

# IMUNOPATOLOGIA INDUZIDA POR *Trichomonas vaginalis* DURANTE A GESTAÇÃO E O RISCO DE ABORTO E PARTO PREMATURO

## IMMUNOPATHOLOGY INDUCED BY *Trichomonas vaginalis* DURING PREGNANCY AND RISK OF ABORTION AND PREMATURE BIRTH



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

**Instituição:** <sup>1</sup>Graduanda em biomedicina. Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil.

<sup>2</sup>Mestrando(a) do Programa de Pós-graduação em Morfotecnologia da Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil

<sup>3</sup>Mestrando em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil.

<sup>4</sup>Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco e Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil.

<sup>5</sup>Doutora em Bioquímica e Fisiologia. Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, Recife – PE, Brasil.<sup>6</sup>Doutor em Bioquímica e Fisiologia. Universidade Federal de Pernambuco

- UFPE, Recife – PE, Brasil. <sup>7</sup>Doutora em Ciências Biológicas e Prof<sup>8</sup> do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da UFPE, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil.

<sup>8</sup>Doutor em Medicina Tropical e Prof. do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, Programa de Pós-graduação em Morfotecnologia, Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, Recife – PE, Brasil

**Autor correspondente:** André de Lima Aires; Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, andre.laires@ufpe.br; Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife – PE

**Editor:** Carvalho A. A. B. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 12 de maio de 2021.

**Direitos Autorais:** © 2021 Silva et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

### REVISÃO DE LITERATURA

Adriana Maria da Silva<sup>1</sup>, Emily Gabriele Marques Diniz<sup>1</sup>, Wilza Wanessa Melo França<sup>2</sup>, João Victor Ritinto da Rocha<sup>2</sup>, Paulo Henrique Valença Nunes<sup>3</sup>, Victor Hugo Barbosa dos Santos<sup>4</sup>, Hianna Arely Milca Fagundes Silva<sup>5</sup>, Hallysson Douglas Andrade de Araújo<sup>6</sup>, Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque<sup>7</sup>, André de Lima Aires<sup>8</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** A Organização Mundial de Saúde estima em 276.4 milhões de casos de tricomoníase todos os anos, dos quais 70-90% são registrados em mulheres em idade reprodutiva e destas, 25 milhões são gestantes. Pouco se conhece sobre os fatores fisiopatológicos e imunológicos na tricomoníase associados ao aborto e/ou parto prematuro. **Objetivos:** Investigar as alterações imunopatológicas decorrentes da tricomoníase durante a gestação e sua associação com aborto e/ou parto prematuro. **Metodologia:** Busca bibliográfica nas bases do Scielo, Pubmed, Medline e Lilacs com o cruzamento dos descritores: *Trichomonas vaginalis*, tricomoníase, gestação, aborto e parto prematuro (inglês/português), sem limitar ano de publicação. **Resultado:** Só na década de 80 iniciaram estudos da possível associação da tricomoníase com aborto e/ou parto prematuro. *T. vaginalis* estimula macrófagos na síntese de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 e IL-1 $\beta$ ) e aumento de células T e B, plasmócitos e polimorfonucleares no endométrio, resultando na inflamação intrauterina e interrompendo a circulação uteroplacentária. IL-8 no líquido amniótico pode provocar rompimento da placenta. Na gravidez a síntese de citocinas Th1/Th2 e polimorfonucleares encontram-se reduzida, uma vez que supressão imunológica é essencial para acomodar e proteger o feto. Em gestações saudáveis há níveis elevados de IgG anti-lipofosfoglicano-*T. vaginalis* quando comparamos grávidas infectadas. Proteína C reativa e fator estimulador de granulócitos estão elevados no soro de grávidas portadoras de tricomoníase. Parto prematuro associado a tricomoníase é atribuído as prostaglandinas que estimulam a contratilidade uterina, síntese e liberação de metaloproteínas, comprometendo membranas corioamnióticas, levando a remodelação da matriz extracelular e colapso do colo uterino. **Conclusão:** Alterações imunopatológicas decorrentes da tricomoníase alteram homeostase gestacional e podem ter associação com aborto e nascimento precoce. No entanto, pesquisadores apontam a necessidade de mais estudos que possam esclarecer essa associação, incluindo estudos que correlacionem questões culturais, sociais, econômicas, geográficas e patogenicidade das cepas de *T. vaginalis*.

**Palavras-chave:** Tricomoníase; Aborto e parto prematuro; Imunopatologia.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The World Health Organization estimates 276.4 million cases of trichomoniasis every year, of which 70-90% are registered in women of reproductive age and of these 25 million are pregnant. Few are known about the pathophysiological and immunological factors in trichomoniasis associated with abortion and/or premature birth. **Objective:** Investigate the Immunopathology resulting from trichomoniasis during pregnancy and its association with abortion and/or premature birth. **Methodology:** Bibliographic search in Scielo, Pubmed, Medline and Lilacs through the crossing of the descriptors: *Trichomonas vaginalis*, trichomoniasis, pregnancy, abortion and premature birth (English/Portuguese), without limiting year of publication. **Result:** Only in the 80's began studies of the possible association of trichomoniasis with abortion and/or premature birth, *T. vaginalis* stimulates macrophages in the synthesis of pro-inflammatory cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 and IL-1 $\beta$ ) and increase of T and B cells, plasmocytes and polymorphonuclear cells in the endometrium, resulting in intrauterine inflammation and interrupting uteroplacental circulation. IL-8 in the amniotic fluid may cause rupture of the placenta. In pregnancy the synthesis of Th1/Th2 cytokines and polymorphonuclear are reduced since immune suppression is essential to accommodate and protect the fetus. In healthy pregnancies there are high levels of IgG anti-lipophosphoglycan-*T. vaginalis* when compare infected pregnant women. C-reactive protein and granulocyte stimulating factor are elevated in serum of trichomoniasis pregnant women. Premature birth associated with trichomoniasis is attributed to prostaglandins - which stimulate uterine contractility, synthesis and release of metalloproteinases, which compromise chorioamniotic membranes, leading to remodeling of the extracellular matrix and collapse of the uterine cervix. **Conclusion:** Immunological and physiological change resulting from trichomoniasis alter gestational homeostasis and may have association with abort and early birth. However, authors point out the need for more studies that can clarify this association, including studies that correlate cultural, social, economic, geographic and pathogenicity of strains.

**Key-words:** Trichomoniasis; Abortion and premature birth; Immunopathology.

## INTRODUÇÃO

---

A cada dia, há mais de 1 milhão de novos casos de Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) em todo o mundo entre população de 15 a 49 anos de idade. Em média, 376 milhões de pessoas adquirem uma das ISTs curáveis, sendo elas: clamídia, gonorréia, sífilis e tricomoníase. Sendo tricomoníase responsável por quase 50% de todas IST curáveis em todo o mundo, assim estimando em 276,4 milhões de novos casos anualmente, acometendo especialmente mulheres em idade reprodutiva e cerca de 25 milhões destes casos são registrados em gestantes<sup>1,2,3</sup>.

Tricomoníase é uma IST parasitária causada pelo *Trichomonas vaginalis*, parasito extracelular da mucosa do sistema urogenital masculino e feminino, de caráter cosmopolita e 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, vaginose bacteriana e infecção pelo HIV<sup>1,2</sup>. No Brasil, estima-se em 4,3 milhões de infectados e a prevalência de tricomoníase varia de 10% a 35% entres os jovens das capitais das regiões norte e nordeste, sendo 196 mil casos em Pernambuco<sup>3</sup>.

A tricomoníase mostra-se assintomática em 70% dos homens sabidamente infectados, onde parte dos infectados evoluem para auto resolução, enquanto o restante pode evoluir para uretrite, balanopostite, prostatite, cistite. Apesar de sintomáticos, o homem apresenta importância na transmissão e manutenção da infecção, pois inadvertidamente, disseminam o protozoário sem saber da sua real condição de saúde. Nas mulheres, o comportamento clínico da tricomoníase é diferente, sendo o *T. vaginalis* o principal agente de vaginite, cervicite e uretrite. A infecção é caracterizada por vulvite devido à leucorreia abundante, corrimento espumoso, amarelo/verde e mucopurulento, prurido vaginal, disúria e/ou polaciúria podem coexistir e dispareunia. Além dos profundos impactos na saúde, estigma, marginalização e violência doméstica, estudos reportam que a tricomoníase apresenta associação com displasias cervicais e câncer, infertilidade, aborto, parto prematuro e bebês com baixo peso ao nascer<sup>4,5,6</sup>.

As IST contribuem consideravelmente para o impacto global das doenças reprodutivas. Por outro lado, sabe-se que durante a gestação alterações como imunossupressão relativa e mudanças anatômicas, fisiológicas e hormonais, podem alterar o curso das IST e causar impactos na saúde materna e fetal<sup>7,8</sup>. Apesar de bem conhecida, pouco se conhece sobre o seguimento imunopatológico desencadeado na tricomoníase durante a gestação que esteja associado com o aborto e/ou parto prematuro<sup>8</sup>. Assim, objetivamos investigar a imunopatologia decorrente da tricomoníase durante a gestação e sua associação com aborto e/ou parto prematuro.

## METODOLOGIA

---

A estratégia metodológica adotada foi uma revisão narrativa da literatura. Revisões narrativas são publicações amplas e apropriadas que objetiva descrever e discutir o estado da arte de um determinado tema, sob o ponto de vista teórico e/ou contextual. Essa categoria de artigos tem papel fundamental para a educação continuada, pois permitem ao leitor adquirir e atualizar o conhecimento sobre uma temática específica em curto espaço de tempo.

A pesquisa do material bibliográfico foi realizada entre dezembro de 2019 e maio de 2020 a partir das bases de dados científicas *online*: PUBMED (National Library of Medicine), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), NCBI (National Center for Biotechnology Information) e MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde) empregando o cruzamento dos descritores, a saber: *Trichomonas vaginalis*, tricomoníase, gestação, aborto e parto prematuro, limitando-se aos idiomas português e inglês, porém sem limitar o ano de publicação. Foram pesquisados artigos de opinião, originais e de revisão. Critério de seleção foi baseado na leitura crítica do título e resumo dos artigos. Em seguida, os artigos foram lidos na íntegra para análise crítica e elaboração do manuscrito que foi estruturado para responder e trazer reflexões sobre as alterações imunopatológicas induzidas por *T. vaginalis* em gestantes e sua associação com aborto e/ou parto prematuro.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

---

Apesar da tricomoníase ser a IST não viral mais prevalente no mundo e de alta incidência em mulheres em idade reprodutiva e gestantes, as alterações fisiopatológicas e imunológicas decorrentes da sua patogênese para desfecho indesejável na gestação, como aborto e parto prematuro, ainda não foram completamente esclarecidos<sup>8</sup>. No entanto, *T. vaginalis* foi isolado do sistema reprodutor feminino e em mulheres com histórico de tricomoníase o risco de infertilidade é duas vezes superior<sup>9</sup>. Assim, compreender a imunopatologia decorrente da tricomoníase na gestação é promissor na prevenção de aborto e parto prematuro e implantação e execução de protocolos para a promoção da saúde materna e fetal.

Pesquisa realizada na década de 1980 encontrou suporte 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<sup>8</sup>. A correlação tricomoníase e ruptura prematura de membranas foi comprovada *in vitro*, que mostrou redução de 80% na tensão das membranas fetais. Gestantes portadoras de tricomoníase podem desenvolver problemas associados à ruptura de membrana placentária, causando parto prematuro, baixo peso fetal, morte neonatal ou feto natimorto<sup>10,11,12</sup>. A adesão e permanência do *T. vaginalis* ativam o sistema imune para síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-6 e IL-1 $\beta$ , e aumento de células B e T, plasmócitos e polimorfonucleares<sup>9,13,14,15</sup>. Por outro lado, durante a gravidez saudável a síntese de citocinas Th1/Th2, células B e T, plasmócitos e polimorfonucleares encontram-se ausente ou reduzida, uma vez que supressão imunológica é essencial para acomodar e proteger o feto<sup>8,16</sup>.

Presença e ativação de neutrófilos na gestação estão associadas a resultados inesperados na gravidez. Sabe-se que *T. vaginalis* é capaz de induzir secreção de IL-8 via neutrófilos e a IL-8 é responsável por amadurecimento e dilatação cervical que causam alterações no colo do útero e síntese de colagenases e elastases, sendo essas aumentadas durante o parto para que haja degradação das fibras de colágeno. Neutrofilia não tem repercussão funcional, já os produtos da ativação dos neutrófilos são agentes de danos tissulares gestacionais, devido a seu importante papel na mediação da lesão inflamatória<sup>8,16,17</sup>. A membrana externa do *T. vaginalis* é recoberta por lipofosfoglicano com potencial aderência e citotoxicidade nas células cervicais através da liberação de IL-8<sup>17</sup>. No soro e fluido vaginal na tricomoníase a resposta anticorpos IgG ao antígeno lipofosfoglicano -*T. vaginalis* é mantido, já em gestações saudáveis são detectados níveis mais elevados de IgG anti-lipofosfoglicano -*T. vaginalis*<sup>18</sup>. Por outro lado, na gravidez saudável IL-8, geralmente, não está presente ou baixa concentração<sup>16</sup> e na gestação em portadoras de tricomoníase ocorre aumento de IL-8 na vagina e líquido amniótico que favorece rompimento da placenta e parto prematuro<sup>8,19</sup>.

Mulheres portadoras de tricomoníase sintomáticas apresentam no fluido vaginal altos níveis de IL-1 $\beta$ , citocina que induz reação inflamatória excessiva e que poderia estar envolvida em efeitos adversos relacionados à infecção do trato reprodutivo e fator de risco durante a gravidez<sup>20</sup>. Grávidas portadoras de tricomoníase e vaginose bacteriana apresentam neutrofilia e aumento de IL-1 $\beta$  quando comparadas as gestantes apenas com vaginose bacteriana, corroborando que *T. vaginalis* induz IL-1 $\beta$ <sup>20</sup>. Neste sentido, no estudo de Riestra e colaboradores foi demonstrado que o contato de *T. vaginalis* com macrófagos pode ativar inflamassomas NLRP3, levando à liberação de IL-1 $\beta$  induzindo morte celular piroptótica, um tipo de morte celular no qual objetiva ativar o sistema imunológico<sup>21</sup>. Entretanto, o aumento da IL-1 $\beta$  produzida nos fluidos vaginais decorrente de infecção não resultariam em trabalho de parto prematuro, mas essa elevação poderia servir como um marcador para inflamação e/ou infecção no trato geniturinário<sup>22,23</sup>. Por outro lado, Silver e colaboradores destacam que *T. vaginalis* causa inflamação intrauterina crônica que interfere na circulação uteroplacentária, podendo causar prematuridade<sup>8</sup>.

Estudos reportam resposta imune exacerbada na tricomoníase através da síntese de quimiocinas, citocinas pró-inflamatórias e proteína quimiotática de monócitos-1, fator estimulador de granulócitos e macrófagos e TNF- $\alpha$  que induz atividade dos neutrófilos e síntese e liberação de prostaglandinas, que estimulam a contratilidade uterina ativando vias de parturição, síntese e liberação de metaloproteinasas da matriz, que comprometem as membranas corioamnióticas, causando remodelação da matriz extracelular, colapso do colo uterino, ruptura prematura de membranas e parto prematuro<sup>8,13,17,23</sup>. Na gravidez saudável ocorre aumento de estrogênios e no caso do *T. vaginalis* a ausência do estrogênio modifica o pH vaginal<sup>16</sup>, desfavorecendo a instalação protozoário e, em parte, justifica a baixa incidência em mulheres acima de 50 anos<sup>2,4</sup>. A infecção no trato genital é responsável por um terço dos partos prematuros e alguns patógenos com potenciais riscos são apontados, entre eles *T. vaginalis*. Além dos patógenos,

existem fatores determinantes para parto prematuro como, pH vaginal maior que 5, teste odor, idade mais jovem e ausência pré-natal<sup>2,4,5,7,8</sup>.

O gene *goiC* do *Mycoplasma hominis*, bactéria comensal que pode ser encontrada no trato urinário e reprodutor, tem sido associado ao trabalho de parto prematuro associado à inflamação amniótica. Curiosamente, *M. hominis* estabelece simbiose com *T. vaginalis*. *M. hominis* é interiorizado por endocitose e sobrevive no citoplasma do *T. vaginalis*, onde se multiplica em coordenação com o protozoário que o transporta e protege da resposta imune e antibioticoterapia. *In vitro*, *M. hominis* liberados do *T. vaginalis* são capazes de infectar e inativar células<sup>25</sup>. Além do *M. hominis*, *T. vaginalis* pode abrigar *T. vaginalis* vírus (TVV), um Totivirus da família *Totiviridae*, que contribui com o curso grave da tricomoníase. É sugerido que TVV tem papel na virulência no protozoário através da síntese e expressão de proteínas de superfície imunogênicas e modulação imune do hospedeiro. No tratamento da tricomoníase ocorre citólise do trofozoíto, causando a liberação do *M. hominis* e do TVV, com posterior invasão bacteriana e viral nas membranas placentárias e líquido amniótico<sup>25,26</sup>. Logo, há alguns relatos que indicam o metronidazol na gravidade da tricomoníase, uma vez que a liberação e invasão bacteriana e de virions TVV nas membranas placentárias e líquido amniótico, que vão potencializar a inflamação, aumentando a expressão de IL-8, proteína inflamatória de macrófagos (MIP-3 $\alpha$ ), molécula de adesão intercelular (ICAM)-1, IL-1 $\beta$ , IL-6 e IFN- $\beta$ . Isso poderia trazer controvérsias na falha do metronidazol na prevenção de parto prematuro na gravidez associada à tricomoníase, e contrariamente causar complicações<sup>1,7,16,17</sup>. Segundo Silver, a triagem para *T. vaginalis* em mulheres assintomáticas não é recomendação de pré-natal, salvo em populações de alto risco<sup>8</sup>. O diagnóstico e tratamento são apenas recomendados para grávidas sintomáticas, e quando assintomáticas, apenas depois de 37 semanas de gestação. Metronidazol é empregado no tratamento da tricomoníase, embora relatos de resistência já tenham sido reportados *in vitro* e na clínica. Assim, há necessidade de novas drogas, uma vez que pouco se conhece sobre os antígenos presentes na superfície do *T. vaginalis*, dessa forma o desenvolvimento de uma vacina eficaz ainda parece restrito<sup>2,3,25,27</sup>.

Silver e colaboradores destacam que tricomoníase durante gravidez está associada a risco aumentado de parto prematuro, ruptura prematura de membranas e baixo peso. Esses autores avaliaram 178 artigos e apenas 11 abordavam esses desfechos e destacam inconsistência nos resultados e orientam para outros critérios importantes como perfil sociocultural, econômico, geográfico e patogenicidade das cepas de *T. vaginalis* para assim elucidar a possível associação da tricomoníase na gestação com desfecho de parto precoce e aborto<sup>8</sup>.

## CONCLUSÃO

Os estudos reportam que alterações imunopatológicas induzidas pela infecção do *T. vaginalis* durante a gestação são fatores de risco para o aborto e parto prematuro, pois essa infecção parasitária ativa resposta imune com a síntese de citocinas pró-inflamatórias e o aumento de células B e T,

plasmócitos e polimorfonucleares. No entanto, alguns autores declaram a necessidade de incluir os aspectos sociocultural, econômico, geográfico e a patogenicidade das cepas de *T. vaginalis* para o melhor entendimento dessa associação com outros determinantes de importância epidemiológica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD Health Organization, WHO, Global health sector strategy on Sexually Transmitted Infections, 2016-2021 <https://www.who.int/publications-detail/WHO-RHR-16.09>, acesso em 15/05/2020.
2. KISSINGER P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. BMC Infect Dis. 2015, 15, 307.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis. Brasília; 2015. acesso em 20/03/2020. Available [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_clinico\\_diretrizes\\_terapeutica\\_atencao\\_integral\\_pessoas\\_infeccoes\\_sexualmente\\_transmissiveis](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeutica_atencao_integral_pessoas_infeccoes_sexualmente_transmissiveis).
4. VAN DER POL B. Clinical and Laboratory Testing for *Trichomonas vaginalis* Infection. Journal of Clinical Microbiology, 2015, 54, 1, 7-12.
5. 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. FREITAS, Leticia 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.
7. WARR A.J. et al., [Sexually transmitted infections during pregnancy and subsequent risk of stillbirth and infant mortality in Kenya: a prospective study](#). Sex Transm Infect. 2019; 95, 1, 60-66.
8. 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.
9. MIELCZAREK E., BLASZKOWSKA J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. Infection. 2016; 44, 4, 447-458.
10. COTCH M. F., et al., *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. Sex Transm Dis. 1997; 24, 6, 353–360.
11. DRAPER, D. et al. "Trichomonas vaginalis Weakens human Amniochorion in an *in vitro* model of premature membrane rupture." Infec. dis. in obst. and gynec, 1995, 267-74.
12. OLIVEIRA LIMA, Monaiza; SAMPAIO, Mariana Gomes Vidal. Prevalência de casos de tricomoníase em laudos citopatológicos de um laboratório particular da cidade do Crato-Ceará. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, v. 18, n. 2, p. 229-232, 2019.
13. NADEAU-VALLÉ M., et al., Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. Reproduction, 2016, 152 277–292.
14. NEMATI M., et al., Humoral and T cell-mediated immune response against trichomoniasis. Parasite Immunol. 2018; 40(3):10.1111.
15. OLMOS-ORTRIZ L.M., et al. *Trichomonas vaginalis* exosome-like vesicles modify the cytokine profile and reduce inflammation in parasite-infected mice. Parasite Immunol. 2017; 39, 6, 10.1111.
16. WATANABE M.A.E. et al., Gestação: um desafio imunol gico. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, 2014, 35, 2, 147-162.
17. YUICHIRO T.M.D. et al., Interleukin-1  and interleukin-8 in cervicovaginal fluid during pregnancy. [American Journal of Obstetrics and Gynecology](#), 1998, 179, 3, 644-649.
18. MENEZES C. B., et al., Trichomoniasis - are we giving the deserved attention to the most common non-viral sexually transmitted disease worldwide? Microb Cell. 2016; 3, 404-419.
19. SALAKOS, E., et al. A case of non-treated *Trichomonas vaginalis* infection and severe preterm labor with positive obstetrical outcome. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018; 47: 171-173.
20. CAUCI S., et al., Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1 . Research basic science: obstetrics, 2008, [198, 1](#), 132.
21. RIESTRA AM, et al. *Trichomonas vaginalis* Induces NLRP3 Inflammasome Activation and Pyroptotic Cell Death in Human Macrophages. J Innate Immun. 2019; 11(1):86-98.
22. GENÇ MR, et al. A disproportionate increase in IL-  over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with vaginal infection correlates with preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2004; 190: 1191-1197.
23. MEHMET R. G., et al., A disproportionate increase in IL-1  over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004, 190, 5, 1191-1197.
24. BRENNAN A. L. M .D., et al., Systemic Immune Response to *Trichomonas vaginalis* Infection During Pregnancy. Sexually Transmitted Diseases, 2007, 34, 6, 392-396.
25. 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.
26. RUSSELL P. G., et al., *Trichomonas virus*: a new genus of protozoan viruses in the family Totiviridae. Arch Virol, 2011, 156, 171–179.
27. MERCER F., JOHNSON P. J. *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiotic Interactions, and Host Cell

Immune Responses. Trends in parasitology. 2018, 34, 8, 683-693.