

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO
SUL FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
FARMÁCIA

**Tricomoniase associada ao risco aumentado
de progressão de lesões cervicais a câncer
cervical: revisão da literatura**

**ROBERTA GIACOMINI PINHEIRO DE
MORAES**

PORTO ALEGRE, 2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE
FARMÁCIA

Roberta Giacomini Pinheiro de Moraes

**Tricomoniase associada ao risco aumentado de
progressão de lesões cervicais e câncer
cervical: 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: Profa. Dra. Tiana Tasca

Porto Alegre, 2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha mãe Valquiria por todo carinho, apoio e exemplo profissional. Por nunca ter medido esforços para garantir o meu conforto e bem-estar.

Ao meu irmão Raphael, por ter sido meu primeiro e grande professor na Escola da Vida. Sem ele nada disso seria possível.

Ao meu pai Ronaldo e à minha madrastra Márcia, por sempre torcerem por mim.

Aos meus avós Erno, Célia e Madalena, por todo amor incondicional a mim destinado, por todo carinho.

Obrigada por serem minha base desde sempre.

Às minhas amigas Raphaela, Vitória e Maria Valentina por me acompanharem tão fielmente em minha jornada, por serem a família que escolhi.

A todos os demais amigos que fizeram parte até aqui: vocês são luz na minha vida. Muito obrigada por serem exatamente quem são.

À minha orientadora Tiana Tasca pelo carinho que transmite ao lecionar, sendo assim um imenso incentivo profissional. Por todos os ensinamentos e disponibilidade de seu tempo durante a elaboração deste trabalho.

A todos professores, colegas e funcionários da universidade que, de alguma forma, agregaram em minha bagagem até aqui.

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

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais comum no mundo. O agente etiológico é o protozoário *Trichomonas vaginalis*, que coloniza o trato urogenital masculino e feminino, com complicações nas mulheres. A ausência de sintomas ou a presença destes pouco específicos, leva a um subdiagnóstico da doença, também ocasionado pela baixa sensibilidade dos métodos de diagnóstico comumente utilizados. Se persistente, a tricomoníase pode trazer complicações graves e de alto custo para a saúde pública, como complicações na gestação, problemas de infertilidade, transmissão do HIV e aumento na incidência de câncer cervical. O processo para o parasito atingir as células hospedeiras é complexo e inclui mecanismos contato-dependentes e independentes e evasão da resposta imunológica. *T. vaginalis* provoca alterações significativas na estrutura das células de esfregaços cervicais, iniciando com presença de células atípicas de significado indeterminado, podendo evoluir para lesão intraepitelial de alto grau e neoplasia cervical. Essa evolução para neoplasia tem como fator principal a presença persistente do agente papilomavírus humano (HPV), que é favorecida pela coinfeção por *T. vaginalis*. Sendo assim, os dados obtidos mostram que o diagnóstico laboratorial precoce e o tratamento da tricomoníase, tanto sintomática quanto assintomática, contribuem para a redução de desenvolvimento de neoplasias cervicais.

Palavras-chaves: *Trichomonas vaginalis*, tricomoníase, citologia,
cervical

ABSTRACT

Trichomoniasis is the most common non-viral sexually transmitted infection (STI) in the world. The etiologic agent is the protozoan *Trichomonas vaginalis*, which colonizes the male and female urogenital tract, with complications in women. The absence of symptoms or the presence of unspecific symptoms leads to underdiagnosis of the disease, also caused by the low sensitivity of commonly used diagnostic methods. If persistent, trichomoniasis can bring serious complications and high cost to public health, such as pregnancy complications, infertility problems, HIV transmission and increased incidence of cervical cancer. The process for the parasite to reach host cells is complex and includes contact-dependent and independent mechanisms and evasion of the immune response. *T. vaginalis* causes significant changes in the structure of cervical smear cells, beginning with the presence of atypical cells of undetermined significance and evolving to high-grade intraepithelial lesion and cervical neoplasia. This evolution to neoplasia has as main factor the persistent presence of the human papillomavirus (HPV) agent, which is favored by coinfection with *T. vaginalis*. Thus, the data obtained show that early laboratory diagnosis and treatment of trichomoniasis, both symptomatic and asymptomatic, contribute to reducing the development of cervical neoplasia.

Key-words: *Trichomonas vaginalis*, trichomoniasis, citology, cervical

INTRODUÇÃO

O protozoário *Trichomonas vaginalis* é o agente etiológico da tricomoníase, a infecção sexualmente transmissível (IST) não viral mais comum no mundo. O único hospedeiro natural do *T. vaginalis* é o ser humano e o parasito infecta o trato urogenital feminino e masculino [1]. A incidência da IST depende de diversos fatores como idade do indivíduo, número de parceiros, sua condição social e econômica, atividade sexual e comorbidades.

Muitas vezes os infectados são assintomáticos ou têm sintomas leves e pouco específicos, não sendo diagnosticados com a doença. Além disso, os métodos comumente utilizados são pouco sensíveis, informações sobre a duração da infecção são pouco conhecidas [2] e o tratamento disponível tem apresentado problemas de resistência.

Tais fatores fazem com que, apesar de inicialmente considerada leve e curável, a tricomoníase pode trazer complicações graves para pacientes sintomáticos ou assintomáticos, acarretando em alto custo para o sistema de saúde pública. Ainda, agravando a situação, está associada a uma série de complicações no organismo feminino, como problemas na gestação, problemas de infertilidade, transmissão do HIV e aumento na incidência de câncer cervical [3].

Para melhor controle da infecção, é necessária a melhoria na prevenção, no diagnóstico e no tratamento. Para tal, é imprescindível conhecer os mecanismos da infecção, buscando conhecimento acerca de questões como alterações provocadas pelo patógeno, mecanismo de patogenicidade, manifestações clínicas e possíveis complicações da

infecção.

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre *T. vaginalis* e as alterações citológicas relacionadas ao protozoário, o associando com o risco aumentado de progressão de lesões cervicais a câncer cervical. A revisão utilizou artigos publicados no banco de dados Pubmed nos últimos 20 anos. Os termos aplicados na busca foram “*Trichomonas vaginalis*”, “trichomoniasis”, “citology” e “cervical”. Artigos publicados em outro idioma que não inglês foram excluídos, juntamente com demais artigos analisados e recusados por não contribuírem com o objetivo da revisão. O resultado da busca na base de dados com o número de artigos publicados selecionados conforme critérios de inclusão e exclusão são mostrados na Figura 1.

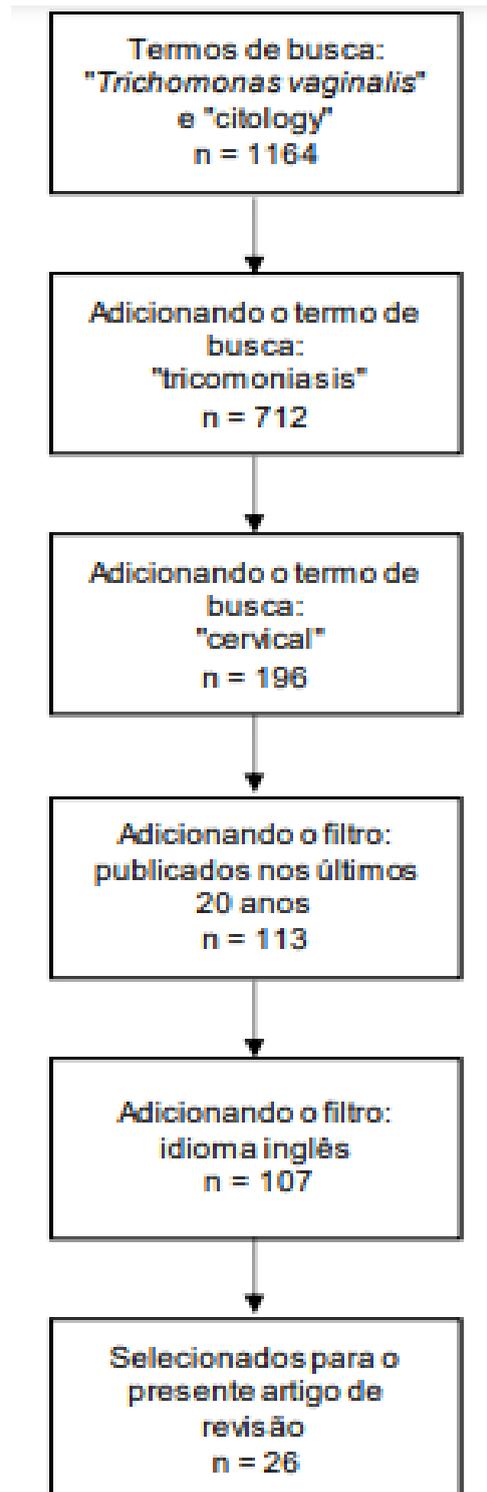


Figura 1. Artigos selecionados na base de dados Pubmed seguindo os critérios de inclusão e exclusão conforme descrito no texto

***Trichomonas vaginalis*: AGENTE ETIOLÓGICO DA TRICOMONÍASE**

O *T. vaginalis* possui formato de pêra, mede cerca de 15 a 30 μm , tem núcleo alongado, apresenta quatro flagelos anteriores e uma membrana ondulante [4]. Tais estruturas são responsáveis pela sua motilidade característica, observada na microscopia do exame direto a fresco de secreções vaginais, acarretando em um diagnóstico 100% específico [5].

O parasito não apresenta forma cística, apenas o estágio de trofozoíto, que é a forma ativa, móvel e infectante, sendo transmitido sexualmente entre indivíduos [6]. Em situações de estresse, já foi observado formas endoflagelares (ou pseudocistos), as quais são estruturas de forma arredondada, imóveis e com flagelos internalizados em vesículas endocíticas [7,8].

Enquanto o protozoário é desprovido de mitocôndrias, apresenta organelas envolvidas na adaptação do metabolismo a ambientes hostis, denominados hidrogenossomos, com função de degradação do ácido pirúvico ou ácido málico, produzindo gás carbônico, gás hidrogênio, ácido acético e energia para produção de ATP [9]. Apresentam grande núcleo característico de células eucariontes e aparelho de Golgi altamente desenvolvido [10].

O parasito apresenta tropismo especializado pelo epitélio escamoso do trato urogenital feminino e masculino, tendo suas características modificadas sob condições físico-químicas [11]. Trata-se de um patógeno extracelular obrigatório que se divide por fissão binária, podendo originar populações no lúmen e nas mucosas dos tratos urogenitais dos hospedeiros [12].

EPIDEMIOLOGIA DA TRICOMONÍASE

A tricomoníase acomete cerca de 156 milhões de casos novos ao ano no mundo [13]. A incidência depende de diversos fatores como idade do indivíduo, número de parceiros, condição social e econômica, atividade sexual e comorbidades.

No Brasil, a prevalência da infecção pode variar entre 10 e 35%, dependendo da população estudada [14]. Apesar da infecção estar amplamente distribuída, estudos apontam que populações desfavorecidas financeiramente têm maior tendência a adquirirem ISTs, além de habitantes de áreas rurais, por terem menos acesso a programas de prevenção e menos acesso a tratamentos de ISTs, contribuindo para uma maior prevalência das infecções [15]. A associação de acesso restrito a informações, falta de rastreamento do câncer cervical e maior prevalência de uso de drogas contribui nessa maior tendência de aquisição da doença [16].

Por outro lado, estudos realizados na Dinamarca, França e Grã-Bretanha indicam que a prevalência está diminuindo em nações industrializadas [17,18].

A tricomoníase é uma infecção negligenciada e subdiagnosticada, por muitas vezes se apresentar da forma assintomática e não ser considerada uma doença de notificação compulsória no Brasil.

MECANISMO DE PATOGENICIDADE DO *T. vaginalis*

A relação entre o parasito e seu hospedeiro é muito complexa, dificultando a atribuição dos sintomas e sinais clínicos a um único efeito patogênico [19].

A colonização do parasito no trato urogenital feminino e masculino, para gerar a infecção, envolve mecanismos de interação com macromoléculas, células e tecidos. Depende da expressão de moléculas do protozoário como as adesinas de superfície, lipofosfoglicanos e galectinas, que acarretam na adesão do agente às células epiteliais vaginais e alteração da expressão gênica do parasito e hospedeiro [20]. O parasito passa por uma transformação morfológica, pois é necessário para adesão às células epiteliais, passando de sua forma elipsóide de trofozoíto para a forma ameboide, resultando em maior área de contato [21]. Neste formato, seus flagelos são recolhidos, iniciando o processo de infecção por troca de sinais químicos [22]. Uma vez em seu estágio ameboide, vai se multiplicando e se ligando ao epitélio escamoso, gerando inflamação.

Essa ligação leva citotoxicidade às células hospedeiras devido a ação das peptidases do agente invasor, que tem atividade citolítica e hemolítica. Após lisar as células, ocorre fagocitose do conteúdo celular [23]. A citoaderência é mediada por 5 proteínas de superfície (ou adesinas): AP120, 65, 51, 33 e 23, por interação do tipo ligante-receptor. Essa citoaderência modula a expressão gênica de proteínas funcionais das

células hospedeiras responsáveis pela manutenção da estrutura celular, componentes da matriz extracelular, moléculas pró-inflamatórias e pró-apoptóticas [24, 25].

A resposta imune geral durante a infecção ainda não está elucidada e as vias moleculares que iniciam a resposta inflamatória e imunológica do hospedeiro são pouco compreendidas [12]. É reconhecido que o parasito leva à completa evasão da resposta imune do hospedeiro, por possuir capacidade de desintegração de células imunes por produção de cisteína-proteinases, que degradam imunoglobulinas IgM, IgA e IgG vaginais [26]. Ainda, provoca a lise de células T, monócitos e de células B, fenômeno mediado por fatores solúveis e dependentes de contato [23].

ALTERAÇÕES CITOLÓGICAS

Estudos demonstram alterações significativas na estrutura das células de esfregaços cervicais de mulheres com tricomoníase, quando comparados a mulheres híginas [27]. Ainda que na ausência de sintomas, sinais clínicos podem ser investigados, como por exemplo as alterações citológicas relacionadas ao protozoário. *T. vaginalis* está associado a casos de ASC-US (do inglês: “atypical squamous cells of undetermined significance”), categoria subjetiva de células atípicas de resultados indeterminados [28], com alterações morfológicas insuficientes para definir uma lesão intraepitelial [29]. Estudos avaliaram a correlação entre células escamosas atípicas, infiltrado inflamatório e microbiota vaginal, demonstrando grande associação do protozoário a casos de ASC-H (do inglês: “atypical squamous cells - cannot exclude a high-grade squamous

intraepitelial lesion”), ou seja, presença de atipias celulares, não podendo descartar alterações de alto grau [28]. Também está associado a casos de HSIL (do inglês: “high-grade squamous intraepitelial lesion”), onde avança para lesão intraepitelial de alto grau, podendo levar a neoplasias cervicais [30].

O protozoário tem capacidade de provocar tais alterações, pois gera lesão celular do epitélio escamoso vaginal, levando à lise do citoplasma destas células. Quando há presença do parasito em esfregaços de amostras cérvico-vaginais coradas pelo método de Papanicolau, observa-se fundo “sujo”, proteináceo, devido a presença de macrófagos, neutrófilos e detritos celulares [22]. Em situações de achados inespecíficos em esfregaços cervicais do tipo exsudato de neutrófilos, com microbiota normal e inflamação intensa, pode sugerir a presença de *T. vaginalis* [31].

As células podem se apresentar com edema nuclear, coilócito, binucleação e paraqueratose. Pode ocorrer eosinofilia e anofilia citoplasmática, com aumento do núcleo, anisocariose, hiper Cromasia [32]. Área nuclear e citoplasmática podem aparecer diminuídas e a relação N/C (núcleo/citoplasma) também, refletindo os danos genotóxicos na doença [33].

As alterações são identificadas e utilizadas como critérios para definir o nível da lesão do epitélio, sendo o exame preventivo do colo de útero importante na identificação da intensidade das lesões e monitoramento da evolução das mesmas [32].

Considerando que as chances de progressão das lesões a câncer cervical aumentam em 30% se as lesões precursoras não forem tratadas [34], essa identificação e monitoramento auxiliam diretamente na redução da

incidência de câncer do colo de útero.

No Brasil, como forma de prevenção desse tipo de câncer, mulheres na faixa etária de 25 a 64 anos, que têm ou já tiveram relações sexuais, devem realizar anualmente o exame preventivo do colo de útero. Após dois exames normais consecutivos com o intervalo de um ano, a periodicidade recomendada é de três anos [35].

CÂNCER CERVICAL

Apesar da existência de métodos de prevenção e rastreamento altamente eficazes, o câncer cervical (CC) é o quarto câncer mais incidente entre o sexo feminino no mundo, podendo progredir rapidamente com alta taxa de mortalidade [36]. No Brasil, a estimativa para os anos de 2020, 2021 e 2022 é de 625 mil novos casos de câncer, sendo que nas mulheres 7,4% correspondem a CC [37]. O impacto das ISTs na progressão das neoplasias tem sido cada vez mais reconhecido nos últimos anos.

As lesões neoplásicas do colo uterino são patologias multifatoriais, tendo o HPV como o principal agente causador [38]. A infecção persistente por papilomavírus humano é, portanto, o fator central para desenvolvimento do carcinoma cervical de células escamosas, sendo pré-requisito para progressão para lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL) [39].

Uma vez que 90% das mulheres com CC são HPV positivas e que a persistência da infecção é o principal fator que leva à displasia de alto grau com potencial de progressão para carcinoma in situ e câncer invasivo [40] e que pesquisas demonstram o favorecimento da persistência da infecção pelo HPV causada pelo protozoário [26], *T. vaginalis* está associado a um

risco aumentado de lesões intraepiteliais escamosas e/ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

Outros fatores exógenos e endógenos além do HPV e coinfeções contribuem para o aumento de risco de progressão de lesões cervicais a câncer cervical (HSIL), como multiparidade, tabagismo e uso prolongado de anticoncepcionais orais [41].

As neoplasias intraepiteliais cervicais podem ser classificadas histologicamente em displasias leves (NIC I), displasia moderada (NIC II) e displasia grave para carcinoma em situ (NIC III), sendo o desenvolvimento de NIC e câncer genital fortemente associado a co-infecções por HPV e HIV [42]. Estudos mostram a importância da pesquisa de *T. vaginalis* em mulheres HIV positivas, para controle da infecção e prevenção de complicações reprodutivas [43].

A inflamação crônica é vista como um promotor da carcinogênese por induzir a proliferação, recrutar células inflamatórias, aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a danos no DNA e inibição do reparo [44]. Ainda, a presença de cervicite inflamatória induzida por IST torna as células cervicais mais sensíveis às lesões induzidas pelo HPV e suscetíveis a mutações, por ativação de oncogenes e inativação de supressores tumorais [45]. Tais dados demonstram que a detecção precoce e o tratamento da tricomoníase, tanto sintomática quanto assintomática, minimizam as chances de desenvolvimento de neoplasias cervicais [46].

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA TRICOMONÍASE

O diagnóstico laboratorial da tricomoníase consiste na realização de exame direto a fresco utilizando como material urina ou secreção vaginal ou uretral. Atualmente as técnicas consideradas padrão ouro são os testes de amplificação de ácidos nucleicos, apresentando sensibilidade e especificidade elevadas, superiores a 90% [47].

Quando há observação do protozoário no exame direto a fresco, confirmado pela visualização de sua estrutura piriforme e motilidade característica, o resultado é 100% específico [48]. A grande vantagem, além da especificidade, é o baixo custo do exame. Em contrapartida, o exame direto a fresco tem baixa sensibilidade, de 44% a 68% [49], sendo recomendado métodos mais específicos, como os moleculares, como contraprova quando encontrados resultados negativos no exame direto a fresco.

O desenvolvimento recente e introdução dessas técnicas moleculares independentes de cultivo/sorologia, como a reação em cadeia de polimerase (PCR), revolucionaram o diagnóstico de infecções do trato genital, uma vez que auxilia no entendimento da prevalência real dessas infecções. Multiplex PCR ainda ajuda na identificação simultânea de múltiplos patógenos, mesmo em pacientes assintomáticos [39].

O teste Papanicolau está em uso há mais de meio século como teste de triagem para lesões do colo do útero [50]. Apesar de muito específico, carece de sensibilidade adequada para identificação de *T. vaginalis* [3].

Resultados falsos positivos podem ocorrer, por visualização de células degeneradas e núcleos soltos em esfregaços inflamatórios atróficos [51].

Estudos sugerem que todas as pacientes que tiverem exame preventivo de colo de útero (Papanicolau), submetam-se a exame microbiológico

cervicovaginal para detectar microrganismos potencialmente patogênicos para fins de diagnóstico e posterior tratamento, bem como acompanhamento se encontradas lesões cervicais [52].

CONCLUSÃO

As possíveis consequências da tricomoníase no organismo feminino têm grande impacto na saúde pública. Os dados obtidos correlacionaram a IST com a progressão de lesões cervicais a câncer cervical, demonstrando a importância de diagnóstico precoce e tratamento, uma vez que tais complicações podem ser evitadas realizando a detecção e notificação da tricomoníase, em pacientes sintomáticas e assintomáticas.

REFERÊNCIAS

- [1] Maritz JM, Land KM, Carlton JM, Hirt RP. What is the importance of zoonotic trichomonads for human health? *Trends in Parasitology*. 2014 Jul 1;30(7):333–41.
- [2] Fichorova RN, Yamamoto HS, Fashemi T, Foley E, Ryan S, Beatty N, et al. *Trichomonas vaginalis* Lipophosphoglycan Exploits Binding to Galectin-1 and -3 to Modulate Epithelial Immunity. *The Journal of Biological Chemistry*. 2016 Jan 8;291(2):998–1013.
- [3] Nikas I, Hapfelmeier A, Mollenhauer M, Angermeier D, Bettstetter M, Götz R, et al. Integrated morphologic and molecular analysis of *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and human papillomavirus using cytologic smear preparations. *Parasitology Research*. 2018 Mar 17;117(5):1443–51.
- [4] Menezes CB, Amanda Piccoli Frasson AP, Tasca T. Trichomoniasis – are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? *Microbial Cell*. 2016 Sep 5;3(9):404–18.
- [5] 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. Rostami A, editor. *PLOS ONE*. 2021 Oct 13;16(10):e0258556.
- [6] Beri D, Yadav P, Devi HRN, Narayana C, Gadara D, Tatu U. Demonstration and Characterization of Cyst-Like Structures in the Life Cycle of *Trichomonas vaginalis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020 Jan 14;9.
- [7] Afzan MY, Suresh K. Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitology Research*. 2012 Mar 8;111(1):371–81.
- [8] Pereira-Neves A, Ribeiro KC, Benchimol M. Pseudocysts in trichomonads--new insights. *Protist*. 2003 Oct 1;154(3-4):313–29.
- [9] Cícero Laganá MT, Pereira da Silva MM, Felizardo Lima L, Barbosa de França TL. Alterações Citopatológicas, Doenças Sexualmente Transmissíveis e Periodicidade dos Exames de Rastreamento em Unidade Básica de Saúde. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2013 Dec 31;59(4):523–30.
- [10] Hrdy I, Hirt RP, Dolezal P, Bardonová L, Foster PG, Tachezy J, et al. *Trichomonas* hydrogenosomes contain the NADH dehydrogenase module of mitochondrial complex I. *Nature*. 2004 Dec;432(7017):618–22.

- [11] Lima MCL de, Cabral LM da S, Silva SRC da, Cipriano AA de S, Santos JTC dos, Andrade AL de, et al. O perfil epidemiológico das mulheres com *Trichomonas vaginalis* assistidas na atenção primária. *Revista Enfermagem Digital Cuidado e Promoção da Saúde*. 2019 Feb 12;4(1):8–13.
- [12] Lin W-C, Chang W-T, Chang T-Y, Shin J-W. The Pathogenesis of Human Cervical Epithelium Cells Induced by Interacting with *Trichomonas vaginalis*. Liu X, editor. *PLOS ONE*. 2015 Apr 22;10(4):e0124087.
- [13] Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu-Raddad LJ, et al. *Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016*. *Bulletin of the World Health Organization*. 2019 Jun 6;97(8):548–62P.
- [14] Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Atenção Integral Às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). 2015.
- [15] Fotinatos N, Warmington A, Walker T, Pilbeam M. *Trichomonas vaginalis* in Vanuatu. *Australian Journal of Rural Health*. 2008 Jan 7;16(1):23–7.
- [16] Uddin RNN, Ryder N, McNulty AM, Wray L, Donovan B. *Trichomonas vaginalis* infection among women in a low prevalence setting. *Sexual Health*. 2011;8(1):65.
- [17] Field N, Clifton S, Alexander S, Ison CA, Khanom R, Saunders P, et al. *Trichomonas vaginalis* infection is uncommon in the British general population: implications for clinical testing and public health screening. *Sexually Transmitted Infections*. 2016 Sep 29;sextrans-2016-052660.
- [18] Pereyre S, Laurier Nadalié C, Bébéar C, Arfeuille C, Beby-Defaux A, Berçot B, et al. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017 Feb 1;23(2):122.e1–7.
- [19] Fichorova RN, Trifonova RT, Gilbert RO, Costello CE, Hayes GR, Lucas JJ, et al. *Trichomonas vaginalis* Lipophosphoglycan Triggers a Selective Upregulation of Cytokines by Human Female Reproductive Tract Epithelial Cells. *Infection and Immunity*. 2006 Oct;74(10):5773–9.
- [20] Mielczarek E, Blaszkowska J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection*. 2015 Nov 6;44(4):447–58.
- [21] Alderete JF, Garza GE. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence. *Infection and Immunity*. 1988 Jan;56(1):28-33.
- [22] Kolitski M, Zanlorensi M, Gabrieli, Dalgallo, Lidia, Machado E, et al. 7o CONEX -Encontro Conversando sobre Extensão na UEPG 2o EAEX

-Encontro Anual de Extensão Universitária Área Temática: Saúde Alterações Reativas Celulares na Presença de Tricomoníase no Exame Citológico de Papanicolau.

[23] Mercer F, Diala FGI, Chen Y-P, Molgora BM, Ng SH, Johnson PJ. Leukocyte Lysis and Cytokine Induction by the Human Sexually Transmitted Parasite *Trichomonas vaginalis*. Ghedin E, editor. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2016 Aug 16;10(8):e0004913.

[24] Kucknoor AS, Mundodi V, Alderete JF. Adherence to Human Vaginal Epithelial Cells Signals for Increased Expression of *Trichomonas vaginalis* Genes. Infection and Immunity. 2005 Sep 21;73(10):6472–8.

[25] Yang J-B, Quan J-H, Kim Y-E, Rhee Y-E, Kang B-H, Choi I-W, et al. Involvement of PI3K/AKT and MAPK Pathways for TNF- α Production in SiHa Cervical Mucosal Epithelial Cells Infected with *Trichomonas vaginalis*. The Korean Journal of Parasitology. 2015 Aug 1;53(4):371–7.

[26] Bezerra AH, Ramos AMM, da Silva FJ, Tavares MCO, Confessor MVA. Relação da infecção por HPV e *Trichomonas vaginalis* com o câncer do colo de útero. Anais II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde, v.1, 2017.

[27] Matos VF de, Paula EC de, Manucci G. Associação da infecção por *Trichomonas vaginalis* Donné, 1836 (Trichomonadida: Trichomonadidae) com lesões pré-malignas e malignas do colo uterino. REVISTA SOUZA MARQUES. 2004;6(15):66–89.

[28] Gomes de Oliveira G, Eleutério RMN, Silveira Gonçalves AK, Giraldo PC, Eleutério Jr. J. Atypical Squamous Cells in Liquid-Based Cervical Cytology: Microbiology, Inflammatory Infiltrate, and Human Papillomavirus-DNA Testing. Acta Cytologica. 2017 Nov 8;62(1):28–33.

[29] Rosendo DA, Lorente S, dos Santos CM, Ferreira GM, Canello LM, Colonelli DE. Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US): Seguimento de Exames Analisados no Instituto Adolfo Lutz. Revista RBAC.

[30] Donders GGG, Depuydt CE, Bogers J-P, Vereecken AJ. Association of *Trichomonas vaginalis* and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. PloS One [Internet]. 2013;8(12):e86266.

[31] Carneiro FP, Darós AC, Darós ACM, de Castro TMML, de Vasconcelos Carneiro M, Fidelis CR, et al. Cervical Cytology of Samples with *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, and *Neisseria gonorrhoeae* Detected by Multiplex PCR. BioMed Research International. 2020;2020:7045217.

[32] Giseli Cechella Zorati, de A. Incidência da Tricomoníase em Mulheres Atendidas pelo Sistema Único de Saúde em Cascavel e no Oeste do

Paraná. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR. 2023;13(2).

[33] Safi Oz Z, Doğan Gun B, Gun MO, Ozdamar SO. Cytomorphometric and Morphological Analysis in Women with *Trichomonas vaginalis* Infection: Micronucleus Frequency in Exfoliated Cervical Epithelial Cells. Acta Cytologica. 2015;59(3):258–64.

[34] Wild C, Weiderpass E, Stewart B. World Cancer Report - Cancer Research For Cancer Cancer Prevention. World Health Organization. 2020.

[35] Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Detecção Precoce do Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2021.

[36] Yang M, Li L, Jiang C, Qin X, Zhou M, Mao X, et al. Co-infection with *Trichomonas vaginalis* increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 among HPV16 positive female: a large population-based study. BMC Infectious Diseases. 2020 Sep 1;20(1).

[37] Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020 – Incidência do Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2019.

[38] Kone E, Balili A, Papparisto P, Ceka X, Petrela E. Vaginal Infections of Albanian women Infected with HPV and their impact in intraepithelial cervical lesions evidenced by Pap test. Journal of Cytology. 2017;34(1):16.

[39] de Abreu AL, Malaguti N, Souza RP, Uchimura NS, Ferreira EC, Pereira MW, et al. Association of human papillomavirus, *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* co-infections on the risk of high-grade squamous intraepithelial cervical lesion. American journal of cancer research. 2016;6(6):1371–83.

[40] Luhn P, Walker J, Schiffman M, Zuna RE, Dunn ST, Gold MA, et al. The role of co-factors in the progression from human papillomavirus infection to cervical cancer. Gynecologic Oncology. 2013 Feb;128(2):265–70.

[41] Costa-Lira E, Jacinto AHVL, Silva LM, Napoleão PFR, Barbosa-Filho R a. A, Cruz GJS, et al. Prevalence of human papillomavirus, *Chlamydia trachomatis*, and *Trichomonas vaginalis* infections in Amazonian women with normal and abnormal cytology. Genetics and molecular research: GMR. 2017 Apr 28;16(2).

[42] Menon S, van den Broeck D, Rossi R, Ogbe E, Mabeya H. Multiple HPV infections in female sex workers in Western Kenya: implications for prophylactic vaccines within this sub population. Infectious Agents and Cancer. 2017 Jan 6;12(1).

[43] Silva LCF, Miranda AE, Batalha RS, Monte RL, Talhari S. *Trichomonas vaginalis* and associated factors among women living with HIV/AIDS in Amazonas, Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2013

Nov;17(6):701–3.

[44] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002 Dec;420(6917):860–7.

[45] Wan F, Miao X, Quraishi I, Kennedy V, Creek KE, Pirisi L. Gene expression changes during HPV-mediated carcinogenesis: A comparison between an *in vitro* cell model and cervical cancer. *International Journal of Cancer*. 2008 Jul 1;123(1):32–40.

[46] El-Gayar EK, Rashwan MF. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and *Trichomonas vaginalis* infection as revealed by polymerase chain reaction. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*. 2007 Aug 1;37(2):623–30.

[47] Schumann JA, Plasner S. *Trichomoniasis*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

[48] 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. Rostami A, editor. *PLOS ONE*. 2021 Oct 13;16(10):e0258556.

[49] Workowski KA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. *MMWR Recommendations and Reports*. 2021;70(4).

[50] Fitzhugh VA, Heller DS. Significance of a Diagnosis of Microorganisms on Pap Smear. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2008 Jan;12(1):40–51.

[51] Shrader S, Hernandez E, Gaughan J. Is There a Seasonal Difference in the Detection of *Trichomonas vaginalis* by Cervical Cytology? *The Scientific World JOURNAL*. 2003;3:45–50.

[52] Lukic A, Canzio C, Patella A, Giovagnoli M, Cipriani P, Frega A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Research*. 2006;26(6C):4843–9.

ANEXOS

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 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.

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.