

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**Tricomoniase e complicações em gestantes: revisão da literatura**

ÁGATA GIUSEPPE MENEZES

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

ÁGATA GIUSEPPE MENEZES

**Tricomoníase e complicações em gestantes: revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio grande do Sul como requisito à obtenção do título de grau de Farmacêutico.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Tiana Tasca

Porto Alegre, 2022

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pois sem ele seria impossível percorrer esse caminho.

A minha mãe Adriana, que mesmo não estando fisicamente presente, sei que está sempre cuidando de mim e da nossa família.

A minha família por todo amor e dedicação a mim durante toda a minha vida e trajetória acadêmica. Ao meu pai Visantonio, pelo carinho, apoio e zelo. A minha irmã Adriele, por ser minha melhor amiga, minha inspiração, estar sempre do meu lado e ter incentivado e sonhado comigo este momento. A minha sobrinha/afilhada Aurora, por tornar meus dias mais leves, coloridos e cheios de amor.

A minha professora orientadora Dra. Tiana Tasca, pois sem ela a realização desse trabalho não seria possível. Agradeço a orientação, atenção e por me inspirar a ser melhor como ser humano e profissional, bem como todas as oportunidades concedidas a mim.

Ao grupo de pesquisa GPTrico pela oportunidade de aprender com pessoas tão dedicadas e cheias de conhecimento.

Agradeço a todas as amigas, em especial Duda, Fran, Duda Mallet e Marina, que a faculdade me proporcionou ao longo destes anos que tornaram a jornada mais leve e divertida e que levo comigo para a vida toda.

Aos meus familiares e amigos pelo carinho e torcida.

## **APRESENTAÇÃO**

Esse Trabalho de Conclusão de Curso foi redigido sob a forma de artigo ao qual foi elaborado segundo as normas da revista Gynecology & Obstetrics, apresentadas em anexo.

## RESUMO

O *Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais comum no mundo. A OMS estima uma incidência 156 milhões de novos casos da infecção a cada ano e uma prevalência de 110 milhões de infectados, no qual as mulheres com idade reprodutiva são mais afetadas. A infecção não é notificável e em cerca de 80% dos casos em homens e mulheres é assintomática. No entanto, quando sintomática, ocorrem consequências graves, como resultados adversos durante a gravidez, infertilidade e aumento do risco de aquisição do HIV. Para obter sucesso no parasitismo, o *T. vaginalis* desenvolve processo complexo contra as células hospedeiras que inclui mecanismos contato-dependentes e independentes e evasão da resposta imunológica. O tratamento de primeira escolha e mais antigo é realizado com metronidazol. O objetivo desta revisão foi determinar a prevalência, os fatores e associações de risco da infecção por *T. vaginalis* em gestantes e relatar casos da infecção; além de ressaltar a importância e as práticas de diagnóstico e tratamento da tricomoníase. Os dados obtidos revelam a preocupante ausência de triagem no diagnóstico, falta de adesão ao tratamento adequado e de informação sobre a tricomoníase em portadoras gestantes. Ainda, a resistência aos medicamentos gera sequelas ao feto e os efeitos da infecção por *T. vaginalis* em gestantes e recém-nascido são relatados.

**Palavras-chave:** *Trichomonas vaginalis*, Tricomoníase, gestação, epidemiologia, parto prematuro, diagnóstico, tratamento

## **ABSTRACT**

Trichomonas vaginalis is the etiological agent of trichomoniasis, the most common non-viral sexually transmitted infection (STIs) in the world. WHO estimates an incidence of 156 million new cases of infection each year and a prevalence of 110 million infected, in which women of reproductive age are most affected. The infection is notifiable and in about 80% of cases in men and women is asymptomatic. However, when symptomatic, serious consequences occur, such as adverse outcomes during pregnancy, infertility, and increased risk of HIV acquisition. To achieve success in parasitism, *T. vaginalis* develops a complex process against host cells that includes contact-dependent and independent mechanisms and avoidance of the immune response. The first choice treatment is performed with metronidazole. The aim of this review was to determine the prevalence and risk factors associations of *T. vaginalis* infection in pregnant women and report cases of infection, in addition to highlighting the importance and practices of diagnosis and treating trichomoniasis. Data revealed concern related to the absence of screening in diagnosis, lack of appropriate treatment and information on trichomoniasis in pregnant carriers. Besides, these are associated with drug resistance, and the effects of infection by *T. vaginalis* in pregnant women and newborns are reported.

**Key-words:** *Trichomonas vaginalis*, Trichomoniasis, Pregnancy, premature delivery, diagnostic, treatment, epidemiology.

## INTRODUÇÃO

O protozoário parasita flagelado *Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, infecção no trato urogenital feminino e masculino, e o ser humano é o único hospedeiro natural. Classificada como uma infecção sexualmente transmissível (IST) leve e curável; no entanto, com alta prevalência e incidência no mundo [1]. A infecção é associada ao HIV, pois o portador se torna mais suscetível e vulnerável a adquirir o vírus; cerca de 24% de infecções por HIV têm relação direta com a tricomoníase [2]. A tricomoníase é um problema para a saúde pública, principalmente pelo aumento na prevalência em mulheres em idade reprodutiva que resulta em casos com complicações graves como infertilidade, doença inflamatória pélvica e câncer cervical [1]. A infecção pertence ao grupo das infecções parasitárias negligenciadas (INFs), e é alvo do Centers for Disease Control and Prevention (CDC) como prioridade para a ação de saúde pública [3]. Diagnóstico, prevenção e tratamento são fundamentais para a redução das infecções, transmissão do HIV e complicações [1].

A tricomoníase pode persistir por longo período de tempo, cerca de 25% a 50% das mulheres não apresentam sintomas clínicos e cerca de 11% a 17% apresentam corrimento com odor, prurido, anormal ou ardência vaginal [4]. A primeira manifestação da infecção é a mudança do pH vaginal, aonde em mulheres saudáveis varia de 3,8-4,5 e em portadoras da infecção é maior que 5,0. A maioria dos casos de tricomoníase em homens é assintomática [2].

A infecção por *T. vaginalis* não é considerada uma doença de notificação compulsória, pois não atende a todos os requisitos das “Diretrizes Atualizadas para Avaliação de Sistemas de Vigilância em Saúde Pública”, publicadas no Morbidity and Mortality Weekly Report em 2001, e “Planning a Public Health

Surveillance System” divulgadas no Pan Boletim Epidemiológico da Organização Americana de Saúde em 1995. A tricomoníase se enquadra em apenas três dos sete quesitos: critério de frequência da doença em população, critérios de disparidades associadas e critérios de comunicabilidade/ transmissibilidade [5].

Os fármacos aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA, EUA) para o tratamento da tricomoníase são o metronidazol e o tinidazol. Recentemente, em 2021, o FDA aprovou o secnidazol, também pertencente à classe dos 5-nitroimidazóis [6]. O fármaco de primeira escolha é o metronidazol e, embora eficaz na maioria dos casos, apresenta efeitos adversos que incluem náuseas, vômitos, cefaleia, insônia, vertigem e sonolência [7]. A primeira descrição de falha terapêutica do metronidazol na tricomoníase foi relatada em 1962, apenas três anos após a introdução do metronidazol para o tratamento desta infecção [8]. Assim, apesar de a tricomoníase ser considerada uma IST curável, as falhas terapêuticas incluem a resistência dos isolados de *T. vaginalis* aos fármacos 5-nitroimidazóis, estimada em 9,6% [9-10]. Esses valores, quando comparados à prevalência e incidência, geram preocupantes números de 160.000 pessoas nos EUA e aproximadamente 10 milhões no mundo necessitando tratamento alternativo [11]. Furazolidona, sulfato de paromomicina, iodo povidona e ácido bórico têm mostrado algum efeito nos tratamentos intravaginais, mas são muito menos eficazes que os 5-nitroimidazóis [12-13]. Secnidazol foi recentemente aprovado para uso na tricomoníase; no entanto, trata-se de fármaco pertencente a mesma classe do metronidazol e tinidazol e portanto, elevado risco de desenvolver resistência [14].

Esta revisão de literatura utilizou artigos publicados nos bancos de dados Pubmed e ScienceDirect, nos últimos 20 anos para contextualizar e ressaltar o risco da infecção por *T. vaginalis* em gestantes. Os termos utilizados na busca foram: “*Trichomonas vaginalis*, tricomoníase pregnancy, Sexually Transmitted Infection, tricomoníase premature, diagnostic, treatment, epidemiology”. Artigos publicados em outro idioma que não inglês, espanhol ou português foram excluídos.

## **EPIDEMIOLOGIA DA TRICOMONÍASE EM GESTANTES**

A tricomoníase tem incidência mundial de cerca de 156 milhões de pessoas infectadas na faixa etária de 15 a 49 anos, no ano de 2016 [15]. Em homens e mulheres a infecção ocorre de forma assintomática em cerca de 80% dos casos [2].

A prevalência em diversos países é influenciada por inúmeros fatores, como atividade sexual, diversidade de parceiros sexuais, imunodeprimidos com outras IST, faixa etária, ciclo menstrual, nível socioeconômico e possibilidade de acesso ao diagnóstico e tratamento eficaz [16]. Outros fatores propícios para a colonização do parasito no hospedeiro são dependentes da variabilidade genética e a resposta imune do portador [3].

A incidência maior em mulheres jovens é explicada e relacionada com a presença do estrogênio, em níveis elevados durante a gestação. Em mulheres acima de 50 anos o estrogênio é ausente, não contribuindo com a modificação do pH vaginal e assim, não beneficiando o estabelecimento do parasito [17- 18- 19].

Nos EUA não existem práticas recomendadas de triagem de *T. vaginalis* [20]. A estimativa e prevalência nas mulheres é de 2,8%- 3,1%, elevando o risco de aquisição do HIV e aumento de 40% - 50% de efeitos graves para gestantes. A triagem existe apenas para mulheres HIV-positivas ou sintomáticas, e os homens são tratados apenas empiricamente. O metronidazol é o fármaco de primeira escolha, e o parceiro sexual também deve receber o tratamento simultaneamente após o diagnóstico positivo. Caso a infecção persistir após o tratamento é investigada a resistência ao metronidazol [21].

A prevalência global em grávidas varia geograficamente. Uma revisão sistemática com 75 estudos de prevalência de IST em mulheres grávidas em 2016 revelou a presença da tricomoníase entre 3,9 a 24,6% em países de baixa a média renda, como América Latina e sul da África. Um estudo mais recente constatou prevalência de *T. vaginalis* em 20% entre gestantes infectadas pelo HIV na África do Sul e altas taxas de infecção incidente em gestantes (9,2/100 pessoas-ano) na África do Sul e Zimbábue [22]. Outro estudo realizado em Ruanda verificou a relação entre gestantes com tricomoníase e HIV, onde 20,2% eram gestantes HIV-positivas e 10,9% eram gestantes HIV-negativas [4]. Esta pesquisa utilizou gestantes HIV+ e HIV- que foram acompanhadas durante os últimos três meses de gestação. Em cada consulta de acompanhamento mensal até o parto, houve rastreamento das infecções genitais na presença de sinais e sintomas clínicos. Os resultados obtidos foram: taxa de soroprevalência do HIV de 34,4%, 384 mulheres HIV+ e 381 mulheres HIV- de mesma paridade e idade participaram. A prevalência de infecções genitais no momento da inscrição na pesquisa foi geralmente maior em mulheres HIV+ do que em mulheres HIV-: sífilis, 6,3% versus 3,7%; *Neisseria gonorrhoea*, 7,0% versus 2,4%; *T. vaginalis*,

20,2% versus 10,9%; *Chlamydia trachomatis*, 3,4% versus 5,5%; *Candida vaginalis*, 22,3% versus 20,1%. O risco de adquirir infecções genitais até o momento do parto também foi maior em mulheres HIV+ do que em mulheres HIV-: 1,0 para sífilis; 3,7 para *Neisseria gonorrhéia*; 2,6 para *T. vaginalis* e 1,6 para *Candida vaginalis* [23].

## **PATOGENICIDADE E EVASÃO DO SISTEMA IMUNE PELO *T. vaginalis***

O *T. vaginalis* é um patógeno extracelular que se adere em células hospedeiras através de moléculas da superfície do hospedeiro, originando a infecção [24]. A colonização na mucosa do hospedeiro depende de diferentes mecanismos de interação em tecidos, células e macromoléculas [25]. Para a completa invasão, ocorre a transformação do trofozoíto para a forma ameboide, citoaderência, atividade hemolítica, citotoxicidade às células hospedeiras por ação de peptidases do *T. vaginalis*, mecanismos independentes de contato e fator de descamação de células, fagocitose e, por fim, evasão da resposta imune do hospedeiro [3].

A citoaderência inicia com a ligação do trofozoíto à mucina, transformação morfológica (forma piriforme para ameboide), interações do tipo ligante-receptor entre o *T. vaginalis* e as células epiteliais vaginais, e a citoaderência (5 proteínas de superfície ou adesinas são mediadoras, AP120, AP65, AP51, AP33 e AP23) [1]. O ferro é um fator de virulência e é importante na patogenicidade de *T. vaginalis*. Nas altas concentrações de ferro, como no período pós-menstrual, o parasito adquire mais ferro a partir dos eritrócitos e ocorre aumento da síntese das adesinas, regulação das proteínas tipo-fibronectina presentes na superfície

do parasito e aumento da resistência ao complemento, conseqüentemente há aumento na citoaderência [25].

A evasão do sistema imune pode acontecer a partir da ligação à mucina e por sua degradação proteolítica que leva à destruição das monocamadas e permite penetração do parasito na mucosa. A degradação proteolítica se deve principalmente pelas cisteína peptidases (CPs), que também clivam as subclasses de imunoglobulinas (IgM, IgG e IgA) do hospedeiro produzidas durante a resposta à infecção e também as proteínas da matriz extracelular e hemoglobina. Altas concentrações de ferro que estão envolvidas na regulação positiva das CPs do parasito levam à clivagem da porção C3 do complemento. O parasito pode evadir a resposta imune realizando mimetismo molecular, que é o recobrimento com proteínas plasmáticas do hospedeiro impedindo o reconhecimento dos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs). Além do mimetismo, *T. vaginalis* também realiza variação fenotípica, utilizando dois imunógenos de superfície (P230 e P270). Também pode ocorrer apoptose de neutrófilos induzida por *T. vaginalis* que é mediada pela ativação de caspase-3 e expressão reduzida da proteína anti-apoptótica de neutrófilos [26].

O *T. vaginalis* tem poder de carrear endossimbiontes no seu citoplasma, vírus dupla fita de RNA (dsRNA) denominados *Trichomonasvirus* e a bactéria intracelular *Mycoplasma hominis*, que ajudam a desencadear as diferentes formas de dano à mucosa vaginal, sintomas inflamatórios e conseqüências para o resultado reprodutivo do hospedeiro favorecendo a sua patogênese. O *Mycoplasma hominis* é a espécie mais prevalente em *T. vaginalis*, sendo que eleva a taxa de crescimento e produção de ATP em aproximadamente 50%, contribui para a infecção, regulação e secreção de citocinas inflamatórias na

linhagem de células monocíticas [24]. Nova espécie de micoplasma vem sendo estudada, *Mycoplasma girerdii* que pode ser identificado junto ao *T. vaginalis*. Estudo mostra que 96% das mulheres portadoras de *M. girerdii* são positivas para *T. vaginalis* [27].

Os mecanismos pelos quais a tricomoníase causa complicações no período gestacional ainda são pouco conhecidos. Dados mostram o papel patogênico das respostas inflamatórias inatas desencadeadas pelo *T. vaginalis* [7]. Assim, a resposta inflamatória gerada pela infecção pode conduzir direta ou indiretamente as alterações na membrana fetal ou durante o desenvolvimento [2].

## **RESPOSTA IMUNE À TRICOMONÍASE EM GESTANTES**

O patógeno de mucosa e extracelular *T. vaginalis* usa diversos mecanismos de evasão da resposta imune do hospedeiro [28]. O sistema imunológico da mucosa do trato genital feminino sofre constantes adaptações devido às modulações constantemente nas respostas inatas e adaptativas, como mudanças hormonais e gravidez [26]. A citoaderência em diferentes epitélios indica que *T. vaginalis* possui alta capacidade de usar diversos fatores de adesão, como lipofosfoglicano, adesinas, cisteína peptidase, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e proteínas relacionadas ao estresse. O lipofosfoglicano (TvLPG) de *T. vaginalis*, um dos principais fatores de virulência, desempenha papel fundamental na citoaderência e citotoxicidade do *T. vaginalis* às células humanas [2].

Em gestantes, a resposta imunoinflamatória à tricomoníase causa aumento de IL-8 cervical, importante citocina quimiotática e ativadora de neutrófilos que está elevada no líquido amniótico em parto prematuro. A  $\alpha$ -defensina de neutrófilos, peptídeo antimicrobiano envolvido nos mecanismos de defesa do hospedeiro, também tem os níveis aumentados na gestação afetada pela tricomoníase [30]. Além disso, outro marcador importante de inflamação, a proteína C reativa, também está aumentada no soro de gestantes infectadas sugerindo que o impacto da reação imunoinflamatória ultrapassa os limites da mucosa do trato reprodutivo [28].

Em uma gestação saudável há redução ou ausência da síntese de citocinas Th1/Th2, células B e T, plasmócitos e células polimorfonucleares; níveis mais elevados de IgG anti-TvLPG pois gera supressão imunológica essencial para acomodar e proteger o feto. Já em uma gestante portadora de *T. vaginalis* a adesão e permanência do parasito na mucosa vaginal ativam o sistema imune para síntese de citocinas pró-inflamatórias, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8 e IL-1 $\beta$ ; há aumento de células B e T, plasmócitos e polimorfonucleares e presença e ativação de neutrófilos [3-31-32-33-34-35].

Estudos indicam que gestantes infectadas são capazes de induzir maior secreção da IL-8 via neutrófilos, resultando na aceleração da síntese de collagenases e elastases, enzimas envolvidas no parto e, quando elevadas, geram dilatação cervical e ruptura do colo uterino e da placenta, levando ao parto prematuro [31].

## RELAÇÃO HIV E TRICOMONÍASE EM GESTANTES

O *T. vaginalis* é considerado um cofator importante na amplificação da transmissão do HIV, os portadores da infecção têm maior chance de adquirir o vírus. A ruptura das células da monocamada epitelial provoca microulcerações de tecidos e facilitam a passagem do HIV. *T. vaginalis* induz a resposta imune, com a produção de citocinas promovendo aumento da replicação viral em células infectadas pelo HIV [36]. A tricomoníase está associada a um risco 1,5 vezes maior de aquisição do HIV e ligada ao aumento na excreção vaginal do HIV [37]. As lesões micro-hemorrágicas nas mucosas são causadas pelo flagelado, resposta inflamatória do epitélio vaginal, exocérvice e uretral, com recrutamento de células imunes alvo, de inibidor de protease leucocitária secretora e associação com aumento da carga viral do HIV nas secreções genitais [1].

Estudos demonstram que após a infecção por *T. vaginalis*, a ligação do HIV na superfície celular é favorecida; as células epiteliais cervicais e vaginais liberam galectina-1 e galectina-3, que modulam as respostas inflamatórias, com a supressão da galectina-1 e a galectina-3 há aumento da resposta leucocitária à inflamação. Além disso, a galectina-1 atua como uma molécula de adesão solúvel, o que facilita a ligação do HIV à superfície celular, aumentando a eficiência do processo de infecção viral [3].

Estudos demonstram três razões principais para a facilitação de aquisição do HIV em mulheres *T. vaginalis*-positivas: resposta inflamatória à infecção resulta no recrutamento de células-alvo do HIV no sítio de infecção da tricomoníase; a infecção pelo parasito prejudica a barreira mecânica ao HIV por causar pontos hemorrágicos (*colpitis macularis*) e a infecção altera a microbiota vaginal normal tornando-a mais suscetível para vaginose bacteriana e infecções

virais. Nas mulheres HIV-positivas, a tricomoníase é associada ao aumento da excreção vaginal do HIV facilitando a transmissão da coinfeção [18].

O aumento na secreção de citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10, conhecidas por aumentar a suscetibilidade ao HIV, ocorre na tricomoníase. O *T. vaginalis* tem a capacidade de degradar o inibidor de protease leucocitária secretória, produto conhecido por bloquear o ataque do HIV às células, podendo, também, promover a transmissão do vírus. Muitos portadores assintomáticos se mantêm sexualmente ativos, propagando a infecção. Estima-se que 24% das infecções pelo HIV são diretamente atribuídas à tricomoníase. Pesquisas sugerem que o diagnóstico e o tratamento da tricomoníase em homens e mulheres reduz significativamente a transmissão do HIV [2].

Na África estudos demonstraram a relação da tricomoníase e a disseminação de HIV. Mabaso e Abbai (2021) encontraram uma alta prevalência de *T. vaginalis* entre casais africanos soro-discordantes para HIV. Outro estudo de base populacional foi realizado em Kwa Zulu-Natal rural e peri-urbana, sul da África, relatou uma taxa de coinfeção de 18,1% para *T. vaginalis* e HIV em mulheres. Por fim, coorte de mulheres sul-africanas atendidas em unidades de atenção primária à saúde, o *T. vaginalis* mostrou estar significativamente associado ao HIV e presente em 25% das mulheres infectadas pelo HIV [38].

## **DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TRICOMONÍASE**

O diagnóstico laboratorial da tricomoníase é realizado pelo método do exame direto a fresco da secreção vaginal ou uretral [16]. As técnicas atualmente consideradas padrão-ouro são os testes de amplificação de ácidos nucleicos (do

inglês *nucleic acid amplification tests*, NAAT) com elevadas sensibilidades e especificidades, superiores a 90% [20].

A microscopia de exame direto a fresco com observação direta do *T. vaginalis* caracterizado pela sua forma de pêra e motilidade irregular é considerada 100% específica [39]. Este é o método mais barato e de fácil acesso, mas com baixa sensibilidade, 44% a 68%, e para sua eficácia deve-se avaliar a lâmina logo após a coleta da amostra [40]. Métodos moleculares são mais sensíveis e específicos e podem ser usados como uma contraprova para microscopias negativas. A cultura do *T. vaginalis*, como o sistema InPouch, já foi o método mais sensível, 44% a 75% [37].

Os NAAT são validados para uso em mulheres com tricomoníase assintomáticas ou sintomáticas e são altamente sensíveis. NAAT utilizam diferentes tipos de amostras, como urinárias, uretrais, vaginais e endocervicais. Um estudo realizado entre 2012 e 2013 em Jefferson County, com amostras endocervicais, uretrais ou urinárias de 3.821 mulheres e 2.514 homens coletadas para detecção da tricomoníase comparou o método de exame direto a fresco e NAAT, revelando que o NAAT detectou infecções em mulheres com taxa de 1,3 vezes maior do que em exame direto a fresco, comprovando a elevada sensibilidade de NAAT mesmo para mulheres assintomáticas [4].

Técnicas imunológicas também podem ser utilizadas, os anticorpos tricomonais são detectados através de ensaio sorológico de imunoabsorção enzimática, fixação do complemento, hemaglutinação, teste de imunofluorescência e difusão em gel, porém são técnicas não diferenciam infecções recentes e passadas. O Imunoensaio Enzimático Direto de *Trichomonas* e o Imunoensaio Direto Fluorescente detectam antígenos

tricomonais e podem ser usados anticorpos monoclonais marcados com fluorocromo e peroxidase para detectar os antígenos de *T. vaginalis* e os resultados desses ensaios estão disponíveis em 1 h. O teste OSOM é baseado na tecnologia de vareta de fluxo capilar imunocromatográfico com os resultados disponíveis em aproximadamente 10 min, tendo aproximadamente sensibilidade de 83% e especificidade de 97%, mas não é usado para homens [38].

O diagnóstico é indicado para as mulheres que procuram atendimento com corrimento vaginal. A triagem em mulheres expostas em ambientes de alta prevalência deve ser feita anualmente, como em clínicas de DST, variados parceiros sexuais, sexo transacional, uso de drogas ilícitas, histórico de DSTs ou prisão e também em assintomáticas com infecção pelo HIV. A triagem é a melhor maneira de rastrear a infecção, a partir da prevalência e dos dados epidemiológicos da comunidade [37]. Na gestação, atualmente, mulheres assintomáticas não são orientadas a realizar a triagem, apenas para grávidas sintomáticas e grávidas expostas a ambientes endêmicos [31].

A importância do diagnóstico em gestante foi apontada em um estudo de caso em 2013, no qual um casal de gêmeos nasceu prematuramente, ambos de parto vaginal natural de progenitora com tricomoníase assintomática. O menino nasceu com 25 semanas e a menina um dia após e necessitaram terapia intensiva devido à atividade respiratória insuficiente. Após série de exames sem diagnóstico final, amostras de urina e muco foram encaminhadas para teste molecular, obtendo assim, a confirmação do teste positivo para *T. vaginalis*. Estudos anteriores a esse, já demonstram que as incidências de transmissão vertical para recém-nascidos variam de 2% a 17%, sendo as meninas mais

afetadas. A tricomoníase neonatal varia de assintomática a grave com casos de corrimento vaginal intenso com complicações [41].

Em 2018 foi publicado estudo de caso em que recém-nascido do sexo feminino, com 24 semanas e 740 g, transferido 2 horas após o parto para a UTI neonatal em um hospital em Baton Rouge (EUA). A bebê nascida de uma mulher de 28 anos que recebeu cuidados pré-natais limitados, teve amostra de LCR coletada no dia 21 de internação e enviada ao Centers for Disease Control and Prevention (CDC, EUA), onde o organismo foi identificado como *T. vaginalis*. A mãe provavelmente teve vaginite por *T. vaginalis*, e isso pode ter contribuído para ruptura de membranas e parto prematuro e levou à infecção posteriormente da sua filha. A via de infecção provavelmente foi periparto, durante a passagem pelo canal do parto, porém a via de invasão do sistema nervoso não foi esclarecida. A morte da recém-nascida ocorreu um dia após o início do tratamento com metronidazol. Casos de infecções fora do trato geniturinário são incomuns e este foi o primeiro relatado de abscesso cerebral por *T. vaginalis* em um neonato. Diagnóstico tardio e o comprometimento imunológico podem ter contribuído para o óbito da prematura [42].

## **TRATAMENTO PARA TRICOMONÍASE EM GESTANTES**

O metronidazol oral é o fármaco de primeira escolha, mesmo com alguns efeitos adversos durante o uso. O tratamento diminui os sintomas, potencial de transmissão e a cura da infecção [8]. Segundo as diretrizes de tratamento da tricomoníase da OMS e do CDC, a administração sucede da seguinte maneira:

dose única de metronidazol ou tinidazol de 2g ou uma dose alternativa de metronidazol 400 mg – 500 mg duas vezes ao dia por 7 dias [29].

O metronidazol é classificado como fármaco da categoria B pelo FDA e o tratamento com 2 g em qualquer estágio da gravidez é recomendado. O tinidazol não é avaliado para uso durante a gravidez; portanto, categoria C [43]. Apesar do metronidazol atravessar a placenta, estudos apontam baixo risco de afetar o desenvolvimento feto. Gestantes sintomáticas, independentemente do estágio da gravidez, devem ser diagnosticadas e tratadas. Com o tratamento há diminuição do corrimento vaginal e redução da transmissão sexual aos parceiros. O uso do fármaco também previne a infecção respiratória ou genital no recém-nascido que pode ser causada pela transmissão perinatal da tricomoníase [37].

O uso do metronidazol durante a gravidez foi bastante estudado e até hoje há controversa. Alguns autores defendiam que o uso durante as primeiras 6 a 7 semanas de gravidez resultava em defeitos faciais, baixo peso ao nascer, nascimento prematuro e aumento da taxa de mortalidade de crianças de 2 anos. Porém, estudos constataram que a terapia durante a gravidez, incluindo o primeiro trimestre, não leva a malformações congênitas e não há associação entre metronidazol e teratogenicidade, sendo o metronidazol eficaz para infecção [44-45]. Estudos solidificam a importância da triagem e tratamento da infecção para grávidas antes das 20 semanas, reduzindo a prematuridade e possibilidade de baixo peso em recém-nascidos. O diagnóstico e as medidas de tratamento estão ligados diretamente com a economia de custos quando comparados ao nascimento prematuro [7]. Portadoras da tricomoníase que são

lactantes devem retardar a amamentação por 12 a 24 horas após a administração do metronidazol, pois o fármaco é secretado no leite [46].

Embora o metronidazol seja barato e eficaz, ainda há muitos problemas para reduzir a carga global de infecções por *T. vaginalis*. O fator que apoia a afirmativa é a resistência ao metronidazol que é relatado em 2,5-9,6% dos casos de tricomoníase; na ausência de alternativas de tratamento não nitroimidazois, aumentar a dose do fármaco é a tentativa. Todavia, quanto mais alta a dose maior os efeitos colaterais e até intoleráveis, exigindo interrupção do tratamento e infecção crônica. Estudos expõem o interesse no desenvolvimento de uma vacina que fornecesse proteção a longo prazo contra a tricomoníase, para controle e redução das taxas [47].

Em 2021, o FDA aprovou o uso do secnidazol para mulheres e homens. Estudos constataram que o uso de uma dose ou curso de 3 dias do secnidazol tem eficácia compatível com o metronidazol multidose. A administração da dose única facilita o uso, principalmente em casos que a adesão e o uso correto das múltiplas doses são problemáticos [48].

Estudo com jovens de 16 a 24 anos em Durban, avaliou o diagnóstico de IST, tratamento e notificação do parceiro, e observou e destacou o estigma e a falta de conhecimento sobre as ISTs os maiores motivos para não se notificar e tratar os parceiros [43].

A prevenção também é essencial. Pesquisas mostram que ainda não há controle nos casos de DST no mundo, devido a vários desafios comportamentais, biológicos e de implementação, incluindo grande proporção de infecções assintomáticas, falta de disponibilidade de testes diagnósticos em

países em desenvolvimento, resistência antimicrobiana, infecções repetidas e dificuldade ao acesso à intervenção da doença [7].

## **CONCLUSÃO**

O impacto da tricomoníase na saúde pública é indiscutível, bem como suas consequências graves às mulheres e principalmente em gestantes e recém-nascidos infectados pelo *T. vaginalis*. Falta de notificação, falhas na triagem, diagnóstico e tratamento são relatados e demonstram ausência de controle desta IST. Educação comportamental e de conscientização sobre saúde sexual como forma de reduzir a tricomoníase na gravidez visando evitar e transmissão perinatal, partos prematuros e sequelas em neonatos devem ser exploradas. O diagnóstico e o tratamento são indispensáveis e apropriados para a redução da propagação da infecção. A aprovação de novos fármacos e o desenvolvimento de vacinas são pontos importantes para o controle da doença, assim como programas de prevenção e acompanhamento pré-natal em gestantes, sendo um teste obrigatório durante a gestação.

## REFERÊNCIAS

- [1] Menezes CB, Frasson AP, Tasca T. Are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide?. *Microb Cell*. 2016;3(9):404-419.
- [2] De Carli GA, Tasca T. *Parasitologia Dinâmica*. 13 ed. São Paulo: Atheneu, 2016.
- [3] Mielczarek E, Blaszkowska J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection*. 2016;44, 447–458.
- [4] Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. Strategies for Prevention and Treatment of *Trichomonas vaginalis* Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):811-825.
- [5] Hoots BE, Peterman TA, Torrone EA, Weinstock H, Meites E, Bolan GA. A Trich-y question: should *Trichomonas vaginalis* infection be reportable? *Sex Transm Dis*. 2013;40(2):113-6.
- [6] U.S. Food & Drug. *NEW DRUG THERAPY APPROVALS 2021*. <https://www.fda.gov/media/155227/download>. Acesso em 18 de março de 2022.
- [7] Vieira PB, Tasca T, Secor WE. Challenges and Persistent Questions in the Treatment of Trichomoniasis. *Curr Top Med Chem*. 2017;17(11):1249-1265.
- [8] Robinson SC. Trichomonal Vaginitis Resistant to Metranidazole. *Can Med Assoc J*. 1962;7;86(14):665.
- [9] Dunne RL, Dunn LA, Upcroft P, O'Donoghue PJ, Upcroft JA. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. *Cell Res*. 2003;13(4):239-49
- [10] Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):4209-10.
- [11] Secor WE, Meites E, Starr MC, Workowski KA. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg*. 2014;90(5):800-804.
- [12] Muzny C, Barnes A, Mena L. Symptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in the setting of severe nitroimidazole allergy: successful treatment with boric acid. *Sex Health*. 2012;9(4):389-91.
- [13] Tayal SC, Ochogwu SA, Bunce H. Paromomycin treatment of recalcitrant *Trichomonas vaginalis*. *International Journal of STD & AIDS*. 2010;21(3):217-218.
- [14] Rigo, G.V.; Frank, L.A.; Galego, G.B.; Santos, A.L.S.d.; Tasca, T. Novel Treatment Approaches to Combat Trichomoniasis, a Neglected and Sexually

Transmitted Infection Caused by *Trichomonas vaginalis*: Translational Perspectives. *Venereology* 2022;1, 47–80.

[15] Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, et al. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2019;1;97(8):548-562P.

[16] Gatti FA, Ceolan E, Greco FS, et al. The prevalence of trichomoniasis and associated factors among women treated at a university hospital in southern Brazil. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173604.

[17] Watanabe MAE, Garcia ECD, De Carvalho GG, et al. Pregnancy: an immune challenge. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde.* 2014;35,2,147-162.

[18] Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis.* 2015;15,307.

[19] Van Der Pol B. Clinical and Laboratory Testing for *Trichomonas vaginalis* Infection. *Journal of Clinical Microbiology,* 2015;54,1, 7-12.

[20] Schumann JA, Plasner S. Trichomoniasis. [Updated 2021 Dec 13]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534826/>

[21] Cenkowski M, Wudel B, Poliquin, V. Vaginal trichomoniasis. *CMAJ Canadian Medicinal Association Journal.* February 14, 2022 194 (6) E217.

[22] Van Gerwen OT, Muzny CA. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection. *F1000Res.* 2019;8.

[23] Leroy V, De Clercq A, Ladner J, Bogaerts J, Van de Perre P, Dabis F. Should. Screening of genital infections be part of antenatal care in areas of high HIV prevalence? A prospective cohort study from Kigali, Rwanda, 1992-1993. The Pregnancy and HIV (EGE) Group. *Genitourin Med.* 1995;71(4):207-11.

[24] Mercer F, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiotic Interactions, and Host Cell Immune Responses. *Trends Parasitol.* 2018;34(8):683-693

[25] Vieira PB, Brandelli CLB, Veríssimo CM, Tasca T. Specific pathogenic mechanisms of mucosal protozoans: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*. *Revista HCPA.* 2012;32(1):58-70.

[26] Menezes CB, Tasca T. Trichomoniasis immunity and the involvement of the purinergic signaling. *Biomedical journal.* 2016; 39, 234e243.

[27] Fettweis JM, Serrano MG, Huang B, et al. An emerging mycoplasma associated with trichomoniasis, vaginal infection and disease. *PLoS One.* 2014;22;9(10):e110943

- [28] Fichorova RN. Impact of *T. vaginalis* infection on innate immune responses and reproductive outcome. *J Reprod Immunol*. 2009;83(1-2):185-189.
- [29] Dos Santos O, Rigo GV, Macedo AJ, Tasca T. *Trichomonas vaginalis* clinical isolates: cytoadherence and adherence to polystyrene, intrauterine device, and vaginal ring. *Parasitol Res*. 2017;116(12):3275-3284.
- [30] Simhan HN, Anderson BL, Krohn MA, et al. Host immune consequences of asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:59. e1-59.e5.
- [31] Silver BJ, Guy RJ, Kaldor JM, Jamil MS, Rumbold AR. *Trichomonas vaginalis* as a cause of perinatal morbidity: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Dis*. 2014;41(6):369-76.
- [32] Tanaka Y, Narahara H, Takai N, Yoshimatsu J, Anai T, Miyakawa I. Interleukin-1beta and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179(3 Pt 1):644-9.
- [33] Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction*. 2016;152(6):R277-R292.
- [34] Nemati M, Malla N, Yadav M, Khorramdelazad H, Jafarzadeh A. Humoral and T cell-mediated immune response against trichomoniasis. *Parasite Immunol*. 2018;40(3).
- [35] Olmos-Ortiz LM, Barajas-Mendiola MA, Barrios-Rodiles, et al. *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. *Parasite Immunol*. 2017;39(6).
- [36] Ijasan O, Okunade KS, Oluwole AA. The prevalence and risk factors for *Trichomonas vaginalis* infection amongst human immunodeficiency virus-infected pregnant women attending the antenatal clinics of a university teaching hospital in Lagos, South-Western, Nigeria. *The Nigerian postgraduate medical journal*. 2018;25(1):21–6.
- [37] Centers for Disease Control and Prevention [site CDC] 2021. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. Disponível em <<https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/trichomoniasis.htm>>
- [38] Mabaso N, Abbai NS. A review on *Trichomonas vaginalis* infections in women from Africa. *S Afr J Infect Dis*. 2021;10;36(1):254.
- [39] Herath S, Balendran T, Herath A, Iddawela D, Wickramasinghe S. Comparison of diagnostic methods and analysis of socio-demographic factors associated with *Trichomonas vaginalis* infection in Sri Lanka. *PLoS ONE*. 2021;16(10): e0258556

- [40] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;23;70(4):1-187.
- [41] Bruins MJ, van Straaten IL, Ruijs GJ. Respiratory disease and *Trichomonas vaginalis* in premature newborn twins. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(9):1029-30.
- [42] Hamilton H, Pontiff KL, Bolton M, et al. *Trichomonas vaginalis* Brain Abscess in a Neonate. *Clin Infect Dis.* 2018;1;66(4):604-607.
- [43] Mabaso, N., Abbai, N. Distribution of genotypes in relation to metronidazole susceptibility patterns in *Trichomonas vaginalis* isolated from South African pregnant women. *Parasitol Res.* 2021;120, 2233–2241.
- [44] Kigozi GG, Brahmbhatt H, Wabwire-Mangen F, et al. Treatment of *Trichomonas* in pregnancy and adverse outcomes of pregnancy: A subanalysis of a randomized trial in Rakai, Uganda. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1398-1400
- [45] Sheehy O, Santos F, Ferreira E, Berard A. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. *Curr Drug Saf.* 2015;10(2):170-9.
- [46] Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Metronidazole. [Updated 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501315/>
- [47] Cudmore SL, Garber GE. Prevention or treatment: the benefits of *Trichomonas vaginalis* vaccine. *J Infect Public Health.* 2010;3(2):47-53.
- [48] Muzny CA, Van Gerwen OT. Secnidazole for Trichomoniasis in Women and Men. *Sex Med Rev.* 2022;10:S2050-0521(22)00003-8.

## ANEXO

### LAYOUT OF MANUSCRIPTS

Manuscript text should be in English (US spelling), double-spaced, font size 12, in Arial font.

The *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (IJGO)—which is the official publication of the **International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)**—publishes articles on all aspects of basic and clinical research in obstetrics/gynecology and related subjects, with emphasis on matters of worldwide interest. See **journal homepage** for the IJGO Statement of Purpose.

The IJGO will consider for publication unsolicited submissions of the following: Clinical Articles; Review Articles; and Brief Communications (including Case Reports).

The requirements of the IJGO are in accordance with the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" published by the **International Committee of Medical Journal Editors** (ICMJE).

#### **Review articles**

An abstract not exceeding **200 words** is required for all review articles. Narrative reviews require an unstructured abstract. Systematic review articles should have a structured abstract with the headings: **Background**; **Objectives**; **Search strategy**; **Selection criteria**; **Data collection and analysis**; **Main results**; and **Conclusions**.

## Review articles

Review articles should have no more than **3000–3500 words** in the main text and **40 references**. Please include the word count in the cover letter and on the first page of the manuscript. Systematic reviews should adhere to PRISMA or MOOSE guidelines.

## References

The number of references should not exceed **25 for clinical articles, 40 for review articles, and 4 for brief communications**; in general, they should be limited to the past decade. They must be numbered and listed as they are cited in the article, using Index Medicus abbreviations for journal titles. Cite the names of all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three authors followed by “et al.” Include the volume number.

Journal article  
[1] Vellacott ID, Cooke EJ, James CE. Nausea and vomiting in early pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1988; 27:57–59.

Book  
[2] Speroff L, Glass BH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1982.

Chapter in a book  
[3] Disaia PJ, Creasman WT. Invasive Cancer of the Vulva. In: Disaia PJ, Creasman WT, eds. *Clinical Gynecologic Oncology.* St Louis: C.V. Mosby; 1984:214–219.

Web reference  
[4] World Health Organization. WHO Recommended Surveillance Standards, Second Edition [WHO website]. 1999. <http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsr992.pdf>. Accessed January 15, 2016.

Text references should be indicated by **Arabic numerals in square brackets on the line (not superscript)**: for example, [1–4] and [1,5,11,17]. To avoid any delays in the editing process, authors must make every effort to ensure that each reference is correct and complete.

All references must be in English. Citation information of those originally in other languages must be translated into English in the reference list. The IJGO should be cited as Int J Gynecol Obstet in the reference list.

Numbered references to personal communications, unpublished data, statistical software, or manuscripts that have not been accepted for publication (i.e. “submitted”, or “under consideration”) must not be included. Reference to such material, if required, can be incorporated at the relevant location in the text.

If bibliographic software has been used for managing the reference list (e.g. EndNote or Reference Manager), the reference list and citations must be unlinked before submission. When citing articles available as preprints, which have not yet been published, the designation “[preprint]” should be included in the reference.