



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

KARINA HELEN DE OLIVEIRA SANTOS

**RELAÇÃO DA INFECÇÃO PELO *Trichomonas vaginalis* vírus E/OU
Mycoplasma homini NA PATOGÊNESE DA TRICOMONÍASE**

**RECIFE
2024**

KARINA HELEN DE OLIVEIRA SANTOS

**RELAÇÃO DA INFECÇÃO PELO *Trichomonas vaginalis* vírus E/OU
Mycoplasma homini NA PATOGÊNESE DA TRICOMONÍASE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Disciplina de TTC2 como parte dos requisitos para
conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco.

Orientador: Profº André de Lima Aires

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Santos, Karina Helen de Oliveira.

Relação da infecção pelo *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma homini* na patogênese da tricomoníase / Karina Helen de Oliveira Santos. - Recife, 2024.

55p. : il., tab.

Orientador(a): André de Lima Aires

Coorientador(a): Mary Angela Aranda de Souza Gomes

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

1. Tricomoníase. 2. *Trichomonas vaginalis*. 3. *Trichomonas vaginalis* vírus. 4. *Mycoplasma homini*. 5. Relação do *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma homini*. I. Aires, André de Lima. (Orientação). II. Gomes, Mary Angela Aranda de Souza. (Coorientação). IV. Título.

590 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovado em: 11/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^o Betânia Lucena Domingues Hatzlhofer
Presidente da banca
Universidade Federal de Pernambuco

Maria Tairla Viana Gonçalves
Examinador 2
Universidade Federal de Pernambuco

Wilza Wanessa Melo França
Suplente
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à Maria da Silva de Oliveira Santos (mãe) e a Mario Carlos de Oliveira Santos (pai) que com todo esforço sempre lutaram para me proporcionar a educação que me fez chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus. Ele que me guiou e ouviu todas as minhas orações pedindo forças e discernimento desde quando eu cheguei a Recife sozinha pra ficar num quarto de uma pessoa que mal conhecia até aqui no 10º período onde voltei para o conforto da minha casa.

Além de dedicar esse trabalho, também agradeço imensamente a minha mãe Vera por sempre me apoiar, me entender até nas coisas mais simples, para me ver estudando e dar meu melhor, e ao meu pai Mala por sempre fazer de um tudo, trabalhando de domingo a domingo para nunca me deixar faltar nada e sempre fazendo questão de me buscar todas as sextas-feiras (ou qualquer outro dia que eu ligasse querendo voltar para o interior) em Recife. Sou extremamente grata por tudo. A Kelly (minha irmã), Witória (minha prima) e a Marta, minhas colegas do apartamento 203G que estiveram comigo uma parte da minha caminhada, dividindo os surtos, conquistas, notas boas (e ruins também), sempre se ajudando e dando apoio nessa etapa que não é/foi fácil.

A Diego, meu namorado, por seu apoio incansável ao longo da minha jornada na faculdade, mesmo estando fisicamente distante. Sua presença constante, mesmo que virtual, trouxe um conforto nos momentos desafiadores. Agradeço por sua dedicação, paciência e carinho que tornou-se um pilar indispensável nessa jornada exaustiva.

Ao “Instituto Butantã”: Guilherme, Vinicius, Walker, Mauricio, Manu, Mayara e Rayane e a Carol, Alice, João Marcos (minha eterna parceria de estágio). Vocês deixaram a caminhada mais leve. Me sinto extremamente grata e sortuda por terem vocês comigo no dia a dia. Juntos, superamos obstáculos, celebramos conquistas e construímos laços na qual quero perdurar para sempre. Agradeço por todo o apoio, compreensão, amizade, que compartilhamos ao longo desses anos. Que o futuro nos reserve ainda mais sucesso.

Agradeço ao meu orientador André, pela oportunidade de me auxiliar nessa reta final do curso. Sua orientação dedicada e atenciosa foram pilares fundamentais para o sucesso deste projeto. Suas sugestões perspicazes e suas críticas construtivas foram essenciais para aprimorar a qualidade do meu trabalho. Agradeço imensamente por ter tido um orientador prestativo que realmente tornou esta jornada acadêmica ainda mais significativa.

“Às vezes a felicidade demora a chegar
Aí é que a gente não pode deixar de sonhar
Guerreiro não foge da luta e não pode correr
Ninguém vai poder atrasar quem nasceu pra vencer”.

-Grupo Revelação

RESUMO

Trichomonas vaginalis (Tv) é um protozoário obrigatório de mucosa extracelular do sistema urogenital masculino e feminino e de transmissão sexual. Cerca de 50% de todas as ISTs curáveis em todo o mundo é causada pelo *T. vaginalis*, cuja estimativa de 276,4 milhões de novos casos todos os anos. Quando infectados, a mulher pode apresentar vaginite, leucorreia e até parto prematuro, já o homem quando evolui para condição sintomática pode apresentar uretrite purulenta, prurido podendo vir a ser infértil, ambos podem ser tratados com metronidazol. Alguns gêneros protozoários são conhecidos por albergar vírus e/ou bactérias entre eles está o Tv. O presente estudo objetivou descrever a correlação entre o *Trichomonas vaginalis* vírus (Tvv) e *Mycoplasma hominis* (Mh) no curso da tricomoníase. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter qualitativo, onde a busca de artigos foi realizada nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED), (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e (SCIENCEDIRECT). A busca e seleção dos artigos foi realizada através do cruzamento dos seguintes descritores, a saber: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* vírus, *Mycoplasma hominis* e tricomoníase, utilizando os operadores booleanos (AND, OR), nos idiomas português, inglês e espanhol e publicados entre 2000 até 2023. Foram encontrados 769 artigos distribuídos nas bases de dados: PUBMED, LILACS, SCIELO e ScienceDirect. Após os critérios de inclusão e exclusão, 10 foram selecionados para a presente revisão. De acordo com os resultados, os artigos reportam que Tv pode albergar o Tvv e/ou Mh, e na coinfeção o curso da tricomoníase é caracterizado por uma maior gravidade na patogênese; com sinais e sintomas mais aparentes. O Tvv regula positivamente a expressão proteica total do Tv, a expressão das cisteína proteinases e da proteína imunogênica P270 ligadas à citotoxicidade, citoaderência e evasão imunológica do hospedeiro. Mh, além de estar associado ao parto prematuro, compartilha com o Tv a mesma via da arginina dihidrolase e com isso o Tv durante a coinfeção apresenta maior produção de adenosina trifosfato em decorrência da sinalização das vias pelo protozoário e bactéria. Ademais, os autores destacam que não houve gravidade na patogênese na tricomoníase durante o tratamento farmacológico convencional com metronidazol e que o Tv apresentava-se ainda sensível ao fármaco. Os resultados destacam a escassez de artigos que correlacionam a infecção pelo Tv com endossimbiontes, Tvv e o Mh.

Palavras-chave: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* vírus, *Mycoplasma homini*, tricomoníase.

ABSTRACT

Trichomonas vaginalis (Tv) is an obligate protozoan of the extracellular mucosa of the male and female urogenital system and is sexually transmitted. About 50% of all curable STIs worldwide are caused by *T. vaginalis*, with an estimated 276.4 million new cases every year. When infected, the woman may experience vaginitis, leucorrhoea and even premature birth, while the man, when it progresses to a symptomatic condition, may present purulent urethritis, pruritus and may become infertile, both of which can be treated with metronidazole. Some protozoan genera are known to harbor viruses and/or bacteria, including Tv. The present study aimed to describe the correlation between *Trichomonas vaginalis virus* (Tvv) and *Mycoplasma hominis* (Mh) in the course of trichomoniasis. This is a narrative review of qualitative literature, where the search for articles was carried out in the databases National Library of Medicine (PUBMED), (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO) and (SCIENCEDIRECT). The search and selection of articles was carried out by crossing the following descriptors, namely: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas vaginalis virus*, *Mycoplasma hominis* and trichomoniasis, using the Boolean operators (AND, OR), in Portuguese, English and Spanish and published between 2000 and 2023. 769 articles were found distributed in the databases: PUBMED, LILACS, SCIELO and ScienceDirect. After the inclusion and exclusion criteria, 10 were selected for the present review. According With the results, the articles report that Tv can harbor Tvv and/or Mh, and in co-infection the course of trichomoniasis is characterized by greater severity in pathogenesis; with more apparent signs and symptoms. Tvv positively regulates the total protein expression of Tv, the expression of cysteine proteinases and the immunogenic protein P270 linked to cytotoxicity, cytoadherence and host immune evasion. Mh, in addition to being associated with premature birth, shares the same arginine dihydrolase pathway with Tv and as a result, Tv during co-infection presents greater production of adenosine triphosphate as a result of signaling pathways by protozoa and bacteria. Furthermore, the authors highlight that there was no severity in the pathogenesis of trichomoniasis during conventional pharmacological treatment with metronidazole and that Tv was still sensitive to the drug. The results highlight the scarcity of articles that correlate Tv infection with endosymbionts, Tvv and Mh.

Keywords: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas vaginalis virus*, *Mycoplasma hominis*, trichomoniasis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Desenho esquemático do <i>Trichomonas vaginalis</i>	17
Figura 2- Imagem de <i>T.vaginalis</i> e suas formas morfológicas	17
Figura 3- Ciclo de vida de <i>T.vaginalis</i>	19
Figura 4- Microscopia de montagem úmida mostrando um <i>trichomonas</i> móvel	22
Figura 5- Imagem do dispositivo Visby Medical Sexual Health Test	23
Figura 6- Imagem do Metronidazol 500mg	24
Figura 7- Reconstrução de imagem icosaédrica da cepa Tv1	25
Figura 8- Colônias de <i>Mycoplasma hominis</i> crescendo em meio ágar arginina-PPLO	26
Figura 9- Mecanismo de ação dos neutrófilos frente a infecção do Tv e seus endossimbiontes	27
Figura 10- Fluxograma contendo a quantidade de artigos encontrados	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Quantidade de artigos encontrados nas bases de dados utilizando a combinação dos descritores	32
Tabela 2 - Artigos escolhidos para elaboração da discussão	35
Tabela 3 - Associação entre infecção por TvV de <i>T. vaginalis</i> e características clínicas	41

LISTA DE ABREVIÇÕES

ADH -	Arginina diidrolase
ATP -	Adenosina trifosfato
CP's -	Cisteína proteinases
dsRNA -	Vírus de RNA de fita dupla
EtBr -	Brometo de etídio
ICAM's -	Molécula de adesão inercelular
IL-1 β -	Interleucina 1 beta
IL-8 -	Interleucina 8
IL-23 -	Interleucina 23
LILACS -	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LPG -	Lipofosfoglicano
Mh-	<i>Mycoplasma homini</i>
MLC -	Concentração letal mínima
MOI -	Multiplicidade de infecção
MTZ-	Metronidazol
NF-kb -	Fator nuclear kappa B
NO -	Óxido nítrico
PAMP's -	Padrões moleculares associados a patógenos
PCR -	Reação em cadeia de polimerase
PRR's -	Receptores de reconhecimento padrão
PUBMED -	National Library of Medicine
RAPD -	Método de DNA polimórfico amplificado aleatoriamente
RT-PCR -	Reação de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SCIELO -	Scientific Electronic Library Online
SEC -	Secnidazol
TDZ -	Tinidazol
TNF- α -	Fator de necrose tumoral alfa
Th17 -	Células T auxiliares 17
TLR2 -	Receptores Toll-like 2
TLR3 -	Receptores Toll-like 3
TMA -	Amplificação medida por transcrição
Tv -	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Tvv -	<i>Trichomonas vaginalis</i> vírus
TVV1 -	<i>Trichomonas vaginalis</i> vírus subtipo 1
TVV2 -	<i>Trichomonas vaginalis</i> vírus subtipo 2
TVV3 -	<i>Trichomonas vaginalis</i> vírus subtipo 3
TVV4 -	<i>Trichomonas vaginalis</i> vírus subtipo 4
UFRGS -	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
WHISH -	Linha celular humana imortalizada <i>in vitro</i>

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	13
2.FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TRICOMONÍASE	15
2.2 <i>Trichomonas vaginalis</i>	16
2.3 PATOGENIA DA TRICOMONÍASE	20
2.4 DIAGNÓSTICO DA TRICOMONÍASE	21
2.5 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	24
2.6 <i>Trichomonas vaginalis</i> E SEUS ENDOSSIMBIONTES	25
2.7 AÇÕES DOS NEUTROFILOS NA TRICOMONÍASE	27
3.OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4.MATERIAIS E METODOS	31
5.RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
6.CONCLUSÃO	48
7.REFERÊNCIAS	49

1. INTRODUÇÃO

Na vagina, a forte relação cooperativa dos microorganismos com o hospedeiro fornece a primeira linha de defesa contra a migração de patógenos oportunistas. Esse equilíbrio saudável é conhecido como eubiose. No entanto, o equilíbrio pode ser perturbado devido à variabilidade fisiológica ou à presença de microorganismos causadores de doenças advindas de infecções sexualmente transmissíveis (IST's) (Farage et al., 2006).

As ISTs são causadas por uma variedade de bactérias, vírus, fungos e parasitos que são transmitidos de um ser humano infectado para outro não infectado; principalmente através do contato sexual vaginal, anal e/ou oral. As ISTs constituem uma das principais preocupações em saúde pública diante da elevada prevalência, incidência, morbidade e mortalidade por causas secundárias associadas a estas infecções (Serviço Nacional de Saúde, 2017). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), as IST's são um dos cinco tipos de infecções que a população adulta em todo o mundo mais procuram assistência médica. A cada dia, há mais de 1 milhão de novos casos de IST's em todo o mundo entre população de 15 a 49 anos de idade (OMS, 2016).

Em 1836 o médico e microbiologista francês, Alfred F. Donné descobriu um parasito obrigatório de mucosa extracelular do sistema urogenital masculino e feminino, transmitido sexualmente; denominado *Trichomonas vaginalis* (Tv) (Ruyu et al., 2006). A tricomoníase é uma doença que apresenta como fatores de risco o baixo perfil socioeconômico, o aumento da idade, múltiplas parcerias sexuais, pessoas em privação de liberdade, uso de drogas, profissionais do sexo, nas vaginose bacteriana e infecção pelo HIV (Kissinger., 2015).

O *T. vaginalis* pode albergar microorganismos, dentre eles vírus e/ou bactérias. Apesar desta simbiose ser conhecida e reconhecida pelas comunidades de pesquisa e médica, ainda há estudos que precisam serem desenvolvidos para o melhor entendimento desta simbiose e as possíveis correlações para o desenvolvimento de outras infecções, incluindo a

tricomoníase (Fichorova R et al., 2017).

Geralmente pode ocorrer co-infecção de *T. vaginalis* com outros microorganismos causadores de doenças como bactérias e vírus principalmente *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Papilomavírus Humano, herpes genital e Vírus da imunodeficiência humana (HIV) (Allsworth et al., 2009). Existem estudos que associam à alta prevalência de *T. vaginalis* com as infecções pelo HIV, relação essa devido à grande porcentagem de mulheres infectadas com ambos patógeno no mundo, especialmente na África (McClelland et al., 2007). Os danos nos tecidos e as respostas inflamatórias devido às infecções por Tv facilitam a entrada do HIV e, em pacientes coinfetados Tv-HIV podem aumentar a carga viral e os danos causados por ambas infecções (Chesson et al., 2004).

A tricomoníase está associada a morbidade significativa se não for tratada adequadamente. Nas mulheres, a tricomoníase pode causar vaginite, cervicite, doença inflamatória pélvica e até parto prematuro. Já no homem, podem resultar em uretrite não gonocócica, epididimite, prostatite e infertilidade (Van Gerwen et al., 2021)

Existem evidências que alguns patógenos podem albergar vírus e bactérias e influenciar significativamente no curso da doença parasitária, modificando respostas imunológicas ao parasita protozoário sendo o *Trichomonas sp* um deles (Fichorova et al., 2013). Assim, o presente estudo de revisão narrativa objetiva descrever a relação entre o *Trichomonas vaginalis* vírus e *Mycoplasma hominis* na tricomoníase.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TRICOMONÍASE

A Tricomoníase é uma infecção causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis* e é uma das infecções sexualmente transmissíveis (IST) mais prevalentes no mundo (Kissinger, 2015). De acordo com o Relatório Global de Saúde e Estratégias de Combate ao HIV, hepatites virais e IST (2022-2030) da Organização Mundial da Saúde (OMS), só em 2020 foram registrados 374 milhões de casos de clamídia, gonorréia, sífilis e tricomoníase, as ISTs curáveis mais prevalentes na população mundial. Cerca de 50% de todas as ISTs curáveis em todo o mundo é causada pelo *T. vaginalis*; com estimativa de 276,4 milhões de novos todos os anos, acometendo especialmente mulheres em idade reprodutiva e sexualmente ativa e cerca de 25 milhões destes casos são registrados em gestantes (OMS, 2016).

Ao contrário de outras ISTs, como a clamídia e a gonorreia, a tricomoníase não é uma doença notificável em nenhum local do mundo e boa parte da sua epidemiologia provém de estudos populacionais e clínicos. Os dados sobre prevalência da tricomoníase nas américas provém de estudos feitos nos Estados Unidos da América (EUA) em mulheres e homens com idades entre 18 e 59 anos realizados nos anos de 2013 a 2014 no inquérito do Exame Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES). Este estudo de coorte foi publicado em 2018 e reporta que 1,8% das mulheres e 0,5% dos homens foram diagnosticados com tricomoníase (Pateu et al., 2018).

No Brasil, estima-se que há em torno de 4,3 milhões de infectados com o *T. vaginalis* e a prevalência da doença varia de 10% a 35% entre os jovens das capitais das regiões norte e nordeste, sendo 196 mil casos em Pernambuco (Ministério da Saúde, 2015).

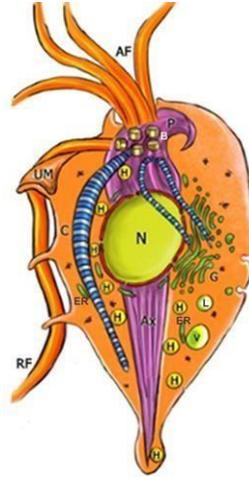
2.2 *Trichomonas vaginalis*

O *T. vaginalis* apresenta a seguinte taxonomia:

Domínio: Eukariota
Reino: Protista
Divisão: Parabasalia
Filo: Sarcostomastigopora
Classe: Zoomastigopora
Ordem: Trichomonadida
Família: Trichomonadidae
Subfamília: Trichomonadinae
Gênero: *Trichomonas*
Espécie: *T. vaginalis*

T. vaginalis é um protozoário tipicamente piriforme e ocasionalmente amebóide com metabolismo principalmente anaeróbico que infecta o epitélio do trato urogenital dos sexos masculino e feminino (Stinghen et al., 2004). O parasito apresenta uma única fase evolutiva, o trofozoíto que apresenta quatro flagelos livres em posição anterior, juntamente com um quinto flagelo recorrente que está associado a uma membrana ondulada. Através do exame microscópico direto, esses flagelos são facilmente distinguidos, e uma estrutura de natureza microtubular chamada axóstilo (Figura 1). Origina-se nos cinetossomas e percorre o corpo do trofozoíto, projetando-se em forma de projeção da parte posterior do corpo celular do protozoário. *T. vaginalis* possui um grande núcleo característico de células eucarióticas, bem como um aparelho de Golgi altamente desenvolvido. Como não possui mitocôndrias, *T. vaginalis* contém hidrogenossomas como fornecedores alternativos de energia (Ibáñez-Escribano et al., 2017).

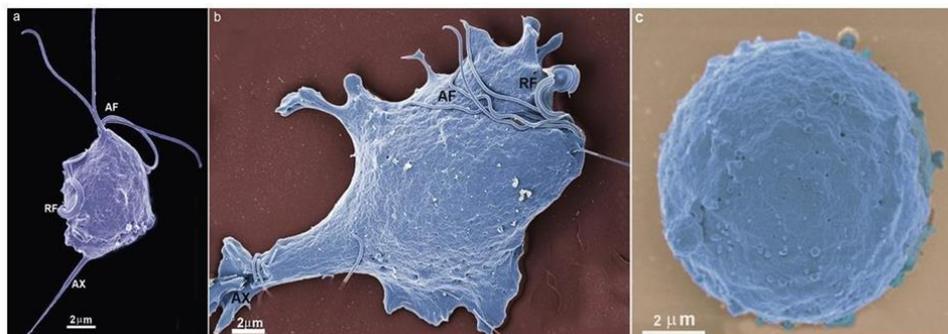
Figura 1- Desenho esquemático de *Trichomonas vaginalis*. FA: flagelos anteriores; AF: axóstilo; B: corpo basal; C: costa; RE: retículo endoplasmático; G: Golgi; H: hidrogenossomos; L: Lisossomo; N: núcleo; P: pele; FP: filamento parabasal; FR: flagelo recorrente; UM: membrana ondulada; V: vacúolo.



Fonte: Benchimol et al, (2022)

O Tv compromete o hospedeiro ligando-se e, muitas vezes, matando células do trato urogenital, como células epiteliais cervicovaginais e da próstata. O processo de ligação da Tv às células hospedeiras é chamado de citoadesão, nesse processo o parasita altera sua morfologia geralmente em forma de pêra para adotar uma forma amebóide, aumentando a cobertura da área de superfície da célula hospedeira (Midlej et al., 2010). Além dessa forma, o *T. vaginalis* pode apresentar diferentes morfologias (Figura 2).

Figura 2- *T. vaginalis* em três situações diferentes: (A) a célula foi cultivada em meio axênico; (B) o parasita fica aderido a um substrato e torna-se achatado e de maior tamanho; e (C) pseudocisto ou endoflagelo



Fonte: Benchimol et al, (2022).

Essa variação dependerá do seu nível de virulência, da cepa e se há proximidade com outras células, como células epiteliais ou bactérias. Uma mudança importante na morfologia ocorre quando os parasitas estão sob intenso estresse devido à privação de nutrientes ou tratamento medicamentoso. Quando *T. vaginalis* é cultivado em meio axênico adota-se um formato de pera, as células nadam livremente e são piriformes. No entanto, *in vivo* ou ao interagir com células hospedeiras, *T. vaginalis* muda sua forma, exibindo uma forma ameboide variável com várias projeções para aumentar o contato com a célula hospedeira (Benchimol et al., 2004).

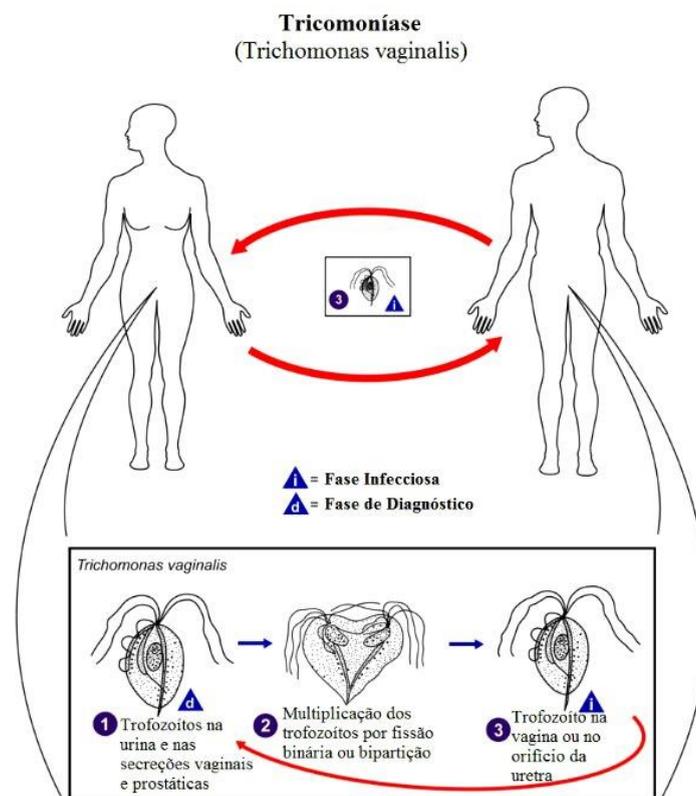
Os humanos são os únicos hospedeiros conhecidos do *T. vaginalis*. O parasita é transmitido predominantemente através do contato sexual de uma pessoa infectada para uma pessoa não infectada através do sexo heterossexual e homossexual feminino (Carter et al., 2008). A transmissão não sexual é incomum, mas vários modos foram descritos. Em um estudo realizado entre adolescentes na Zâmbia com idades entre os 13 e os 16 anos descobriu que a prevalência global da tricomoníase entre 397 virgens declaradas pelas próprias pessoas era de 24,7%. Foram encontradas associações limítrofes significativas entre a tricomoníase e o uso de vasos sanitários, bem como condições de banho subótimas, incluindo o uso inconsistente de sabão e a partilha de água para banho (Crucitti et al., 2011). Outro mecanismo proposto de transmissão não sexual é através do uso de brinquedos sexuais partilhados e panos úmidos, o último dos quais é apoiado por um estudo que demonstra a transmissão da tricomoníase entre mulheres que utiliza panos compartilhados após sexo oral receptivo (Muzny et al., 2012).

O trofozoíto cresce perfeitamente bem na ausência de oxigênio, em meios de cultura com faixa de pH compreendida entre 5 e 7,5 e em temperaturas entre 20 e 40°C e alimenta-se de glicose ativamente para entrar em replicação (Neves et al., 2016). Sua multiplicação ocorre na mucosa geniturinário de homens e mulheres, Este tipo de fissão binária é caracterizado pela formação de um fuso microtubular localizado externamente ao núcleo. A membrana nuclear é mantida e os

microtúbulos polarizam-se em duas organelas chamadas atratóforos, que desempenham o papel de os centrossomas. A divisão começa com a duplicação das estruturas cinetossomais, seguida pela divisão do núcleo através da mitose no trato genital inferior das mulheres (vagina, uretra e endocérvice) e na uretra e próstata dos homens (Figura 3) (Ibáñez-Escribano et al., 2017).

O período médio de incubação é de 5 a 28 dias; no entanto, a infecção pode persistir por longos períodos de tempo tendo sido identificado fora do corpo humano, em locais quentes e úmidos por mais de 3 horas (Burch et al., 1959).

Figura 3- Ciclo de vida do *T. vaginalis*



Fonte: Centers for Disease Control and Prevention.,(2017)

2.3 PATOGENIA DA TRICOMONÍASE

Muitos indivíduos infectados com *T. vaginalis* permanecem assintomáticos, facilitando sua transmissão e manutenção. Quando sintomático, os sinais clínicos mais comuns, tanto em homens quanto em mulheres, são coceira na região genital e desconforto e/ou dor ao urinar e durante e após relações sexuais, pois a uretra desses indivíduos encontra-se colonizada pelo parasita que causa lesões microscópicas e até macoscópicas. Na mulher, o corrimento vaginal geralmente apresenta mau odor e adquire coloração verde-amarelada, podendo apresentar aspecto bolhoso - leucorreia. Além disso, tanto a vagina quanto a região cervical podem apresentar aspecto edematoso e/ou eritematoso que podem evoluir para complicações mais graves associadas a vaginite ou cervicite (Ibáñez-Escribano et al., 2017). Acredita-se que a degradação das células epiteliais cervicovaginais seja a fonte de vaginite e colpíte macular (comumente chamada de 'colo do útero em morango') (Sutton et al., 2007).

Diferentemente da mulher, o homem normalmente é assintomático e tem evolução para infecção autolimitada, porém quando evolui para condição sintomática pode apresentar uretrite purulenta, prurido, ulceração peniana e sensação de queimação imediatamente após a relação sexual e até complicações mais graves como: epididimite, prostatite e infertilidade (Van Gerwen et al., 2021).

O mecanismo proposto para a infertilidade em homens é o comprometimento da motilidade espermática por meio da ligação às glicoproteínas espermáticas, o que pode induzir a fagocitose e/ou interferir no movimento horizontal dos espermatozoides, bem como dano direto e destruição dos espermatozoides (Workowski et al., 2021).

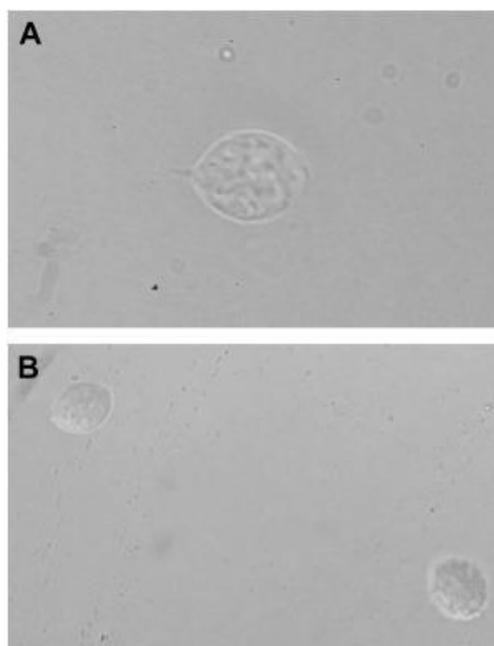
A tricomoníase também tem alta incidência em gestantes, contudo, alterações fisiopatológicas e imunológicas decorrentes da sua patogênese para desfecho indesejável na gestação, como aborto e parto prematuro, ainda não foram completamente esclarecidos. Uma pesquisa realizada na década de 1980 encontrou suposta associação entre infecção pelo *T. vaginalis* durante a gestação com desfecho adverso, incluindo aborto, parto prematuro, baixo peso ao nascer e ruptura prematura de membranas

(Van der Pol et al., 2015; Sonkar et al., 2016; Freitas et al., 2020). A correlação tricomoníase e ruptura prematura de membranas foram comprovadas *in vitro*, onde mostrou uma redução de 80% na tensão das membranas fetais. De acordo com os estudos feitos, gestantes portadoras de tricomoníase podem desenvolver problemas associados à ruptura de membrana placentária, ocasionando parto prematuro, baixo peso fetal, morte neonatal ou feto natimorto (Silver et al., 2014).

2.4 DIAGNÓSTICO DA TRICOMONÍASE

A tricomoníase pode ser diagnosticada através de pontos testes de atendimento (POC), que são testes realizados no local de atendimento. Além dele, o método mais comum é a microscopia de montagem úmida das secreções vaginais, após a preparação de uma lâmina de montagem úmida, os tricomonas móveis podem ser visualizadas através do microscópio (Figura 3 A e B), a especificidade deste achado é de 100%, embora a sensibilidade seja baixa, de 44% a 68%. Nos últimos anos, outros testes POC que não requerem microscopia tornaram-se disponíveis. O teste rápido OSOM utiliza anticorpos para detectar antígenos proteicos de *T. vaginalis* em amostras de secreção vaginal tem sensibilidade de 82% a 95% e especificidade de 97% a 100%, em comparação com montagem úmida e cultura porém deve ser utilizado em mulheres sintomáticas (Hobbs et al., 2013).

Figura 4- A: Microscopia de montagem úmida mostrando um *Trichomonas* móvel com flagelo./ B: Microscopia de montagem úmida mostrando duas *Trichomonas* móveis.



Fonte: Van Gerwen et al, (2023)

O método de cultura é o método mais comumente usado e tem sensibilidade de 44% a 81% e especificidade de 100% (Hobbs et al., 2013). Embora esse método tenha melhor sensibilidade que a montagem úmida e seja altamente específico, existem vários desafios. Primeiro, o meio de cultura deve ser inoculado com a(s) amostra(s) genital(is) dentro de 1 hora após a coleta. O teste pode ser realizado em amostras de mulheres (esfregaços vaginais) e de homens (esfregaços uretrais, sedimento urinário, sêmen; amostras múltiplas são recomendadas em homens para aumentar o rendimento). Em segundo lugar, um sistema de cultura InPouch inoculado deve ser imediatamente incubado a 37°C e as amostras devem ser lidas múltiplas vezes ao longo de vários dias, tornando este um teste moderadamente complexo (Rivers et al., 2013; Nye et al., 2009).

Os testes de amplificação de ácidos nucleicos (NAATs) são muito utilizados, altamente sensíveis e específicos porém são muito complexos. Existem três NAATs para *T. vaginalis* aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA atualmente disponíveis nos EUA, e eles são capazes de detectar co-infecção com gonorreia e clamídia na mesma amostra (Figura 5)(Hobbs et al., 2013; Schwebke et al., 2011; Schwebke et

al., 2018).

Além deles, há o Visby Medical Sexual Health Test que combina técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e NAATs. É instrumento descartável, totalmente integrado, rápido e compacto que contém um ensaio baseado em PCR para a detecção qualitativa e diferenciação simultânea de DNA de *N gonorrhoeae*, *C trachomatis* e *T vaginalis* com sensibilidades e especificidades comparáveis a outros ensaios de teste NAAT. Esse ensaio molecular não utiliza instrumentos e pode ser usado em pontos de atendimento (POC) produzindo resultados em 25 minutos (Morris et al., 2021).

Figura 5- Imagem do dispositivo Visby Medical Sexual Health Test



Fonte: Site Visby Medical., (2021)

2.5 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Os medicamentos 5-nitroimidazol são a base do tratamento da tricomoníase. Esta classe de medicamentos inclui medicamentos como metronidazol (MTZ), tinidazol (TDZ) e secnidazol (SEC). Conforme detalhado nas diretrizes de tratamento de IST dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) de 2021, o tratamento recomendado da tricomoníase urogenital não complicada para homens e mulheres é o metronidazol. A dosagem e a duração do tratamento diferem entre os sexos, onde para as mulheres o recomendado é um ciclo de 7 dias de MTZ por via oral na dose de 500 mg realizados duas vezes ao dia ou uma dose oral única de 2 g de TDZ como regime alternativo. Já para os homens o tratamento recomendado é dose única oral de 2 g de MTZ (Workowski et al., 2021).

As recomendações atuais para o tratamento da tricomoníase em mulheres grávidas são as mesmas daquelas para mulheres não grávidas. Estudos indicam que o MTZ atravessa a placenta, porém apesar deste fato, existem dados que sugerem que este medicamento representa um risco mínimo para o feto em todos os trimestres da gravidez e não tem efeitos teratogênicos conhecidos. As Diretrizes de Tratamento de ISTs do CDC de 2021 recomendam testes e tratamento de todas as mulheres grávidas sintomáticas para *T. vaginalis*, além de aconselhamento sobre tratamento do parceiro e uso de preservativo (Workowski et al., 2021).

Figura 6: Imagem do Metronidazol 500mg



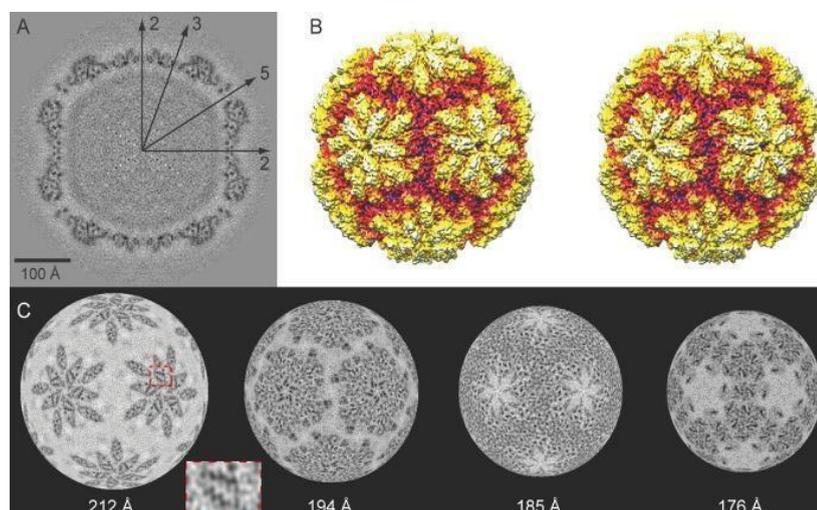
Fonte: Ecofarmacias., (2021)

2.6 TRICHOMONAS VAGINALIS E SEUS ENDOSSIMBIOTES

Alguns estudos reportam que o *T. vaginalis* pode albergar diferentes patógenos, incluindo bactérias e vírus. Dentre eles, destacam-se o *Trichomonas vaginalis* vírus e o *Mycoplasma hominis*. O *T. vaginalis* vírus (Tvv) é um vírus de RNA de fita dupla (dsRNA) não segmentado pertencente à família viral Totiviridae (Goodman et al., 2011). Em 1985, Wang e Wang identificaram pela primeira vez o Tvv em *T. vaginalis* (Wang et al., 1985).

O Tvv está envolto em um capsídeo de proteína viral principal de 85 quilodaltons, disposto na forma de um icosaédrico de 120 subunidades e está intimamente associado ao complexo de Golgi (Parent et al., 2013). Goodman e colaboradores (2011) e Fraga e colaboradores (2012) demonstraram a existência de 4 cepas virais diferentes que têm a capacidade de co-infectar Tv ao mesmo tempo, a saber Tvv1, Tvv2, Tvv3 e Tvv4. Esses autores, relataram associações entre a presença de Tvv em *T. vaginalis* e a resposta inflamatória no hospedeiro humano, bem como a presença de suas subespécies na gravidade dos sintomas clínicos.

Figura 7- Reconstrução de imagem icosaédrica da cepa TVV1. (A) Seção plana através da partícula, centrada no equador e com 1 pixel (1,09 Å) de espessura. (B) Vista de preenchimento de espaço da superfície da partícula, em estéreo, vista ao longo de um eixo. (C) Seções radiais através do capsídeo, centralizadas nos raios indicados e cada 1 pixel (1,09 Å) de espessura.

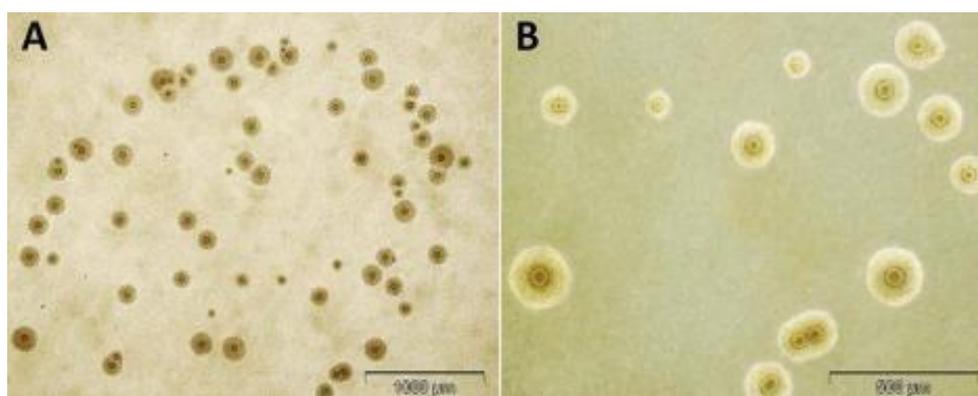


Fonte: Parent et al., (2013)

Além do vírus, o Tv pode albergar a bactéria *Mycoplasma hominis* que é um patógeno anaeróbico facultativo pertence à ordem Mycoplasmataceae, classe mollicutes conhecido por infectar o *T. vaginalis* (Taylor-Robinson et al., 2017). É uma bactéria pleomórfica gram-negativa com diâmetro médio de 0,2-0,3 µm Componentes internos, incluindo grânulos semelhantes a ribossomos, regiões escuras irregulares, fios semelhantes a malhas em regiões nucleares, corpos filamentosos e possíveis organismos minúsculos vacuolizados no citoplasma também foram observados na morfologia do *M. Hominis* (Krause et al., et al., 1992).

A presença de *M. hominis* foi demonstrada em isolados de *T. vaginalis* de diferentes áreas geográficas, e sua associação estrita é a primeira descrita envolvendo dois patógenos humanos obrigatórios. Embora ambos os microrganismos sejam capazes de induzir doenças de forma independente no sistema urogenital, a sua associação demonstrou ter consequências importantes para a patogenicidade de cada um deles (Dessi et al., 2019).

Figura 8- Colônias de *Mycoplasma hominis* crescendo em meio ágar arginina-PPLO após 3 dias de incubação.



Fonte: Ahmadi et al., 2016

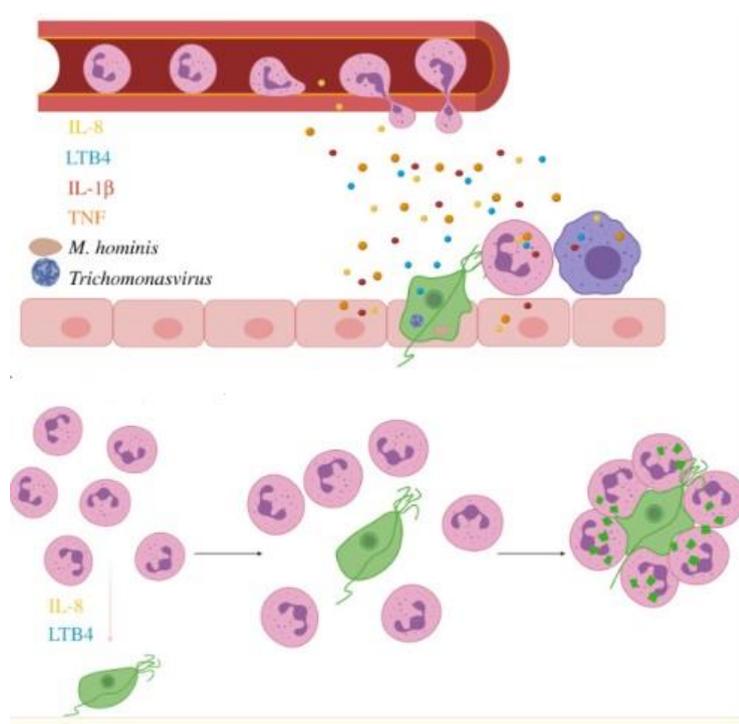
Tem sido sugerido que o *M. hominis* estabelece simbiose com *T. vaginalis* e após ser interiorizado por endocitose, sobrevive no citoplasma do *T. vaginalis*, multiplica-se, sendo transportado e protegido da resposta imune do hospedeiro e da ação de medicamentos como o metronidazol (Thu et al., 2018). *T. vaginalis* quando infectado pode transmitir *M. hominis* para células epiteliais humanas. Rappelli e colaboradores (2001) reportam em estudo *in vitro* o potencial do protozoário na transmissão da infecção bacteriana ao hospedeiro humano podendo acarretar maiores danos ao hospedeiro.

Apesar da alta prevalência e importância nas manifestações clínicas associadas ao *T. vaginalis* e deste estabelecer endossimbiose com Tvv e/ou *M. hominis*, ainda não é muito esclarecido a associação destes microrganismos na patogenicidade da tricomoníase. Assim, o presente estudo objetiva realizar uma revisão narrativa da literatura para melhor entendimento da associação do *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma homini* na tricomoníase.

2.7 AÇÃO DOS NEUTRÓFILOS NA TRICOMONÍASE

Na tricomoníase, as primeiras células durante o estágio inicial da infecção são as células epiteliais urogenitais, bem como macrófagos residentes e células dendríticas (Lijima et al., 2008).

Figura 9- Mecanismo de ação dos neutrófilos frente a infecção do TV e seus endossimbiontes



Fonte: Bhakta et al., 2020

No curso da infecção esse contato inicial a migração e ativação de neutrófilos ao redor do Tv e começam a realizar estratégias para sua eliminação do sistema (Figura 8) (Ley et al., 2018). A ativação de neutrófilos resulta na expressão da integrina que liga moléculas de adesão intercelular (ICAMs) na superfície das células endoteliais com alta afinidade. O neutrófilo então passa através do endotélio nas fronteiras célula-célula e também penetra na membrana basal, entrando no tecido: um processo conhecido como diapedese (Ley et al., 2018). Mediadores químicos de leucotrienos também demonstraram ativar o endotélio e aumentar permeabilidade vascular para promover extravasamento e diapedese (Nohgawa et al., 1997).

Muitas cepas de Tv abrigam microorganismos simbiotes que provavelmente promovem fortemente a infiltração e atração de neutrófilos, como consequência, acabam desencadeando respostas aumentadas de citocinas inflamatórias como IL-8, IL-1 β e TNF (Dessi et al., 2019; Margarita et al., 2016). A presença dos simbiotes tem um grande impacto pois receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) são estimulados em células hospedeiras, uma vez que Tv, *M. hominis* e Tvv têm padrões moleculares associados a patógenos distintos (PAMPs). O envolvimento do PRR é um forte determinante da quantidade e qualidade da secreção de citocinas e quimiocinas (Chaplin, 2010).

Atualmente, acredita-se que o principal PAMP na Tv seja o lipofosfoglicano (GLP), um glicoconjugado abundante que reveste a superfície do parasita e resulta na produção de citocinas (Ryan et al., 2011). Acredita-se que o Tvv pode reconhecer o receptor Toll-like 3 (TLR3) (Fichorova et al., 2012) enquanto que o *Mycoplasma hominis* ative o hospedeiro células através de TLR2, como é comum para micoplasmas (Goret et al., 2017).

Em um exame mais detalhado usando técnicas de imagem ao vivo, descobriram que os neutrófilos usam um mecanismo antimicrobiano, anteriormente não caracterizado, chamado trogocitose (trogo = para morder) para eliminar a Tv, ou seja, em vez de serem ingeridas de uma vez (fagocitose), elas são ingeridas em pequenos fragmentos até que a membrana seja rompida e o patógeno neutralizado (Mercer et al., 2018).

Assim, o presente estudo objetiva realizar uma revisão narrativa da literatura para melhor entendimento da associação do *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma homini* na tricomoníase.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a correlação da infecção pelo *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma homini* na patogênese da tricomoníase.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Compilar artigos que reportam a correlação e os mecanismos de patogenicidade na associação do *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma hominis* na tricomoníase
- Descrever as alterações fisiopatológicas na associação da tricomoníase com o *Trichomonas vaginalis* vírus e/ou *Mycoplasma hominis*.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

A estratégia metodológica adotada foi uma revisão narrativa da literatura. Essa categoria de estudo tem papel fundamental para a educação continuada, pois permite ao estudante adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo (Silva, et al., 2021).

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada entre outubro e dezembro de 2023 nas seguintes bases de dados online: PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), SCIENCEDIRECT e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). A seleção dos artigos foi realizada através do cruzamento dos descritores, a saber: *Trichomonas vaginalis*, *Trichomonas vaginalis vírus*, *Mycoplasma hominis* e tricomoníase, utilizando o operador booleano (AND), empregando os idiomas português, inglês e espanhol e selecionando artigos publicados entre 2000 e 2023.

Após a busca completa dos artigos, nas bases de dados, foram aplicados os seguintes critérios para atender ao objetivo do estudo: (i) exclusão de artigos duplicados e incompletos nas diferentes bases de dados, (ii) leitura do título e resumo para enquadramento do objeto de estudo e (iii) leitura crítica completa do artigo. Em seguida, foram incluídos os artigos que abordassem a correlação entre *Trichomonas vaginalis vírus* e/ou *Mycoplasma hominis* e tricomoníase. Ao final, foram compiladas suas informações para a elaboração dos resultados, que foi estruturado para responder e trazer reflexões sobre a associação do *Mycoplasma homini* e/ou do *Trichomonas vaginalis vírus* na patogênese tricomoníase.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na tabela 1 encontram-se os resultados dos artigos através do cruzamento dos descritores empregados e as bases de dados pesquisadas.

Tabela 1- Quantidade de artigos encontrados nas bases de dados utilizando a combinação dos descritores.

Cruzamento dos descritores	Base de dados			
	SCIENCEDIRECT	PUBMED	LILACS	SCIELO
" <i>Trichomonas vaginalis</i> " AND " <i>Trichomonas vaginalis vírus</i> "	336	33	36	05
" <i>Trichomonas vaginalis</i> " AND " <i>Mycoplasma hominis</i> "	76	09	15	02
" <i>Trichomonas vaginalis</i> " AND "and " <i>Trichomonas vaginalis vírus</i> " AND " <i>Mycoplasma hominis</i> "	44	44	06	-
"Trichomoniasis" AND "Trichomonas vaginalis vírus"	63	29	12	02
"Trichomoniasis" AND " <i>Mycoplasma hominis</i> "	24	08	03	02
"Trichomoniasis" AND " <i>Trichomonas vaginalis vírus</i> " and " <i>Mycoplasma hominis</i> "	14	03	02	01
Total de artigos encontrados	557	126	74	12

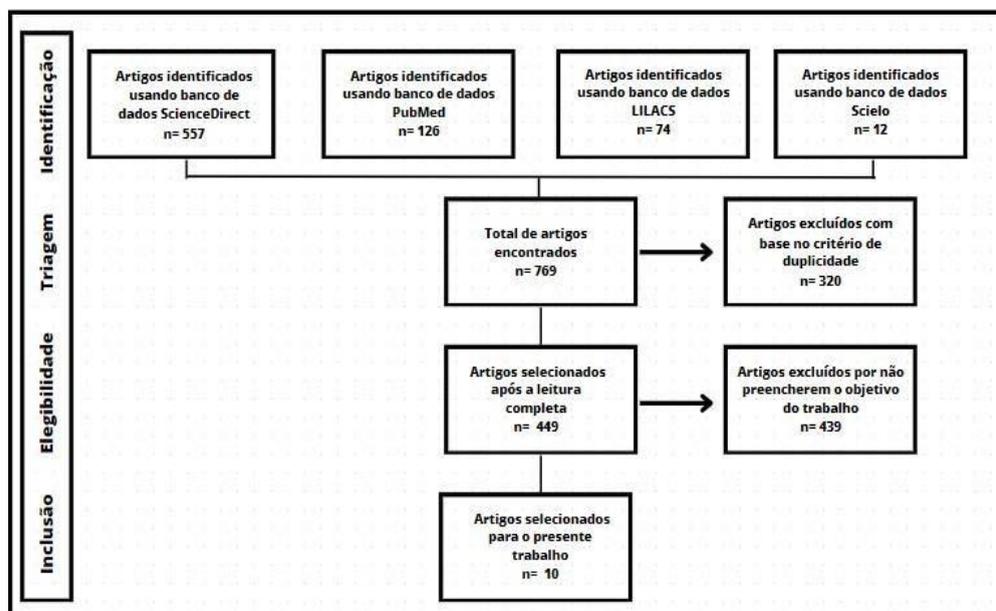
Fonte: Autoria própria,(2024)

Foi encontrado um total de 769 artigos distribuídos: 126 no PUBMED, 74 artigos na LILACS, 12 artigos na SCIELO e 557 no ScienceDirect. E após a leitura crítica do título e resumo de todos os artigos encontrados, 320 foram excluídos por base no critério de duplicidade. Além disso, após leitura completa, 439 artigos foram excluídos por não atenderem a temática do objetivo do estudo, esses artigos exploravam a infecção pelo Tv em estudos moleculares, epidemiológicos, ensaios de novos testes de diagnósticos ou na associação com o HIV e outras IST's.

Ao final, 10 artigos foram empregados para a construção deste estudo, destes 5 reportam a infecção pelo Tv associado ao Tvv, 4 reportam a infecção pelo Tv associado ao Mh e apenas 1 reporta a

infecção pelo Tv associado ao Tvv e Mh. Esses resultados destacam o reduzido número de pesquisas e conseqüentemente de publicações que buscam compreender e elucidar o curso da infecção pelo Tv na coinfeção com o Tvv e/ou Mh, especialmente considerando que a busca dos dados aconteceu nos últimos 20 anos. Esse cenário é preocupante, desde que a tricomoníase é a IST não viral mais prevalente no mundo. Assim, não é surpreendente classificar a tricomoníase como uma doença negligenciada, seja do ponto de vista político em decorrência da escassez ou mesmo ausência de investimento financeiro e de recursos humanos para atuar na assistência aos acometidos e pelas indústrias farmacêuticas e biomédicas, desde que a pesquisa por novos fármacos não é incentivada em decorrência do elevado custo e do baixo retorno financeiro e atualmente há um limitado acesso ao tratamento e alternativas farmacológicas.

Figura 10- Fluxograma contendo a quantidade de artigos encontrados conforme cruzamento entre descritores nas bases de dados e selecionados para inclusão no estudo.



Fonte: Autoria própria, (2024)

A tabela 2 apresenta os artigos selecionados considerando título, autoria, ano, objetivo, técnica utilizada para identificação do Tvv e/ou Mh e principais resultados.

Tabela 2- Artigos selecionados para elaboração dos resultados e discussões

Autor	Ano/País	Objetivo	Técnica para diagnóstico	Resultados
Artigos selecionados que exploram a tricomoníase e a coinfeção com o <i>Trichomonas vaginalis</i> vírus				
Snipes et al.	2000/ Estados Unidos	-Examinar a existência de resistência ao metronidazol no que se refere aos diferentes genótipos encontrados em uma grande população de <i>T. vaginalis</i> isolados	-Eletroforese de extratos totais de ácidos nucléicos em gel de agarose corado com brometo de etídio (EtBr)	-Tvv foi encontrado em 50% do isolados (55 de 109). -16 dos 109 isolados (15%) apresentaram uma mutação pontual na posição nucleotídica 66 da região ITS1 na qual uma timidina substitui uma citosina.
Fraga et al.	2012/ Cuba	-Identificar e caracterizar geneticamente três cepas de Tvv isoladas de <i>T. vaginalis</i> em Cuba	PCR	-C344 apresentou apenas o produto de PCR correspondente à espécie Tvv1 e os isolados C76 e C351 o produto de PCR correspondente à espécie Tvv2; -O dsRNA genômico do Tvv purificado a partir dos isolados C76 e C351 apresentou 84,7 e 84,2% de identidade de sequência dos genomas do Tvv2

Fichorova et al.	2012/ Estados Unidos	-Estudar os efeitos de cepas positivas de Tvv e vírions purificados de Tvv nas respostas imuno inflamatórias do epitélio cervicovaginal humano na presença ou ausência de metronidazol	-RT-PCR	-Isolados de <i>T. vaginalis</i> positivos para Tvv (UR1, UH9) induzem interferon tipo 1 e respostas pró-inflamatórias elevadas em comparação com protozoários livres de vírus e liposofoglicano purificado
El-Gayar et al.	2016/ Egito	-Determinar a prevalência dos isolados de <i>T. vaginalis</i> contendo o vírus RNA de fita dupla e avaliar se existe uma associação entre sintomas clínicos de pacientes infectados por tricomoníase e infecção com Tvv -Analisar a patogenicidade relativa de <i>T. vaginalis</i> isolados (com e sem Tvv) de casos sintomáticos e assintomáticos através de infecção experimental em camundongos.	-Extração de dsRNA	-Das 110 mulheres examinadas para <i>T. vaginalis</i> , 40 (36,3%) foram isolados e 8 testaram positivo para Tvv -O Tvv-2 foi a espécie mais prevalente detectada em 62,5% (5 de 8), seguido pelo Tvv-4 em 37,5% (3 de 8); -Todos os oito infectados pelo Tvv foram obtidos de pacientes sintomáticos (100%).

Graves et al.	2018/ Estados Unidos	-Realizar uma revisão sistemática de literatura sobre TvV	- Revisão sistematica de literatura	-Foram encontradas 70 matérias referentes ao TvV, destes, após o critério de inclusão e exclusão foram selecionados 51 para a revisão.
---------------	----------------------	---	-------------------------------------	--

Artigos selecionados que exploram a tricomoníase e a coinfeção com o *Mycoplasma hominis*

Fiori et al.	2013/ Itália	-Investigar a resposta dos macrófagos humanos <i>in vitro</i> em <i>T. vaginalis</i> livre de micoplasma, em comparação com um isolado de <i>Trichomonas</i> infectado por <i>Mycoplasma hominis</i> .	-PCR	- <i>M. Hominis</i> regula positivamente a expressão de citocinas pró-inflamatórias de forma sinérgica; -A regulação positiva da resposta pró-inflamatória por THP-1 envolve o fator de transcrição NFκB.
Margarita et al.	2016/Itália	-Investigar a presença de <i>Mh</i> produzida e atividade hemolítica.	-PCR	- <i>T.vaginalis</i> apresentaram uma taxa de crescimento ~20% mais rápida quando infectados por <i>M.hominis</i> -A quantidade de ATP Produzida por <i>T. vaginalis</i> G3- MPM2 aproximadamente 2 vezes maior que a produzida por Tv livre de Mh.

Trung Thu et al.	2018/Vietña	-Avaliar a transmissibilidade de <i>M.hominis</i> positivos para GoiC liberado de <i>T. Vaginalis</i> tratado com metronidazol para células derivadas de humanos	-PCR	-29 dos 34 isolados de <i>T. vaginalis</i> estavam parasitados de forma estável por <i>M. hominis</i> ; -Entre os 29 isolados de <i>M. hominis</i> testados, o gene <i>goiC</i> está presente em 17 cepas(58,2%), enquanto <i>goiB</i> e <i>alr</i> são respectivamente em 11 e 28 isolados - <i>M. hominis</i> após ser liberado de <i>T. Vaginalis</i> mortos por metronidazol após 24 h de incubação foram capazes de infectar células humanas com uma multiplicidade de infecção (MOI) correspondente a 1,2 <i>M. hominis</i> /3 células WISH
Margarita et al.	2022/ Itália; Vietnã	-Investigar a prevalência de <i>Ca. M girerdii</i> e <i>M. hominis</i> em cepas de <i>T.vaginalis</i> isoladas em duas áreas geográficas e testar sua sensibilidade ao MTZ..	-PCR	- <i>M. hominis</i> esteve presente em 32% das cepas de <i>T.vaginalis</i> --Cinco cepas (8%) apresentaram suscetibilidade reduzida ao MTZ com valor de MLC de 17,1 µg/mL..

Artigos seleccionados sobre o *Trichomonas vaginalis* vírus e *Mycoplasma hominis*

Becker et al	2015/ Brasil	-Avaliar a prevalência de Tvvs e de Mh em isolados frescos no sul do Brasil	-PCR	-30 de 530 (5,7%) amostras de urina foram positivas para infecção por <i>T. vaginalis</i> ; -A presença de <i>M. hominis</i> foi detectada em 56,7% (17 de 30) isolados clínicos frescos de <i>T. vaginalis</i> ; -90% (27 de 30) dos isolados de <i>T. vaginalis</i> abrigavam Tvv, dentre esses, Tv1 foi a espécie mais prevalente (77,5%), seguida de Tv2 e Tv3 (30%). -A espécie menos frequente foi Tv4 (10%);
--------------	--------------	---	------	--

Fonte: Autoria própria, 2024.

Nota 1. PCR= Reação em Cadeia da Polimerase

No estudo realizado por El-Gayar e colaboradores em 2016 foram coletados 40 isolados de *T. vaginalis* em pessoas do sexo feminino e através do método de extração de dsRNA, oito isolados, ou seja 20%, foram positivos para TvV. Neste estudo, a taxa de infecção de *T. vaginalis* vírus relatada foi inferior a encontrada nos estudos de Becker e colaboradores (2015) no qual ao avaliarem 30 amostras frescas de *T. vaginalis*, empregando o método de RT-PCR a positividade foi de 90%. Segundo Becker e colaboradores (2015) a divergência de positividade pode ser atribuída a localização geográfica, estilo de vida da população, método empregado para detecção de vírus e o tamanho da amostra.

Ainda no estudo de El-Gayar e colaboradores em 2016 os resultados destacam para possível correlação entre o TvV e tricomoníase em decorrência dos achados clínicos (Tabela 3). No mesmo estudo, corrimento vaginal foi o principal sintoma no grupo sintomático positivos para isolados de TvV sendo reportado por 20, ou seja, 100% da população estudada, já 12, ou seja, 60% da amostra referiram-se como sinal. Além disto, disúria e eritema vaginal também foram mencionados neste grupo. Outros sinais e sintomas, como prurido, queimação e edema vaginal, não foram significativamente associados ao vírus de RNA de fita dupla (dsRNA) na infecção viral por *T. vaginalis*. Esses resultados comprovam a associação entre TvV no curso da infecção com desenvolvimento de sinais e sintomas mais graves na tricomoníase, sugerindo que o vírus possui correlação positiva na patogênese da tricomoníase.

Tabela 3- Associação entre infecção por TvV de *T. vaginalis* e características clínicas

Sinais/ sintomas	TVV	
	Número (%) Com TvV	Número (%) Ausência de TvV
Corrimento vaginal		
Sintomas	20 (100)	0(0)
Sinais	12 (60)	8 (40)
Prurido		
Sintomas	23 (85.2)	4 (14.8)
Sinais	9 (69.2)	4 (30.8)
Disúria		
Sintomas	25 (89.3)	3 (10.7)
Sinais	7 (58.3)	5 (41.7)
Queimação		
Sintomas	26 (86.2)	4 (13.3)
Sinais	6 (60)	4 (40)
Dispareunia		
Sintomas	25 (86.2)	4 (13.8)
Sinais	7 (63.6)	4 (36.4)
Eritema		
Sintomas	21 (95.5)	1 (4.5)
Sinais	11 (61.1)	7 (38.9)
Edema vaginal		
Sintomas	32 (82.1)	7 (17.9)
Sinais	0 (0)	1 (100)

Fonte: El-Gayar et al., 2016

Segundo Bessarab e colaboradores (2000) e Benchimol e colaboradores (2002) é possível que um isolado de Tv possa ser simultaneamente infectado por diferentes cepas do TvV. Em 2011, Goodman e colaboradores (2011) reportam a presença de até quatro subtipos de TvV em um mesmo isolado de Tv. Esses subtipos podem ter relação direta com a patogênese na tricomoníase e na gravidade dos sinais e sintomas. Neste sentido, Fraga e colaboradores (2012) ao estudar isolados de Tv de mulheres jovens de hospitais em Cuba identificaram três cepas de TvV empregando RT-PCR. Segundo o estudo, através de sequenciamento do genoma e análise filogenética com outros genomas da família Totiviridae mostraram que as espécies do TvV infectados podem

influenciar na gravidade dos sinais e sintomas da tricomoníase com evolução para corrimento vaginal, disúria, dispareunia e eritema cervical. Foi reportado que a cepa C344 possui 82,7% de identidade de sequência dos genomas da espécie tipo 1, enquanto que os isolados C76 e C351 apresentam 84,7% e 84,2% de identidade de sequência dos genomas do Tvv 2. Em relação a sintomatologia foi identificado que a cepa C344 foi associada a corrimento vaginal, C76 corrimento vaginal, eritema vaginal, vulvar e cervical e C351 corrimento vaginal, disúria, dispareunia, prurido, eritema vaginal e cervical, ou seja, Tvv 2 pode ser classificado como mais virulento no curso da patogênese da tricomoníase. Esses achados encontra-se em concordância com os estudos realizados por El-Gayar e colaboradores (2016).

Segundo Margarita e colaboradores (2019) existe uma forte possibilidade de que o Tvv seja albergado pelo *T. vaginalis* e afete a gravidade dos sintomas da tricomoníase, como também influenciar na virulência, modificando a expressão do gene parasitário e estimulando respostas pró-inflamatórias. Além disto, Tvv usa uma RNA polimerase viral dependente de RNA para replicar seu material genético e com isso ele altera a expressão proteica total do Tv e, especialmente, a expressão das cisteína proteinases e da proteína imunogênica P270 (Khoshnan A et al., 1994). Em 2018, Graves e colaboradores realizaram um estudo de revisão que compila informações sobre o Tvv e foi relatado possível efeito do Tvv em regular positivamente a P270, cisteína proteinases e variação nos fenótipos de *T. vaginalis* em causar vários efeitos genéticos.

O *T. vaginalis* é um protozoário rico em proteinases principalmente do tipo cisteína, que estão envolvidas na degradação de proteínas através de hidrólise. É através das cisteínas proteinases (CPs) que *T. vaginalis* degrada a membrana basal e outros componentes das células epiteliais vaginais, incluindo hemoglobina, fibronectina e colágeno IV. Essas proteínas são importantes na citoadesão do *T. vaginalis* ao epitélio vaginal e induz citotoxicidade que por sua vez auxilia na sobrevivência do parasito e evasão imunológica do hospedeiro (Arroyo et al., 1995; Provenzano et al., 1997). Assim, a ausência destes componentes e mecanismos promovidos pelo Tvv, o Tv reduz a expressão destas proteínas e

consequentemente o virulência no curso da infecção.

Com relação à resposta inflamatória, Fichorova e colaboradores (2012) estabeleceram um modelo experimental de cultura *in vitro* que compõem mucosa vaginal humana para estudar *T. vaginalis*. A partir de 34 isolados de *T. vaginalis* purificados e caracterizados quanto à presença de Tvv por RT-PCR. Eles mostraram pela primeira vez que o Tvv aumenta as respostas pró-inflamatórias do hospedeiro humano. O Tv aderente às células epiteliais humanas sinaliza através de seu principal lipofosfoliglicano (LPG) de superfície e um ou mais receptores hospedeiros ainda desconhecidos desencadeiam uma maior ativação de NF- κ B, IL-8 e interferon tipo 1 resultado em maior atividade pró-inflamatória.

Fichorova et al. (2012) sugeriram pela primeira vez que dsRNA genômico e vírions purificados de tricomonas habitadas por Tvv desencadeiam a ativação de NF- κ B, IL-8 e interferon tipo 1 através de vias endossomais dependentes de TLR3/TRIF e a rápida fosforilação do regulador do interferon tipo 3 que são muito ativos na resposta pró-inflamatória. Além disso, eles demonstraram que tratamento com metronidazol aumenta as respostas pró-inflamatórias, por exemplo, NF- κ B, IL-8 e genes induzíveis por estresse do vírus.

Metronidazol e tinidazol são medicamentos de escolha para o tratamento da tricomoníase. Snipes et al., (2000) avaliaram uma possível existência de resistência ao metronidazol em 109 isolados de Tv positivos com Tvv. A descoberta realizada por Snipers e seus colaboradores (2000) foi de que pode existir resistência ao metronidazol num grupo estreitamente isolado, indicando que apenas uma ou muito poucas mutações ocorreram que resultaram em resistência. Tal mutação foi verificada na posição nucleotídica 66 da região ITS1 na qual uma timina substitui uma citosina. No entanto, foi verificado que há uma relação inversa entre esta mutação e a presença de Tvv no Tv. Na verdade, Tv que albergam Tvv, mostraram um aumento da suscetibilidade ao metronidazol.

Com relação ao Mh, o mesmo estudo realizado por Becker et al. (2015) no qual evidenciou resultados referente ao Tvv também relatou sua relação com o *M. hominis* em amostras do Sul do Brasil. O estudo foi o primeiro a empregar metodologia de sequenciamento para certificar a

análise e através da amplificação por PCR utilizando primers previamente descritos descobriram que 56,7% dos isolados frescos de *Tv* estavam infectados com *Mh*.

Curiosamente, *Tv* e *Mh* compartilham uma via bioquímica comum, ou seja, a via da arginina dihidrolase (ADH). A via ADH representa uma importante fonte energética para micoplasmas e, sob condições anaeróbias, *Tv* pode explorar a via do ADH para obter até 10% de suas necessidades energéticas (Yarlett, et al., 1996, Pereyre et al., 2009). Sendo assim, o protozoário e a bactéria competem pelo mesmo substrato bioquímico que é a arginina. *Tv* infectados por *Mh* apresenta maior produção de ATP por célula como consequência da redundância das vias protozoárias e bacterianas do ADH (Margarita et al., 2016). Ademais, o esgotamento da arginina ambiental livre é considerado uma importante estratégia de virulência microbiana para escapar dos efeitos tóxicos que se seguem com a produção de óxido nítrico (NO) pelos macrófagos (Ryan et al., 2009). Dado que a arginina é o substrato exclusivo para a síntese de NO pelos macrófagos, *Mh* pode ser protetor para *T. vaginalis* através da depleção de arginina pelas enzimas da via do ADH, o que leva à redução da produção de NO pelos macrófagos (Margarita et al., 2016).

A produção de adenosina trifosfato (ATP) foi explorada nos estudos *in vitro* realizados por Margarita e colaboradores (2016). Os autores destacam elevada e significativa produção de ATP em diferentes fases de crescimento (lag, exponencial ou estacionária) de cepas *Tv* infectadas por *Mh* (G3-MPM2) ou livres de *Mh* (G3) e sob diferentes concentrações ambientais de arginina. Os resultados mostraram maiores quantidades de ATP em *Tv* quando associado ao *Mh*, isto em todas as fases de crescimento. O aumento dos níveis de arginina livre fez a interação *T. vaginalis*-*M. hominis* aumentar ainda mais a produção de ATP por célula. Os níveis de arginina livre são elevados no ambiente vaginal durante as infecções, facilitando assim o metabolismo energético tanto do *T. vaginalis* quanto de *M. hominis*. Todos esses aspectos bioquímicos da simbiose podem ser fundamentais para o estabelecimento e manutenção da estrita associação microbiana entre *T. vaginalis* e *M. Hominis*, Tornando-se assim

uma parte essencial da fisiopatologia do parasito e da dinâmica das interações hospedeiro-patógeno (Morada et al., 2010).

Segundo Margarita et al., (2016) a medida que a taxa de crescimento do parasito aumenta, uma fração do aumento de ATP pode estar diretamente associada ao próprio parasita e não apenas à bactéria. Além desse achado foi evidenciada uma taxa de crescimento de *T. vaginalis* ~ 20% mais rápida quando associada ao *M. hominis*. Além disso, Margarita e colaboradores (2016) também demonstraram o efeito hemolítico, utilizando hemácias como células-alvo, de cepas de cepas *Tv* infectadas por *Mh* (G3-MPM2) ou livres de *Mh* (G3) destacam aumento de hemólise em cepas G3-MPM2. Segundo Fiori et al., (1996) e Hirt et al. (2011) estes resultados podem ser explicados pela regulação positiva de *T. vaginalis* devido à presença de bactérias simbióticas; por exemplo, aumentando a secreção de proteínas formadoras de poros de *T. vaginalis* ou aumentando a adesão do parasita às hemácias na presença de *M. hominis*.

Mh é um dos microrganismos mais comumente associados ao trabalho de parto prematuro e foi isolado em 40% de mostras de líquidos amnióticos de mulheres infectadas pelo *Tv* (Murtha et al., 2014). Junto a ele, o *Tv* também possui capacidade de causar efeitos adversos na gravidez como febre pós-parto e pós-aborto, ruptura prematura de membranas e baixo peso ao nascer (Silva et al., 2021).

Thrung Thu et al., (2018) estudaram *in vitro* 34 cepas de *Tv* isoladas da Itália e Moçambique entre 1994 a 2017 para avaliar a transmissibilidade de *Mh* virulento contendo genes bacterianos *alr*, *goiB* associados à invasão da cavidade amniótica e *goiC* relacionado a infecções intra-amnióticas e alto risco de parto prematuro. Os resultados revelam que, das 34 cepas, 29 estavam infectadas com *M. hominis*. O gene *goiC* esteve presente em 17 cepas (58,2%), enquanto *goiB* e *alr* foram detectados, em 11 (37,93%) e 28 (96,55%) isolados, respectivamente; desses, apenas 6 continham os 3 genes associados.

Além disso, foi demonstrado que Mh liberado por *T. vaginalis* é capaz de infectar células WISH (Linha celular humana imortalizada) *in vitro*. Estes dados confirmam a capacidade dos micoplasmas liberados por *T. vaginalis* de infectar células hospedeiras humanas e de se localizar intracelularmente, sugerindo um papel da infecção por *T. vaginalis* na transmissão de *M. hominis*. Por esse motivo, essa simbiose representa um fator de risco potencial adicional para resultados maternos adversos e partos prematuros durante a tricomoníase, já que o *T. vaginalis* pode transportar a bactéria permitindo assim sua multiplicação e transmissão (Klebanoff et al., 2001).

Fiori et al. (2013) realizaram um experimento sobre a estimulação de células monocítica humana THP-1 com duas cepas isoladas de Tv, um naturalmente livre de Mh e uma infectada experimentalmente com o Mh. Assim, demonstraram que Tv associado ao Mh expressa uma maior secreção de IL-1 β , IL-8, IL-23 e fator de necrose tumoral (TNF)- α em maior níveis que cepas de Tv. Assim, a simbiose foi capaz de estimular uma resposta imune massiva mediada pela produção de citocinas pró-inflamatórias. Curiosamente, a IL-23, fundamental para a imunidade adaptativa através da maturação de linfócitos Th17, foi secretada apenas por macrófagos na simbiose *M. hominis* e *T. vaginalis*, mas não apenas quando induzidos por Tv. Logo, é sugerido a capacidade de *M. hominis* em simbiose influenciar na infecção.

Assim como na simbiose entre Tv-Tvv foi sugerido que a associação entre o *T. vaginalis* e o *M. hominis* pode provocar resistência a certos medicamentos. A possibilidade da simbiose entre *T. vaginalis* e *M. hominis* em interferir na resistência ao Metronidazol já foi alvo de muitas pesquisas com resultados contraditórios. Nesse viés, Margarita et al.(2022), analisaram 17 cepas de *T. vaginalis* isoladas na Itália contendo *M. hominis* e através de métodos de PCR quanto à resistência *in vitro* ao metronidazol. Ao final, foi relatado que a presença do simbionte *M. hominis* está positivamente relacionada a uma maior sensibilidade ao metronidazol em *T. vaginalis*. Diferentemente dos resultados de Xiao et al. (2006), onde ao analisar 14 amostras de *T. vaginalis* infectados com *M. hominis*, entre

2003-2004 na china, os estudos *in vitro* expôs um aumento da resistência nas amostras onde a média das concentrações letais mínimas (MLC's) de isolados contendo a associação do *T.vaginalis* com o *M. hominis* infectados por micoplasma é ~10 vezes maior que a média de isolados não infectados.

6. CONCLUSÃO

- Os artigos destacam diversidade das cepas de Tv, sua distribuição geográfica, estilo de vida dos infectados, especialmente da população feminina, e a padronização de métodos laboratoriais para o diagnóstico do Tvv e/ou Mh.
- Na coinfeção, quando o Tv alberga Tvv e/ou Mh ocorre maior gravidade no curso da tricomoníase com destaque para maior corrimento, lesões tissulares e gravidade nos sinais e sintomas.
- Existem várias hipóteses para maior patogenicidade no curso infecção pelo Tv durante a coinfeção com Tvv e/ou Mh na gravidade da patogênese da tricomoníase; incluindo fatores imunológicos, bioquímicos e/ou genéticos.
- *Trichomonas vaginalis* albergando *Trichomonas vaginalis* vírus e *Mycoplasma homini* mostrou-se sensível no tratamento com o metronidazol.
- Os resultados destacam a escassez de artigos que correlacionam a infecção pelo Tv com endossimbiontes, Tvv e o Mh.

7. REFERÊNCIAS

Allsworth JE, Ratner JA, Peipert JF. **Trichomoniasis and other sexually transmitted infections: results from the 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Surveys.** Sex Transm Dis. 2009 Dec;36(12):738-44. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181b38a4b. PMID: 19734826; PMCID: PMC3117286.

Arroyo R and Alderete JF. **Two Trichomonas vaginalis surface proteinases bind to host epithelial cells and are related to levels of cytoadherence and cytotoxicity.** Arch Med Res 1995; 26: 279–285.

Benchimol M, Gadelha AP, de Souza W. **Estruturas celulares e organelas incomuns em Giardia intestinalis e Trichomonas vaginalis são alvos potenciais de medicamentos.** Microorganismos . 2022; 10(11):2176. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112176>

Bhakta SB, Moran JA, Mercer F. **Neutrophil interactions with the sexually transmitted parasite Trichomonas vaginalis: implications for immunity and pathogenesis.** Open Biol. 2020 Sep;10(9):200192. doi: 10.1098/rsob.200192. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32873151; PMCID: PMC7536067.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis.** Brasília; 2015. acesso em 14/03/2024. Available http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_

Burch TA, Rees CW, Reardon L. **Diagnóstico de vaginite por Trichomonas vaginalis .** Sou J Obstet Gynecol 1959; 77 :309–13.

Carter, J.E. & Whithaus, K.C. 2008. Neonatal respiratory tract involvement by Trichomonas vaginalis: a case report and review of the literature. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene 78: 17 a 19.

Chaplin DD. **Overview of the immune response.** J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980. PMID: 20176265; PMCID: PMC2923430.

Chesson HW, Blandford JM, Pinkerton SD. **Estimates of the annual number and cost of new HIV infections among women attributable to trichomoniasis in the United States.** Sex Transm Dis. 2004 Sep;31(9):547-51. doi: 10.1097/01.olq.0000137900.63660.98. PMID: 15480116.

Christina A. Muzny, Olivia T. Van Gerwen. **Secnidazole for Trichomoniasis in Women and Men,** Sexual Medicine Reviews, Vol 10, Issue 2, 2022, Pages 255-262, ISSN 2050-0521,. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.12.004>.

Débora da Luz Becker, Odelta dos Santos, Amanda Piccoli Frasson, Graziela de Vargas Rigo, Alexandre José Macedo, Tiana Tasca. **High rates of double-stranded RNA viruses and Mycoplasma hominis in Trichomonas vaginalis clinical isolates in South Brazil,** Infection, Genetics and Evolution, Volume 34, 2015, Pages 181-187, ISSN 1567-1348, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2015.07.005>.

Dessi D, Margarita V, Cocco AR, Marongiu A, Fiori PL, Rappelli P. **Trichomonas vaginalis and Mycoplasma hominis: new tales of two old friends.** Parasitology. 2019 Aug;146(9):1150-1155. doi: 10.1017/S0031182018002135. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30616707.

Domingues, Carmen Silvia Bruniera et al. **Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: vigilância epidemiológica.** Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. v. 30. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1679-4974202100002.esp1>>. ISSN 2237-9622.

El-Gayar EK, Mokhtar AB, Hassan WA. **Molecular characterization of double-stranded RNA virus in Trichomonas vaginalis Egyptian isolates and its association with pathogenicity.** Parasitol Res. 2016 Oct;115(10):4027-36. doi: 10.1007/s00436-016-5174-3. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27316695.

Farage M, Maibach H. **Lifetime changes in the vulva and vagina.** Arch Gynecol Obstet. 2006 Jan;273(4):195-202. doi: 10.1007/s00404-005-0079-x. Epub 2005 Oct 6. PMID: 16208476.

Fichorova RN, Lee Y, Yamamoto HS, Takagi Y, Hayes GR, Goodman RP, Chepa-Lotrea X, Buck OR, Murray R, Kula T, Beach DH, Singh BN, Nibert ML. **Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy.** PLoS One. 2012;7(11):e48418. doi: 10.1371/journal.pone.0048418. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23144878; PMCID: PMC3492353.

Fiori PL, Diaz N, Cocco AR, Rappelli P, Dessì D. **Association of Trichomonas vaginalis with its symbiont Mycoplasma hominis synergistically upregulates the in vitro proinflammatory response of human monocytes.** Sex Transm Infect. 2013 Sep;89(6):449-54. doi: 10.1136/sextrans-2012-051006. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23633668.

Fraga J, Rojas L, Sariego I, Fernández-Calienes A. **Genetic characterization of three Cuban Trichomonas vaginalis virus. Phylogeny of Totiviridae Family.** Infection, Genetics and evolution, Vol12, Issue1, 2012, Pages113-120, ISSN1567-1348., <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.10.020>.

FREITAS, Letícia Fernanda Q. et al. **Prevalência de microrganismos em secreção vaginal de gestantes de alto risco de uma maternidade em Caruaru, Pernambuco, Brasil.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 56, 2020

Govender Y, Chan T, Yamamoto HS, Budnik B, Fichorova RN. **The Role of Small Extracellular Vesicles in Viral-Protozoan Symbiosis: Lessons From Trichomonasvirus in an Isogenic Host Parasite Model.** Front Cell Infect Microbiol. 2020 Nov 5;10:591172. doi: 10.3389/fcimb.2020.591172. PMID: 33224901; PMCID: PMC7674494.

Goret J, Béven L, Faustin B, Contin-Bordes C, Le Roy C, Claverol S, Renaudin H, Bébéar C, Pereyre S. **Interaction of Mycoplasma hominis PG21 with Human Dendritic Cells: Interleukin-23-Inducing Mycoplasmal Lipoproteins and Inflammasome Activation of the Cell.** J Bacteriol. 2017 Jul 11;199(15):e00213-17. doi: 10.1128/JB.00213-17. PMID: 28559291; PMCID: PMC5512221.

Graves KJ, Ghosh AP, Kissinger PJ, Muzny CA. **Trichomonas vaginalis vírus: a review of the literature.** International Journal of STD & AIDS, 2019, Vol 30, Ed. 5, 1–9, <https://doi.org/10.1177/0956462418809767>.

Graves KJ, Ghosh AP, Schmidt N, Augostini P, Secor WE, Schwebke JR, Martin DH, Kissinger PJ, Muzny CA. **Trichomonas vaginalis Virus Among Women With Trichomoniasis and Associations With Demographics, Clinical Outcomes, and Metronidazole Resistance.** Clin Infect Dis. 2019 Nov 27;69(12):2170-2176. doi: 10.1093/cid/ciz146. PMID: 30768180; PMCID: PMC6880324.

Hirt RP. **Trichomonas vaginalis virulence factors: an integrative overview**. Sex Transm Infect. 2013 Sep;89(6):439-43. doi: 10.1136/sextrans-2013-051105. Epub 2013 May 21. PMID: 23694938; PMCID: PMC3749517.

Hobbs MM, Lapple DM, Lawing LF, Schwebke JR, Cohen MS, Swygard H, Atashili J, Leone PA, Miller WC, Seña AC. **Methods for detection of Trichomonas vaginalis in the male partners of infected women: implications for control of trichomoniasis**. J Clin Microbiol. 2006 Nov;44(11):3994-9. doi: 10.1128/JCM.00952-06. Epub 2006 Sep 13. PMID: 16971646; PMCID: PMC1698299.

Ibáñez-Escribano, Alexandra; Gomes-Barrio A. **Trichomonas vaginalis: la versatilidad de un parásito tenaz**. In: Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia. Vol 83, no 1, pág 10-47 2017.

Judit Ester Méndez Izquierdo, Cristina Fonseca Berzal y Alexandra Ibáñez Escribano. **Trichomonas vaginalis: diagnóstico de una infección de transmisión sexual olvidada**. ANALES RANF [Internet]. Real Academia Nacional de Farmacia; An. Real Acad. Farm., 2023, Vol 89, Número 2. pp. 135-147 <https://doi.org/10.53519/analesranf.2023.89.02.01>

Kalia N, Singh J, Kaur M. **Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review**. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020 Jan 28;19(1):5. doi: 10.1186/s12941-020-0347-4. PMID: 31992328; PMCID: PMC6986042.

Kissinger P. **Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues**. BMC Infect Dis. 2015 Aug 5;15:307. doi: 10.1186/s12879-015-1055-0. PMID: 26242185; PMCID: PMC4525749.

Kissinger PJ, Gaydos CA, Seña AC, Scott McClelland R, Soper D, Secor WE, Legendre D, Workowski KA, Muzny CA. **Diagnosis and Management of Trichomonas vaginalis: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines**. Clin Infect Dis. 2022 Apr 13;74(Suppl_2):S152-S161. doi: 10.1093/cid/ciac030. PMID: 35416973; PMCID: PMC9006969.

Krause, D. C; Taylor-Robinson, D. **Mycoplasmas which infect humans**. In: MANILOFF, J.; MCELHANEY, R. N.; FINCH, L. R.; BASEMAN, J. B. (Ed.). Mycoplasmas: molecular biology and pathogenesis. Washington (DC): American Society for Microbiology, 1992. p. 417-444.

Ley K, Hoffman HM, Kubes P, Cassatella MA, Zychlinsky A, Hedrick CC, Catz SD. **Neutrophils: New insights and open questions**. Sci Immunol. 2018 Dec 7;3(30):eaat4579. doi: 10.1126/sciimmunol.aat4579. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30530726.

Madeline Sutton, Maya Sternberg, Emilia H. Koumans, Geraldine McQuillan, Stuart Berman, Lauri Markowitz, **The Prevalence of Trichomonas vaginalis Infection among Reproductive-Age Women in the United States, 2001–2004, Clinical Infectious Diseases**, Volume 45, Issue 10, 15 November 2007, Pages 1319–1326, <https://doi.org/10.1086/522532>

Margarita V, Cao LC, Bailey NP, Ngoc THT, Ngo TMC, Nu PAT, Diaz N, Dessì D, Hirt RP, Fiori PL, Rappelli P. **Effect of the Symbiosis with Mycoplasma hominis and Candidatus Mycoplasma Girerdii on Trichomonas vaginalis Metronidazole Susceptibility**. Antibiotics (Basel). 2022 Jun 16;11(6):812. doi: 10.3390/antibiotics11060812. PMID: 35740218; PMCID: PMC9220282.

Margarita V, Fiori PL, Rappelli P. **Impact of Symbiosis Between Trichomonas vaginalis and Mycoplasma hominis on Vaginal Dysbiosis: A Mini Review**. Front Cell Infect

Microbiol. 2020 May 8;10:179. doi: 10.3389/fcimb.2020.00179. PMID: 32457847; PMCID: PMC7226223

Margarita V, Rappelli P, Dessì D, Pintus G, Hirt RP, Fiori PL. **Symbiotic Association with *Mycoplasma hominis* Can Influence Growth Rate, ATP Production, Cytolysis and Inflammatory Response of *Trichomonas vaginalis*.** Front Microbiol. 2016 Jun 20;7:953. doi: 10.3389/fmicb.2016.00953. PMID: 27379081; PMCID: PMC4913105.

McClelland RS, Sangare L, Hassan WM, Lavreys L, Mandaliya K, Kiarie J, Ndinya-Achola J, Jaoko W, Baeten JM. **Infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of HIV-1 acquisition.** J Infect Dis. 2007 Mar 1;195(5):698-702. doi: 10.1086/511278. Epub 2007 Jan 22. PMID: 17262712.

Mercer F, Johnson PJ. ***Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses.** Trends Parasitol. 2018 Aug;34(8):683-693. doi: 10.1016/j.pt.2018.05.006. Epub 2018 Jun 29. PMID: 30056833.

Muzny CA, Van Gerwen OT. **Secnidazole for Trichomoniasis in Women and Men.** Sex Med Rev. 2022 Apr;10(2):255-262. doi: 10.1016/j.sxmr.2021.12.004. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35153156.

Neves, Eduardo Pereira. **Parasitologia Humana. 11° edição.** São. Paulo, Editora Atheneu, 2016.

Nohgawa M, Sasada M, Maeda A, Asagoe K, Harakawa N, Takano K, Yamamoto K, Okuma M. **Leukotriene B4-activated human endothelial cells promote transendothelial neutrophil migration.** J Leukoc Biol. 1997 Aug;62(2):203-9. doi: 10.1002/jlb.62.2.203. PMID: 9261334.

Nye, Melinda B.; SCHWEBKE, Jane R.; BODY, Barbara A. **Comparison of APTIMA *Trichomonas vaginalis* transcription-mediated amplification to wet mount microscopy, culture, and polymerase chain reaction for diagnosis of trichomoniasis in men and women.** American journal of obstetrics and gynecology, v. 200, n. 2, p. 188. e1-188. e7, 2009.

Van Gerwen OT, Skye A. Opsteen, Keonte J. Graves, Christina A. Muzny. **Trichomoniasis, Infectious Disease Clinics of North America**, Vol 37, Issue 2, 2023, Pag 245-265, ISSN 0891-5520, <https://doi.org/10.1016/j.idc.2023.02.001>.

OMS- Organização Mundial da Saúde. A cada dia, há 1 milhão de novos casos de infecções sexualmente transmissíveis curáveis. Brasil. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/6-6-2019-cada-dia-ha-1-milhao-novos-casos-infeccoes-sexualmente-transmissiveis-curaveis> . Acesso em: 13 mar. 2024

Parent KN, Takagi Y, Cardone G, et al. **Structure of a protozoan virus from the human genitourinary parasite *Trichomonas vaginalis*.** MBio 2013; 4: e00056-13. DOI: 10.1128/mBio.00056-13

Patel, Eshan U. et al. **Prevalence and correlates of *Trichomonas vaginalis* infection among men and women in the United States.** Clinical Infectious Diseases, v. 67, n. 2, p. 211-217, 2018.

Provenzano D, Khoshnan A and Alderete JF. **Involvement of dsRNA virus in the protein composition and growth kinetics of host *Trichomonas vaginalis*.** Arch Virol 1997; 142: 939–952.

Raina Fichorova, Jorge Fraga, Paola Rappelli, Pier Luigi Fiori. ***Trichomonas vaginalis* infection in symbiosis with *Trichomonasvirus* and *Mycoplasma*,** Research in

Microbiology. Vol 168, Issues 9– 10, 2017, Pag 882-891,ISSN 0923-2508.
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.03.005>.

Rappelli P, Carta F, Delogu G, Addis MF, Dessì D, Cappuccinelli P, Fiori PL. **Mycoplasma hominis and Trichomonas vaginalis symbiosis: multiplicity of infection and transmissibility of M. hominis to human cells.** Arch Microbiol. 2001 Jan;175(1):70-4. doi: 10.1007/s002030000240. PMID: 11271423.

Rivers, Charles A.; MUZNY, Christina A.; SCHWEBKE, Jane R. **Diagnostic rates differ on the basis of the number of read days with the use of the InPouch culture system for Trichomonas vaginalis screening.** Journal of Clinical Microbiology, v. 51, n. 11, p. 3875-3876, 2013.

Ryan CM, Mehlert A, Richardson JM, Ferguson MA, Johnson PJ. **Chemical structure of Trichomonas vaginalis surface lipoglycan: a role for short galactose (β 1-4/3) N-acetylglucosamine repeats in host cell interaction.** J Biol Chem. 2011 Nov 25;286(47):40494-508. doi: 10.1074/jbc.M111.280578. Epub 2011 Sep 7. PMID: 21900246; PMCID: PMC3220458.

Ryu JS, Min DY. **Trichomonas vaginalis and trichomoniasis in the Republic of Korea.** Korean J Parasitol. 2006 Jun;44(2):101-16. doi: 10.3347/kjp.2006.44.2.101. PMID: 16809958; PMCID: PMC2532633.

Schwebke, Jane R. et al. **Clinical evaluation of the Cepheid Xpert TV assay for detection of Trichomonas vaginalis with prospectively collected specimens from men and women.** Journal of clinical microbiology, v. 56, n. 2, p. 10.1128/jcm. 01091-17, 2018.

Sheldon R Morris, Claire C Bristow, Michael R Wierzbicki, Mark Sarno, et al.. **Performance of a single-use, rapid, point-of-care PCR device for the detection of Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, and Trichomonas vaginalis: a cross-sectional study,** The Lancet Infectious Diseases, Vol 21, Issue 5, 2021, Pages 668-676, ISSN 1473-3099, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30734-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30734-9).

SILVER B. J., GUY R. J., KALDOR J.M., et al. **Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis.** Sex Transm Dis. 2014; 41(6):369–76

Silva AM, Diniz EGM, França WM, Rocha JVR, Nunes PHV, Santos VHB, Silva HAMF, Araújo HDA, Albuquerque MCPA, Aires AL. **Imunopatologia induzida por trichomonas vaginalis durante a gestação e o risco de aborto e parto prematuro.** Revista de Patologia do Tocantins, 8(1). 2021. DOI: 10.20873/uft.2446-6492.2020v8n1p3

Silver B. J, Guy R. J., Kaldor J.M., et al. **Trichomonas vaginalis as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis.** Sex Transm Dis. 2014; 41(6):369–76

Snipes LJ, Gamard PM, Narcisi EM, Beard CB, Lehmann T, Secor WE. **Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of Trichomonas vaginalis clinical isolates.** J Clin Microbiol. 2000 Aug;38(8):3004-9. doi: 10.1128/JCM.38.8.3004-3009.2000. PMID: 10921968; PMCID: PMC87171.

Sonkar, S. C.; et al., **Molecular-Beacon-Based asymmetric PCR assay for easy visualization of amplicons in the diagnosis of trichomoniasis.** Biosensors and Bioelectronics, 2016, 86, 41-47. 6.

Stinghen A., Nascimento, A,J; Leonart, M.S.S. **Método de Papanicolaou em material cérvico-vaginal para triagem de infecção por *Candida sp*, *Trichomonas vaginalis* e *Chlamydia***. Revista Brasileira de Análises Clínicas. v.36, n.2, p.111-115, 2004, Brasil.

SUTTON, Madeline et al. **The prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection among reproductive-age women in the United States, 2001–2004**. Clinical infectious diseases, v. 45, n. 10, p. 1319-1326, 2007.

Taylor-Robinson D. **Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium***. Res Microbiol. 2017 Nov-Dec;168(9-10):875-881. doi: 10.1016/j.resmic.2017.02.009. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28263902.

Thi Trung Thu T, Margarita V, Cocco AR, Marongiu A, Dessì D, Rappelli P, Fiori PL. ***Trichomonas vaginalis* Transports Virulent *Mycoplasma hominis* and Transmits the Infection to Human Cells after Metronidazole Treatment: A Potential Role in Bacterial Invasion of Fetal Membranes and Amniotic Fluid**. J Pregnancy. 2018 Aug 2;2018:5037181. doi: 10.1155/2018/5037181. PMID: 30174955; PMCID: PMC6098910.

Thu T.T.T., et al., ***Trichomonas vaginalis* transports virulent *Mycoplasma hominis* and transmits the infection to human cells after metronidazole treatment: a potential role in bacterial invasion of fetal membranes and amniotic fluid**. Jr of Pregnancy. 2018, 1-6.

Van der Pol B. **Clinical and Laboratory Testing for *Trichomonas vaginalis* Infection**. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 54, 1, 7-12. 5.

Van Gerwen, Olivia T. et al. **Epidemiology, natural history, diagnosis, and treatment of *Trichomonas vaginalis* in men**. Clinical Infectious Diseases, v. 73, n. 6, p. 1119-1124, 2021.

Van Gerwen OT, Muzny CA. **Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection**. F1000Res. 2019 Sep 20;8:F1000 Faculty Rev-1666. doi: 10.12688/f1000research.19972.1. PMID: 31583080; PMCID: PMC6758837.

Vivian Osei Poku, Maternal mortality: **The role of *Mycoplasma hominis* and its impact on neonatal health**, Health Sciences Review, Vol 4, 2022, 100036, ISSN 2772-6320, <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100036>.

Xiao JC, Xie LF, Fang SL, Gao MY, Zhu Y, Song LY, Zhong HM, Lun ZR. **Symbiosis of *Mycoplasma hominis* in *Trichomonas vaginalis* may link metronidazole resistance in vitro**. Parasitol Res. 2006 Dec;100(1):123-30. doi: 10.1007/s00436-006-0215-y. Epub 2006 Jul 18. PMID: 16847608.

Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. **The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections**. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jan 11;113(1-02):11-22. doi: 10.3238/arztebl.2016.0011. PMID: 26931526; PMCID: PMC4746407.

Wang AL and Wang CC. **A linear double-stranded RNA in *Trichomonas vaginalis***. J Biol Chem 1985; 260: 3697–3702.

World Health Organization, WHO, **Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021** <https://www.who.int/publications-detail/WHO-RHR16.09>, acesso em 15/05/2020.

Wölner-Hanssen, Pål et al. **Clinical manifestations of vaginal trichomoniasis**. *Jama*, v. 261, n. 4, p. 571-576, 1989.

Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually **Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021**. *MMWR Recomm Rep*. 2021 Jul 23;70(4):1-187. doi: 10.15585/mmwr.rr7004a1. PMID: 34292926; PMCID: PMC8344968.