto e Atlas. Guanabara Koogan: 2017.
- KONINCKX, Philippe R. et al. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. **Fertility and sterility**, v. 111, n. 2, p. 327-340, 2019.
- KUOHUNG W, HORNSTEIN MD. Evaluation of female infertility. UpToDate. 2018. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-female-infertility#H4> [Acesso em 20 dez 2022].
- LA MARCA, Antonio; MASTELLARI, Elisa. Infertility: Epidemiology and etiology. **Female Reproductive Dysfunction**, p. 211-233, 2020.
- LIN, Wu-Chou et al. Increased risk of endometriosis in patients with lower genital tract infection: a nationwide cohort study. **Medicine**, v. 95, n. 10, 2016.
- MA, Caifeng et al. Rapid and accurate diagnosis of Chlamydia trachomatis in the urogenital tract by a dual-gene multiplex qPCR method. **Journal of Medical Microbiology**, v. 68, n. 12, p. 1732-1739, 2019.
- MARGARIDO, Paulo Francisco Ramos et al. Infertilidade por fator uterino. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**. 2013.
- MURRAY, Sam M.; MCKAY, Paul F. Chlamydia trachomatis: Cell biology, immunology and vaccination. **Vaccine**, v. 39, n. 22, p. 2965-2975, 2021.
- PANELLI, Danielle M.; PHILLIPS, Catherine H.; BRADY, Paula C. Incidence, diagnosis and management of tubal and nontubal ectopic pregnancies: a review. **Fertility Research and Practice**, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2015.
- PASSOS, Eduardo Pandolfi et al. **Rotinas em ginecologia**. Artmed Editora, 2017.
- PASSOS, Laura Gazal et al. The correlation between Chlamydia trachomatis and female infertility: a systematic review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics**, 2022.
- PHILLIPS, Jennan A. Chlamydia infections. **Workplace health & safety**, v. 67, n. 7, p. 375-376, 2019.
- POSTON, Taylor B.; GOTTLIEB, Sami L.; DARVILLE, Toni. Status of vaccine research and development of vaccines for Chlamydia trachomatis infection. **Vaccine**, v. 37, n. 50, p. 7289-7294, 2019.

SAHA, Sarama et al. Application of stem cell therapy for infertility. **Cells**, v. 10, n. 7, p. 1613, 2021.

SCHANKATH, Adrian C. et al. Hysterosalpingography in the workup of female infertility: indications, technique and diagnostic findings. **Insights into imaging**, v. 3, p. 475-483, 2012.

TAMRAKAR, Suman Raj; BASTAKOTI, Rashmi. Determinants of infertility in couples. **Journal of Nepal Health Research Council**, v. 17, n. 1, p. 85-89, 2019.

VANDER BORGHT, Mélodie; WYNS, Christine. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical biochemistry**, v. 62, p. 2-10, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health sector strategy on sexually transmitted infections 2016-2021: toward ending STIs**. World Health Organization, 2016.

YUE, Kenneth Ma Kin; TRIGAS, Rosa; EDI-OSAGIE, Edmond. Female Reproductive Pathology: Peritoneal, Uterine, and Fallopian Tube Pathologies. **Clinical Reproductive Science**, p. 147, 2018.

ZONDERVAN, Krina T. et al. Endometriosis (Primer). **Nature Reviews: Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 9, 2018.