




**IMPACTO IMUNOPATOGÊNICO DA INFECÇÃO POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS E NEISSERIA GONORRHOEAE NA FERTILIDADE FEMININA E PERSPECTIVAS VACINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

**IMMUNOPATHOGENIC IMPACT OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS AND NEISSERIA GONORRHOEAE INFECTION ON FEMALE FERTILITY AND VACCINE PERSPECTIVES: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW**

**IMPACTO INMUNOPATÓGENO DE LA INFECCIÓN POR CHLAMYDIA TRACHOMATIS Y NEISSERIA GONORRHOEAE EN LA FERTILIDAD FEMENINA Y PERSPECTIVAS DE VACUNACIÓN: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

 <https://doi.org/10.56238/levv17n59-025>

**Data de submissão:** 10/03/2026

**Data de publicação:** 10/04/2026

**Janiffer Kathleen Bonfim Fernandes**

Médica na Universidade Adventista del Plata, na Argentina. Revalidada pela Universidade Federal do Paraná UFPR e atual Residente na Santa Casa de Misericórdia de Franca - Franca/SP  
E-mail: janifferbonfim@gmail.com

**Maria Theresa Caetano Franco**

Graduanda de Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
E-mail: mt.caetanof@gmail.com

**Tamara Melo Soares Maia**

Graduanda de Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
E-mail: tamaramaiacontato@gmail.com  
Lattes: <https://lattes.cnpq.br/4621357593647095>

**Kailane Andrade dos Santos Salvi**

Graduanda de Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
E-mail: andradeka015@gmail.com

**Wanderson Roberto Mendonça Pereira**

Graduando de Medicina  
Instituição: Universidade de Franca (UNIFRAN)  
E-mail: wanderson.pereira@sou.unifeb.edu.br

## RESUMO

**Objetivo:** Buscar avaliar os principais mecanismos imunopatogênicos associados à infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG), bem como demonstrar as repercussões clínicas dessas infecções na fertilidade feminina e as perspectivas futuras de controle por meio de vacinas. **Metodologia:** É uma revisão sistemática focada em entender os danos estruturais e a evasão imunológica causados por esses patógenos no trato reprodutor, além de avaliar a relação da doença inflamatória pélvica (DIP) com o prognóstico reprodutivo das pacientes. A pesquisa foi guiada pela pergunta: “Qual o impacto imunopatogênico da infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* na fertilidade feminina e quais as perspectivas de prevenção vacinal disponíveis?”. Para encontrar respostas, foram realizadas buscas na base de dados PubMed usando quatro descritores combinados com o termo booleano “AND”. Isso resultou em 284 artigos. Sendo selecionados 45 artigos para análise e utilizados 17 artigos para compor a coletânea. **Resultados:** A infecção por CT e NG é uma condição complexa e predominantemente assintomática, que impacta profundamente a saúde reprodutiva. A ascensão dessas bactérias ao trato genital superior desencadeia a DIP, resultando em transição epitélio-mesenquimal, danos tubários irreversíveis e infertilidade. O controle dessas infecções enfrenta enormes desafios devido aos sofisticados mecanismos de evasão imune de ambos os patógenos, como a inibição da ativação de neutrófilos, modulação da resposta de interferon tipo I e indução de exaustão de células T, o que impede a formação de memória imunológica duradoura. Ferramentas de rastreamento genético (NAAT) e sorológico têm contribuído para a detecção, embora a alta taxa de reinfecção limite sua eficácia isolada a longo prazo. **Conclusão:** Diante disso, é imprescindível investir no desenvolvimento de novas tecnologias preventivas. Plataformas de vacinas focadas em imunidade de mucosa, utilizando nanodiscos e adjuvantes indutores de resposta Th1, vêm demonstrando potencial promissor. É fundamental o fomento de políticas públicas voltadas para o diagnóstico precoce e a viabilização de imunizantes combinados para mitigar a carga global de infertilidade.

**Palavras-chave:** *Chlamydia trachomatis*. *Neisseria gonorrhoeae*. Infertilidade Feminina. Doença Inflamatória Pélvica. Vacinas.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the main immunopathogenic mechanisms associated with *Chlamydia trachomatis* (CT) and *Neisseria gonorrhoeae* (NG) infection, as well as to demonstrate the clinical repercussions of these infections on female fertility and future perspectives for control through vaccines. **Methodology:** This is a systematic review focused on understanding the structural damage and immune evasion caused by these pathogens in the reproductive tract, in addition to evaluating the relationship between pelvic inflammatory disease (PID) and the reproductive prognosis of patients. The research was guided by the question: "What is the immunopathogenic impact of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infection on female fertility and what are the available vaccine prevention perspectives?". To find answers, searches were conducted in the PubMed database using four descriptors combined with the Boolean term "AND". This resulted in 284 articles. 45 articles were selected for analysis and 17 articles were used to compose the collection. **Results:** CT and NG infection is a complex and predominantly asymptomatic condition that profoundly impacts reproductive health. The ascent of these bacteria to the upper genital tract triggers PID, resulting in epithelial-mesenchymal transition, irreversible tubal damage, and infertility. Controlling these infections faces enormous challenges due to the sophisticated immune evasion mechanisms of both pathogens, such as inhibition

of neutrophil activation, modulation of type I interferon response, and induction of T cell exhaustion, which prevents the formation of lasting immunological memory. Genetic (NAAT) and serological screening tools have contributed to detection, although the high reinfection rate limits their long-term isolated effectiveness. Conclusion: Therefore, it is essential to invest in the development of new preventive technologies. Vaccine platforms focused on mucosal immunity, using nanodiscs and Th1 response-inducing adjuvants, have shown promising potential. It is essential to promote public policies aimed at early diagnosis and the availability of combined vaccines to mitigate the global burden of infertility.

**Keywords:** *Chlamydia trachomatis*. *Neisseria gonorrhoeae*. Female Infertility. Pelvic Inflammatory Disease. Vaccines.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los principales mecanismos inmunopatogénicos asociados a la infección por *Chlamydia trachomatis* (CT) y *Neisseria gonorrhoeae* (NG), así como demostrar las repercusiones clínicas de estas infecciones en la fertilidad femenina y las perspectivas futuras para su control mediante vacunas. **Metodología:** Se trata de una revisión sistemática centrada en comprender el daño estructural y la evasión inmunitaria causados por estos patógenos en el tracto reproductivo, además de evaluar la relación entre la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) y el pronóstico reproductivo de las pacientes. La investigación se guió por la pregunta: "¿Cuál es el impacto inmunopatogénico de la infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* en la fertilidad femenina y cuáles son las perspectivas de prevención mediante vacunas disponibles?". Para encontrar respuestas, se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed utilizando cuatro descriptores combinados con el operador booleano "AND". Esto dio como resultado 284 artículos. Se seleccionaron 45 artículos para el análisis y 17 se utilizaron para conformar la colección. **Resultados:** La infección por *Chlamydia trachomatis* (CT) y *Neisseria gonorrhoeae* (NG) es una afección compleja y predominantemente asintomática que impacta profundamente la salud reproductiva. El ascenso de estas bacterias al tracto genital superior desencadena la enfermedad inflamatoria pélvica (EIP), lo que resulta en una transición epitelio-mesenquimal, daño tubárico irreversible e infertilidad. El control de estas infecciones presenta enormes desafíos debido a los sofisticados mecanismos de evasión inmunitaria de ambos patógenos, como la inhibición de la activación de neutrófilos, la modulación de la respuesta de interferón tipo I y la inducción del agotamiento de las células T, lo que impide la formación de una memoria inmunológica duradera. Las herramientas de cribado genético (NAAT) y serológico han contribuido a la detección, aunque la alta tasa de reinfección limita su eficacia aislada a largo plazo. **Conclusión:** Por lo tanto, es esencial invertir en el desarrollo de nuevas tecnologías preventivas. Las plataformas de vacunas centradas en la inmunidad de las mucosas, que utilizan nanodiscos y adyuvantes inductores de la respuesta Th1, han mostrado un potencial prometedor. Es fundamental promover políticas públicas dirigidas al diagnóstico precoz y a la disponibilidad de vacunas combinadas para mitigar la carga global de infertilidad.

**Palabras clave:** *Chlamydia trachomatis*. *Neisseria gonorrhoeae*. Infertilidad Femenina. Enfermedad Inflamatoria Pélvica. Vacunas.

## 1 INTRODUÇÃO

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) bacterianas, especialmente aquelas causadas por *Chlamydia trachomatis* (CT) e *Neisseria gonorrhoeae* (NG), representam um dos maiores desafios de saúde pública global, sendo causas primárias de morbidade reprodutiva. A infecção urogenital por clamídia é a IST bacteriana mais prevalente no mundo, caracterizando-se por uma apresentação clínica predominantemente silenciosa. A ausência de sintomas imediatos em grande parte dos indivíduos infectados favorece a persistência do patógeno e a sua ascensão contínua do endocérvice para o trato reprodutor superior (DARVILLE, 2021) (POSTON, 2024).

Uma vez no trato superior, a presença crônica da bactéria desencadeia a Doença Inflamatória Pélvica (DIP). A resposta imunológica local e a interação patógeno-hospedeiro levam a um estado inflamatório crônico que resulta em fibrose, oclusão das trompas de Falópio e consequente Infertilidade por Fator Tubário (IFT), além de elevar drasticamente os riscos de gravidez ectópica e dor pélvica crônica. Mesmo infecções subclínicas podem causar cicatrizes irreversíveis. Suspeitas diagnósticas tardias implicam inevitavelmente em piores prognósticos e na necessidade de intervenções reprodutivas complexas e onerosas (HORNER; ANYALECHI; GEISLER, 2021).

As causas subjacentes dessa falha no controle imunológico são complexas e multifatoriais, associadas a táticas altamente evoluídas de evasão imune desenvolvidas por esses patógenos. A *C. trachomatis* e a *N. gonorrhoeae* são capazes de manipular a resposta inata, neutralizando neutrófilos e subvertendo vias de morte celular, ao mesmo tempo em que induzem tolerância imunológica e exaustão de linfócitos T no longo prazo. O uso crônico de antibióticos e as campanhas de rastreio, embora vitais, demonstraram-se insuficientes para conter a curva ascendente de infecções, tornando o desenvolvimento de uma vacina de mucosa eficaz uma urgência global (YOUNT; DARVILLE, 2024).

Esse artigo de revisão sistemática tem como objetivo compilar e avaliar as evidências científicas existentes sobre os mecanismos patogênicos, a importância do diagnóstico precoce e o impacto dessas infecções bacterianas na fertilidade, além de explorar as perspectivas futuras de imunização. A intenção é proporcionar uma visão abrangente e atualizada, que não apenas sintetize o conhecimento biológico e clínico atual sobre a condição, mas também identifique os promissores caminhos para a erradicação epidemiológica.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática que busca compreender os aspectos imunopatogênicos, as repercussões clínicas e as estratégias de controle vacinal disponíveis para infecções por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*, com o objetivo de mitigar a infertilidade feminina. Para o desenvolvimento dessa pesquisa, foi elaborada uma questão norteadora por meio da estratégia PVO (população, variável e objetivo): “Qual o impacto imunopatogênico da infecção por *Chlamydia*

*trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* na fertilidade feminina e quais as perspectivas de prevenção vacinal disponíveis?”.

As buscas foram realizadas por meio de pesquisas na base de dados PubMed Central (PMC). Foram utilizados quatro descritores em combinação com o termo booleano “AND”: *Chlamydia trachomatis*, *Infertility*, *Pathogenesis*, *Vaccines*. A estratégia de busca utilizada foi: (((*Chlamydia trachomatis*) AND (*Infertility*)) AND (*Pathogenesis*)) AND (*Vaccines*). Desta busca foram encontrados 284 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês, português e espanhol; publicados no período de 2021 a 2024, e que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, sendo estudos disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após a associação dos descritores utilizados nas bases pesquisadas, foi encontrado um total de 284 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e leitura flutuante, foram selecionados 45 artigos na base de dados, sendo analisados em profundidade e utilizados um total de 17 estudos focados na biologia molecular, patogênese estrutural e ensaios imunológicos para compor a atual coletânea.

### 3 DISCUSSÃO

A infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT) é reconhecida mundialmente como a infecção bacteriana sexualmente transmissível mais prevalente, representando um desafio crítico para a saúde pública e reprodutiva (POSTON, 2024). A epidemiologia da CT é marcada por uma vasta carga de casos assintomáticos, o que facilita a persistência da transmissão e dificulta o controle epidemiológico eficaz (PILLAY et al., 2021). Estima-se que a maioria dos indivíduos infectados não apresente sintomas clínicos imediatos, resultando em um reservatório persistente que sustenta a disseminação da bactéria em populações sexualmente ativas (POSTON, 2024).

No trato genital feminino, a prevalência e o impacto da CT são particularmente severos devido à sua natureza ascendente. A bactéria pode migrar do colo do útero para o trato reprodutor superior, desencadeando a Doença Inflamatória Pélvica (DIP), que é o principal precursor de sequelas reprodutivas graves (TJAHYADI et al., 2022). O impacto na fertilidade feminina é direto e cumulativo: a infecção crônica promove um microambiente inflamatório que leva à transição epitélio-mesenquimal e à fibrose das trompas de Falópio (CAVEN; CARABEO, 2023). Este processo fibrótico resulta na Infertilidade por Fator Tubário (IFT) e eleva significativamente o risco de gravidez ectópica (SMOLARCZYK et al., 2021). Segundo a literatura analisada, "os ensaios sorológicos podem ser usados para determinar a proporção de mulheres com e sem TFI que tiveram infecção prévia por CT e

para gerar estimativas de infertilidade atribuível à clamídia" (HORNER; ANYALECHI; GEISLER, 2021).

Quanto à fertilidade masculina, a CT exerce um papel deletério frequentemente subestimado em comparação ao fenótipo feminino. A infecção no homem pode levar à uretrite, epididimite e orquite, comprometendo diretamente a qualidade do sêmen (HENKEL, 2021). O impacto estende-se ao nível molecular, onde a presença da bactéria e a resposta inflamatória adjacente podem causar danos ao DNA espermático, redução da motilidade e alterações na morfologia dos espermatozoides (IZADI et al., 2022). Estudos indicam que a CT pode aderir à cabeça do espermatozoide, funcionando como um vetor de transmissão para a parceira e afetando a capacidade de fertilização (HENKEL, 2021).

A persistência da CT em ambos os sexos é agravada por mecanismos de evasão imunológica, onde a bactéria sobrevive dentro de vacúolos intracelulares, manipulando o metabolismo do hospedeiro para evitar a detecção (DARVILLE, 2021). Essa sobrevivência crônica mantém um estado inflamatório de baixo grau que é "suficiente para suprimir a proliferação e regular positivamente os genes ligados à exaustão de células T" (DARVILLE, 2021). Portanto, a prevalência epidemiológica da clamídia não se traduz apenas em números de infecções agudas, mas em uma carga global de infertilidade que demanda estratégias urgentes de rastreamento e o desenvolvimento de vacinas eficazes (YOUNT; DARVILLE, 2024).

O rastreamento e o manejo clínico da *Chlamydia trachomatis* (CT) e da *Neisseria gonorrhoeae* (NG) constituem pilares fundamentais para a mitigação de danos reprodutivos irreversíveis, dada a natureza predominantemente silenciosa dessas patologias. Como a maioria das mulheres infectadas permanece assintomática, a detecção precoce depende exclusivamente de protocolos de triagem bem estruturados, especialmente na atenção primária e durante o pré-natal (PILLAY et al., 2021).

A necessidade de triagem em pacientes assintomáticas é justificada pelo risco elevado de progressão para o trato genital superior. Sem intervenção, a infecção persistente pode evoluir para a Doença Inflamatória Pélvica (DIP), mesmo na ausência de sintomas clínicos evidentes (DARVILLE, 2021). Estudos indicam que o rastreamento oportunista em clínicas de saúde primária é eficaz para identificar casos que, de outra forma, passariam despercebidos, reduzindo a incidência de sequelas a longo prazo (PILLAY et al., 2021). Conforme destacado na literatura, "o rastreio e tratamento não conseguiram controlar esta epidemia e demonstraram a necessidade de uma vacina eficaz para prevenir transmissão e doença" (POSTON, 2024).

No contexto da gestação, o manejo clínico assume uma urgência ainda maior devido aos riscos perinatais. A triagem rotineira durante o pré-natal é essencial para prevenir complicações como a ruptura prematura de membranas, parto prematuro e baixo peso ao nascer (TJAHYADI et al., 2022). Além disso, o tratamento adequado da gestante é a única forma de evitar a transmissão vertical durante o parto, que pode resultar em conjuntivite neonatal e pneumonia no recém-nascido (SMOLARCZYK

et al., 2021). A persistência da infecção durante a gravidez é comum; dados mostram que "a infecção por CT não desapareceu em nenhum dos 11 casos durante a gravidez ou após o parto" em estudos de acompanhamento sem tratamento (KLASNER et al., 2024).

O manejo atual baseia-se na utilização de Testes de Amplificação de Ácido Nucleico (NAAT), que oferecem alta sensibilidade e especificidade, permitindo o uso de amostras não invasivas, como a urina ou swabs vaginais coletados pela própria paciente (PILLAY et al., 2021; TJAHYADI et al., 2022). Entretanto, a complexidade do manejo reside na alta taxa de reinfecção, o que exige não apenas o tratamento da paciente, mas também o rastreamento e tratamento simultâneo de todos os parceiros sexuais para interromper o ciclo de transmissão (TJAHYADI et al., 2022).

O papel da microbiota vaginal e do microambiente local é determinante na história natural da infecção por *Chlamydia trachomatis* (CT), atuando como um mediador crítico entre a eliminação espontânea do patógeno ou a sua persistência crônica (KLASNER et al., 2024). A homeostase do trato reprodutor feminino é mantida predominantemente por espécies de *Lactobacillus*, que criam uma barreira bioquímica e imunológica contra a colonização e ascensão de patógenos bacterianos (GARGIULO ISACCO et al., 2023).

A microbiota dominada por *Lactobacillus* (especialmente *L. crispatus*) contribui para a eliminação bacteriana através da produção de ácido láctico, que mantém o pH vaginal baixo (inferior a 4,5). Este ambiente ácido é hostil à CT e pode inibir a sua capacidade de infectar as células epiteliais (KLASNER et al., 2024). Além disso, esses microrganismos comensais produzem bacteriocinas e peróxido de hidrogênio, que possuem propriedades antimicrobianas diretas, além de competirem por nutrientes essenciais e locais de adesão no epitélio (VITALE et al., 2022).

Por outro lado, a disbiose vaginal, caracterizada pela redução de *Lactobacillus* e pelo aumento da diversidade anaeróbica (vaginose bacteriana), favorece a persistência da infecção. Nestas condições, o aumento do pH e a produção de enzimas como as sialidases degradam a camada de muco protetora, expondo os receptores celulares à CT (GARGIULO ISACCO et al., 2023). A literatura indica que a microbiota não saudável altera o perfil de citocinas locais, exacerbando a inflamação e "contribuindo para um ambiente que pode facilitar a persistência da clamídia através da modulação da resposta imune do hospedeiro" (KLASNER et al., 2024).

Outro fator crucial no microambiente é a disponibilidade de triptofano. A resposta imune do hospedeiro, mediada pelo Interferon-gama (IFN gamma), induz a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) para esgotar o triptofano intracelular, na tentativa de "matar" a bactéria por inanição (YOUNT; DARVILLE, 2024). No entanto, em ambientes de disbiose, microrganismos associados à vaginose bacteriana podem fornecer precursores de triptofano, permitindo que a clamídia entre em um estado de persistência metabólica ativa, mas não replicativa, escapando da eliminação (KLASNER et al., 2024). Assim, o equilíbrio da microbiota vaginal não é apenas um marcador de saúde, mas um

determinante biológico da susceptibilidade e do desfecho clínico das infecções por CT (VITALE et al., 2022).

A patogênese da *Chlamydia trachomatis* (CT) é um processo multifatorial que transcende a simples infecção epitelial, envolvendo uma complexa cascata de sinalização celular que culmina em danos teciduais crônicos e potencial transformação oncogênica. Com base nos artigos analisados, os mecanismos de fibrose e a relação com o câncer cervical são detalhados a seguir:

A fibrose não é apenas uma cicatriz passiva, mas o resultado de uma reprogramação ativa das células hospedeiras. A CT induz a Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT), um processo em que as células epiteliais perdem sua polaridade e adesão, adquirindo características de miofibroblastos (CAVEN; CARABEO, 2023).

Sinalização Celular: A infecção ativa vias como a de Wnt/ $\beta$ -catenina e TGF- $\beta$ , que são reguladores mestres da fibrose. As células infectadas secretam citocinas pró-fibróticas que agem de forma parácrina, afetando células vizinhas não infectadas e perpetuando a deposição de matriz extracelular (CAVEN; CARABEO, 2023).

Dano Tubário: Nas trompas de Falópio, essa fibrose leva à oclusão e perda da função ciliar. A resposta inflamatória crônica, mediada por células T e a produção persistente de interferon-gama, tenta eliminar a bactéria, mas acaba por exacerbar o dano tecidual (DARVILLE, 2021).

Persistência Metabólica: Quando o sistema imune tenta "morrer" a bactéria por inanição de triptofano, a CT pode entrar em um estado de persistência. Nesse estado, ela continua a liberar antígenos que mantêm o estímulo inflamatório e fibrótico ativo por períodos prolongados (YOUNT; DARVILLE, 2024).

A CT é considerada um co-fator biológico essencial na carcinogênese cervical mediada pelo Papilomavírus Humano (HPV). A relação entre CT e câncer não é direta, mas sim facilitadora (GARGIULO ISACCO et al., 2023).

Alteração do Microambiente: A infecção por clamídia causa micro-abrasões no epitélio cervical e altera a microbiota vaginal, reduzindo a população de *Lactobacillus*. Isso resulta em um aumento do pH e na degradação da barreira de muco, facilitando a entrada e a persistência de tipos oncogênicos de HPV (GARGIULO ISACCO et al., 2023).

Instabilidade Genômica: A CT induz danos ao DNA da célula hospedeira e inibe os mecanismos de reparo celular. De acordo com a literatura, "a infecção por CT pode levar à fragmentação do centrossomo e defeitos na segregação cromossômica, promovendo um fenótipo de instabilidade genômica que favorece a integração do DNA do HPV ao genoma do hospedeiro" (GARGIULO ISACCO et al., 2023).

Evasão Imune e Inflamação: A inflamação crônica induzida pela CT gera espécies reativas de oxigênio (EROs) que podem causar mutações somáticas adicionais. Além disso, a bactéria manipula a

resposta imune local para criar um ambiente de tolerância que impede a depuração tanto da clamídia quanto do HPV (DARVILLE, 2021; GARGIULO ISACCO et al., 2023).

Em suma, a CT atua como um "preparador" do terreno celular e tecidual. Através da indução de fibrose, ela destrói a arquitetura reprodutiva, enquanto através da modulação inflamatória e genômica, ela cria as condições ideais para que o HPV progrida de uma infecção transitória para uma lesão pré-neoplásica ou maligna (GARGIULO ISACCO et al., 2023; CAVEN; CARABEO, 2023).

O desenvolvimento de vacinas contra a *Chlamydia trachomatis* (CT) e a *Neisseria gonorrhoeae* (NG) representa a fronteira definitiva e mais promissora para o controle da epidemia global de infecções bacterianas sexualmente transmissíveis (YOUNT; DARVILLE, 2024). Apesar de décadas de disponibilidade de antibióticos e programas de rastreamento de saúde pública, a prevalência dessas infecções continua a crescer, impulsionada pela transmissão primariamente assintomática e por complexas estratégias de evasão imunológica do hospedeiro (POSTON, 2024). Diante deste cenário epidemiológico desafiador, o consenso científico é claro ao afirmar que "o rastreio e tratamento não conseguiram controlar esta epidemia e demonstraram a necessidade de uma vacina eficaz para prevenir transmissão e doença" (POSTON, 2024).

O desafio central na formulação de uma vacina clamidial reside na necessidade imperativa de gerar uma imunidade de mucosa robusta e duradoura, sem desencadear as respostas inflamatórias patológicas mediadas por neutrófilos que causam danos e fibrose tecidual (YOUNT; DARVILLE, 2024). A literatura imunológica destaca que "a proteção mediada por anticorpos contra clamídia é mediada principalmente por opsonofagocitose aumentada e degradação de EBs clamidiais que requerem IFN- $\gamma$  produzido principalmente por células CD4 Th1 específicas de *C. trachomatis*" (DARVILLE, 2021). Historicamente, o uso exclusivo de vias de imunização sistêmica tem se mostrado ineficaz na prevenção local, pois estudos in vivo comprovam que "a imunização sistêmica falhou em proteger e não induziu células T de memória residentes uterinas, como observado com as vias mucosas" (DARVILLE, 2021).

Por conseguinte, as plataformas vacinais modernas estão estritamente focadas em sistemas de entrega direcionados às mucosas e no uso de adjuvantes inovadores para contornar a evasão bacteriana (YOUNT; DARVILLE, 2024). É absolutamente crítico evitar a indução de tolerância imunológica no trato reprodutor, e "assim, adjuvantes e vias de imunização que evitem a indução de Tregs específicos de *C. trachomatis* serão necessários para prevenir o risco de infecção e doença aumentadas em mulheres vacinadas que se tornam sexualmente expostas" (DARVILLE, 2021).

Um marco biotecnológico e clínico significativo neste campo foi a conclusão da primeira fase de testes em humanos, onde "o primeiro ensaio de vacina de fase 1 em humanos contra *C. trachomatis* usando peptômeros de proteína de membrana externa principal recombinantes combinados com um lipossomo catiônico e um imunomodulador administrado sistemicamente e reforçado mucosamente

foi seguro e resultou em respostas Th1 e anticorpos robustas em receptores" (DARVILLE, 2021). Adicionalmente, mecanismos avançados de entrega de antígenos, englobando a nanotecnologia e formulações lipídicas, têm demonstrado imenso potencial de imunogenicidade em modelos pré-clínicos (POSTON, 2024). Como prova de conceito da eficácia biotecnológica, "a inoculação uterina com *C. trachomatis* morta em nanopartículas de troca de carga acopladas a um agonista do receptor Toll-like 7/8 resultou na indução de uma proteção sustentada", promovendo uma resposta de células T-helper 1 específica e de longa duração (DARVILLE, 2021).

Além disso, a elucidação profunda das vias patogênicas e de subversão imunológica compartilhadas entre a CT e a NG abriu caminho para o planejamento logístico e biológico de imunizantes polivalentes (YOUNT; DARVILLE, 2024). Segundo a revisão da fisiopatologia, "semelhanças nos mecanismos imunológicos de proteção do hospedeiro para *N. gonorrhoeae* e *C. trachomatis* inspiram otimismo quanto às perspectivas de uma vacina combinada para auxiliar na prevenção de DIP e infertilidade por fator tubário em mulheres" (DARVILLE, 2021). No contexto específico da prevenção do gonococo, foi evidenciado que "a administração mucosa de vesículas da membrana externa de *N. gonorrhoeae* em camundongos combinada com a citocina promotora de Th1, IL-12, impulsiona a proteção" imunológica adaptativa (DARVILLE, 2021). Em conclusão, este conceito de utilização de Vesículas de Membrana Externa (OMVs), aliado às recentes inovações em plataformas de mRNA e DNA, está sendo intensamente investigado como a solução de dupla ação para controlar e erradicar as sequelas destas infecções na saúde pública global (POSTON, 2024; YOUNT; DARVILLE, 2024)

## 4 RESULTADOS

Quadro 1

Autor(es) e Ano	Foco Temático	Principais Colaborações / Descobertas para a Revisão
CAVEN; CARABEO, 2023	Patogênese e Fibrose	Detalharam os mecanismos de fibrose, mostrando como a <i>C. trachomatis</i> induz a Transição Epitélio-Mesenquimal (EMT) e a secreção de citocinas pró-fibróticas.
DARVILLE, 2021	Evasão Imune e DIP	Descreveu extensamente os mecanismos de subversão imune da clamídia e do gonococo, incluindo inibição de neutrófilos, manipulação do IFN tipo I e exaustão de células T.
GARGIULO ISACCO et al., 2023	Microbiota e Câncer Cervical	Evidenciaram a clamídia como co-fator essencial na carcinogênese do HPV, alterando o pH vaginal e causando instabilidade genômica no hospedeiro.

Autor(es) e Ano	Foco Temático	Principais Colaborações / Descobertas para a Revisão
HENKEL, 2021	Fertilidade Masculina	Mapeou o impacto deletério da clamídia na qualidade do sêmen, incluindo danos ao DNA espermático, redução de motilidade e alterações morfológicas.
HORNER; ANYALECHI; GEISLER, 2021	Epidemiologia e Sorologia	Demonstraram a utilidade dos ensaios sorológicos para estimar a proporção de mulheres com infertilidade por fator tubário atribuível a infecções prévias por clamídia.
IZADI et al., 2022	Novas Terapias (Masculina)	Apresentaram o uso inovador de terapia com exossomos derivados de células-tronco mesenquimais para reverter a infertilidade masculina causada por clamídia.
KLASNER et al., 2024	Microambiente e Clearance	Analisaram a relação da microbiota dominada por <i>Lactobacillus</i> na eliminação da clamídia e como a disbiose favorece a sobrevivência da bactéria via fornecimento de triptofano.
PILLAY et al., 2021	Rastreamento na Atenção Primária	Comprovaram a eficácia do rastreamento oportunista de clamídia e gonorreia em pacientes assintomáticas para prevenir a progressão para a DIP.
POSTON, 2024	Avanços em Vacinas	Destacou a falha do modelo atual de "rastreamento e tratamento" para conter a epidemia, reforçando a urgência de plataformas vacinais usando nanotecnologia e mRNA.
SMOLARCZYK et al., 2021	Impacto na Gestação e Fertilidade	Documentaram o aumento do risco de gravidez ectópica e detalharam as complicações obstétricas (parto prematuro e baixo peso) decorrentes de ISTs bacterianas.
TJAHYADI et al., 2022	Epidemiologia e Diagnóstico	Revisaram a necessidade crítica de triagem no pré-natal usando testes NAAT e a importância de tratar simultaneamente os parceiros para evitar reinfeção.
TURMAN; DARVILLE; O'CONNELL, 2023	Virulência por Plasmídeo	Exploraram a biologia molecular do plasmídeo da clamídia (genes <i>pgp3</i> , <i>pgp4</i> e <i>pgp5</i> ) e seu papel central na indução de inflamação destrutiva independente da carga bacteriana.
VITALE et al., 2022	Microbioma e Fertilidade	Reafirmaram a importância das bacteriocinas e do peróxido de hidrogênio produzidos pelos <i>Lactobacillus</i> como barreira bioquímica contra patógenos no trato reprodutor.
YOUNT; DARVILLE, 2024	Imunidade de Mucosa e Vacinas	Sintetizaram a necessidade de vacinas que gerem forte imunidade celular (Th1) na mucosa sem induzir respostas inflamatórias severas mediadas por neutrófilos.

Autor(es) e Ano	Foco Temático	Principais Colaborações / Descobertas para a Revisão
ZOHRABI et al., 2022	Novas Terapias (Feminina)	Exploraram o potencial da medicina regenerativa (exossomos de células-tronco) como tratamento emergente para restaurar tecidos danificados na infertilidade feminina bacteriana.

Fonte: De autoria do próprio autor.

## 5 CONCLUSÃO

A infecção do trato reprodutor por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* consolida-se como um grave desafio global, culminando frequentemente em Doença Inflamatória Pélvica (DIP) e infertilidade por fator tubário devido a danos inflamatórios irreversíveis (DARVILLE, 2021). A patogênese frequentemente silenciosa destas bactérias é sustentada por mecanismos de evasão imunológica altamente orquestrados, que incluem a subversão da atividade neutrofílica, a manipulação patogênica das respostas de interferon (IFN) tipo I e a indução de exaustão de células T (DARVILLE, 2021). Esses complexos processos imunopatogênicos, somados à virulência mediada por componentes genéticos como o plasmídeo clamidial, impedem a formação de uma memória imunológica adaptativa de longo prazo após a infecção natural, facilitando ciclos de reinfecção (TURMAN; DARVILLE; O'CONNELL, 2023).

A dependência contínua e exclusiva de métodos de rastreamento oportunista e terapias antimicrobianas demonstrou ser epidemiologicamente insuficiente para frear o avanço das infecções e proteger as pacientes contra sequelas reprodutivas (POSTON, 2024). Por conseguinte, o desenvolvimento de vacinas profiláticas focadas na indução de forte imunidade de mucosa surge como a intervenção de saúde pública mais urgente e promissora (YOUNT; DARVILLE, 2024). O sucesso definitivo dessas inovações biotecnológicas dependerá da aplicação de plataformas com vesículas de membrana externa (OMVs), nanodiscos e adjuvantes direcionados, os quais devem estimular vigorosas respostas celulares mediadas por Th1 e neutralizar antígenos sem induzir células T reguladoras tolerogênicas (Tregs) no microambiente do trato reprodutor (DARVILLE, 2021).

Conclui-se, portanto, que a erradicação da carga de infertilidade associada a essas infecções bacterianas exigirá investimentos persistentes na viabilização de imunizantes combinados e o fortalecimento de políticas públicas preventivas, convertendo a pesquisa molecular de ponta em proteção tangível e assegurando um melhor prognóstico reprodutivo para as mulheres ao redor do mundo (DARVILLE, 2021).



## REFERÊNCIAS

CAVEN, L. T.; CARABEO, R. A. The role of infected epithelial cells in Chlamydia-associated fibrosis. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1208302, 2023.

DARVILLE, T. Pelvic Inflammatory Disease Due to Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis: Immune Evasion Mechanisms and Pathogenic Disease Pathways. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. Supplement\_2, p. S39-S46, 2021.

GARGIULO ISACCO, C. et al. Vaginal Microbiota Alterations and Chlamydia trachomatis as Crucial Co-Causative Factors in HPV-Obtained Cervical Cancer Genesis. **Microorganisms**, v. 11, n. 3, p. 662, 2023.

HENKEL, R. Long-term consequences of sexually transmitted infections on male reproductive function: a systematic review. **Arab Journal of Urology**, v. 19, n. 3, p. 411-418, 2021.

HORNER, P. J.; ANYALECHI, G. E.; GEISLER, W. M. What Can Serology Tell Us About the Burden of Chlamydia-induced Infertility in Women? **The Journal of Infectious Diseases**, v. 224, n. Supplement\_2, p. S47-S55, 2021.

IZADI, M. et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome Therapy as a Possible Future Approach for Treatment of Male Infertility Caused by Chlamydia Infection. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 758221, 2022.

KLASNER, C. et al. A Narrative Review of Spontaneous Clearance of Urogenital Chlamydia trachomatis: Host, Microbiome, and Pathogen-Related Factors. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 51, n. 2, p. 112-117, 2024.

PILLAY, J. et al. Screening for chlamydia and/or gonorrhea in primary health care: systematic reviews on effectiveness and patient preferences. **Systematic Reviews**, v. 10, n. 1, p. 118, 2021.

POSTON, T. B. Advances in Chlamydia trachomatis vaccine development. **FEMS Pathogens and Disease**, v. 82, ftac017, 2024.

SMOLARCZYK, K. et al. The Impact of Selected Bacterial Sexually Transmitted Diseases on Pregnancy and Female Fertility. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 2170, 2021.

TJAHYADI, D. et al. Female urogenital chlamydia: Epidemiology, chlamydia in pregnancy, current diagnosis, and treatment. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 75, p. 103448, 2022.

TURMAN, B. J.; DARVILLE, T.; O'CONNELL, C. M. Plasmid-mediated virulence in Chlamydia. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1251135, 2023.

VITALE, S. G. et al. The Role of the Genital Tract Microbiome in Fertility: A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 180, 2022.

YOUNT, K. S.; DARVILLE, T. Immunity to Bacterial Sexually Transmitted Infections of the Female Genital Tract: Toward Effective Vaccines. **Vaccines**, v. 12, n. 8, p. 863, 2024.

ZOHRABI, M. et al. Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes as a Novel Treatment for Female Infertility Caused by Bacterial Infections. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 785649, 2022.