

Artigo de revisão

Esquemas terapêuticos realizados em casos de infecção por *Trichomonas vaginalis* resistentes a metronidazol: uma revisão bibliográfica

Therapeutic strategies carried out in cases of a metronidazole-resistant Trichomonas vaginalis infection: a literature review

Yasmim de Souza Leite¹, Laís Verdan Dib²

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

² Docente do Curso de Graduação em Medicina, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil.

Autor correspondente: Laís Verdan Dib

Contato: lais.dib@hotmail.com

Palavras-chave:

Metronidazol.
Tricomoniase.
Trichomonas vaginalis.

Keywords:

Metronidazole.
Trichomoniasis.
Trichomonas vaginalis.

RESUMO

A tricomoníase é a infecção sexualmente transmissível não viral mais prevalente no mundo causada por *Trichomonas vaginalis*. Essa parasitose acomete, principalmente, mulheres que podem apresentar manifestações clínicas como leucorreia, odor vaginal desagradável, prurido vulvar e cérvix em formato de morango. O metronidazol é o fármaco de escolha para o tratamento dessa infecção, no entanto, cepas de *T. vaginalis* com resistência a este medicamento têm sido cada vez mais relatadas no mundo. Nesse contexto, este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica dos relatos de caso com esquemas terapêuticos alternativos utilizados em casos de cepas de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol publicados até o ano de 2019. As bases de dados utilizadas foram o Pubmed e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Incluiu-se artigos científicos que estavam completamente disponíveis on-line e que dispunham de informações detalhadas acerca do tratamento alternativo utilizado para os casos de infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. Foram descartadas revisões sistemáticas, dissertações de mestrado e teses de doutorado publicadas até 2019. Além disso, foi realizada a leitura completa e análise de 16 artigos científicos. Dentre eles, foram recuperados 23 casos clínicos. Em relação aos esquemas terapêuticos, o tinidazol foi o fármaco mais utilizado nos casos de cepas resistentes a metronidazol, seguido de paromicina e iodopovidona. Por outro lado, não foi observada uma padronização das condutas terapêuticas a serem seguidas pelos profissionais da saúde em casos de infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol nos relatos analisados.

ABSTRACT

Trichomoniasis is the most prevalent non-viral sexually transmitted infection worldwide, caused by Trichomonas vaginalis. This parasitic infection primarily affects women, who may experience clinical manifestations such as leukorrhea, unpleasant vaginal odor, vulvar itching, and a cervix resembling a strawberry. While metronidazole is the drug of choice for treating this infection, strains of T. vaginalis resistant to this medication have been increasingly reported globally. In this context, the objective of this study was to conduct a

Recebido em:

06/05/2021

Aprovado em:

03/07/2024

Publicado em:

23/12/2024



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

literature review of reported case studies involving alternative therapeutic regimens used for metronidazole-resistant T. vaginalis strains, published up to the year 2019. The databases used were PubMed and the Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Scientific articles that were fully available online and provided detailed information on alternative treatment approaches for metronidazole-resistant T. vaginalis infections were included. Systematic reviews, master's dissertations, and doctoral theses published up to 2019 were excluded. Results: A comprehensive analysis of 16 scientific articles was conducted, yielding 23 clinical cases. Regarding therapeutic regimens, tinidazole was the most commonly used drug for cases of metronidazole-resistant strains, followed by paromomycin and iodopovidone. No standardized therapeutic guidelines were observed among healthcare professionals in cases of metronidazole-resistant T. vaginalis infections based on the analyzed reports.

INTRODUÇÃO

Taxonomia e Morfologia

Trichomonas vaginalis (*T. vaginalis*) é um protozoário causador de uma infecção sexualmente transmissível conhecida por tricomoníase¹. Esse agente pertence ao Clado Metamonada e está inserido no supergrupo Excavata e grupo Parabasalia².

A principal forma evolutiva desse protozoário é o trofozoíta, cuja morfologia é influenciada por fatores físico-químicos¹. Dessa forma, em cultura axênica, *T. vaginalis* apresenta formato piriforme ou ovalado, já quando está no epitélio vaginal assume forma ameboide^{3,4}. É importante ressaltar que, em condições desfavoráveis de crescimento, *T. vaginalis* pode se arredondar e internalizar os flagelos. Desse processo originam-se formas nomeadas como pseudocistos³⁻⁵.

Esses organismos possuem comprimento que pode variar de 7 a 30 µm⁶. O protozoário *T. vaginalis* é constituído por quatro flagelos e uma membrana ondulada que, em conjunto com os flagelos, conferem motilidade ao parasito⁷. No interior da célula parasitária, há o axóstilo, uma estrutura hialina e delgada, composta por microtúbulos com forma de bastonete que confere sustentação ao eucarioto e tem sido incriminada como responsável pela ancoragem do parasito às células do epitélio vaginal^{1,5}. Além disso, esse protozoário dispõe de um núcleo elipsoide, que se encontra em sua porção anterior cercado por um envelope nuclear poroso. Ademais, detêm grânulos densos,

os hidrogenossomos que apresentam atividade de hidrolases e lisossomos⁶.

Este parasito é anaeróbio facultativo, e se desenvolve em pH entre 5,0 a 7,5 e em temperaturas entre 20°C e 40°C. Em relação à sua nutrição, utiliza como fonte de alimento a glicose, maltose e galactose, sendo também capaz de armazenar glicogênio⁸. Em casos de escassez de nutrientes, os trofozoítas também possuem a capacidade de metabolizar aminoácidos. Esses mecanismos são importantes, pois o ambiente vaginal é alvo de constantes variações de pH, hormônios e fornecimento de nutrientes⁹. A absorção de partículas alimentares se dá por meio de pseudópodos, que é uma estrutura também está associada à fixação do protozoário em superfícies sólidas. Os pseudópodos são principalmente visualizados na forma ameboide de *T. vaginalis*, o que justifica o parasito assumir essa forma quando em contato com o epitélio vaginal¹⁰.

Ciclo biológico

A tricomoníase é transmitida por meio do contato durante a relação sexual com parceiro já infectado. Cabe ressaltar que os homens raramente apresentam manifestações clínicas em infecções por *T. vaginalis*, que pode sobreviver por mais de uma semana sob o prepúcio, fato que favorece a sua transmissão a outros indivíduos. Em relação a outras formas de transmissão da tricomoníase, esta pode ocorrer a partir do compartilhamento de fômites ou durante a passagem do recém-nascido no

canal do parto, uma vez que haja infecção materna¹¹.

Em seu ciclo de vida, inicialmente o protozoário se instala na vagina, em mulheres, e na uretra e/ou próstata, em homens, principalmente. Assim, ocorre multiplicação do protozoário por fissão binária, na qual há formação de dois trofozoítas a partir de uma única célula parasitária. Em contato com o epitélio vaginal, *T. vaginalis* se locomove por flagelos, o que facilita sua alimentação e fixação no local¹⁵.

Patogenia e manifestações clínicas

A microbiota vaginal é fundamental para a manutenção do pH ideal da vagina, que tem a função de impedir o desenvolvimento de microrganismos oportunistas como fungos e bactérias^{9, 12}. Nesse cenário, há o grupo de bactérias determinado bacilos de Doderlein (*Lactobacillus spp.*), que produzem peróxido de hidrogênio e ácido láctico⁹. Esses produtos metabólicos bacterianos reagem com o glicogênio naturalmente produzido pelas células da parede vaginal, resultando na manutenção de um pH local ótimo em torno de 4,0 e 4,5. Em casos de alcalinidade do pH, há o progressivo aumento de bactérias anaeróbias e a redução dos bacilos de Doderlein¹³.

Em relação à tricomoníase, o agente etiológico *T. vaginalis* é um microorganismo oportunista, que requer um pH acima de 5 para se instalar com êxito na vagina ou na uretra. Dessa forma, o parasito libera aminoácidos que se degradam em aminas alcalinas, ocasionando o aumento do pH vaginal. Consequentemente, ocorre a inibição de bacilos da microbiota vaginal e a manutenção de um pH local elevado, fato que favorece a colonização do parasito na região genital^{1, 9, 14}.

Os efeitos patogênicos da tricomoníase ocorrem somente após a aderência do protozoário às células do hospedeiro. Os principais fatores de virulência relacionados à citotoxicidade e à aderência do parasito são adesinas, cisteínas-proteinases, integrinas, *cell-detaching fator* (CDF) e glicosidasas¹⁵⁻¹⁷. No entanto, deve ser considerada a chance de ocorrer patogenicidade na ausência de citoaderência, uma vez que os produtos liberados por *T. vaginalis*, como glicosidasas e CDF em meio de cultura, têm se revelado com alta taxa de toxicidade em células epiteliais¹⁸.

Em células epiteliais¹⁸.

A capacidade de aderência do protozoário é influenciada pela disponibilidade de ferro. Assim, durante a menstruação há uma exacerbação da produção de adesinas, pois o protozoário aproveita o ferro proveniente do aumento do fluxo sanguíneo na região¹⁹. É importante ressaltar que a expressão das adesinas na superfície do parasito é intercalada com a de uma proteína altamente imunogênica denominada P270, cuja função tem sido associada a um mecanismo de evasão do sistema imune^{1, 15, 19-21}. Além disso, o ferro ainda atua como modulador da cisteína-proteinases, que apresenta ação citotóxica e hemolítica, além de degradar anticorpos como IgG, IgM, IgA e a porção C3 do complemento, que são depositadas sobre a superfície do organismo^{1, 18}. É importante ressaltar que outros componentes celulares também podem ser evidenciados em material biológico de indivíduos com tricomoníase, como o aumento do número de leucócitos polimorfonucleares nas secreções^{17, 20}.

Diante dos mecanismos fisiopatogênicos determinados por *T. vaginalis*, os indivíduos podem apresentar a infecção por este protozoário com um amplo espectro de manifestações clínicas, que podem variar desde a forma assintomática até uma inflamação severa^{4, 7, 8}. Em casos de vaginite, o principal sintoma é a leucorreia, caracterizado por ser um corrimento amarelo, abundante, espumoso e mucopurulento que ocorre em cerca de 20% dos casos. Entre os sintomas há também um odor vaginal desagradável e prurido vulvar²². Além disso, podem ser verificados quadros de edema e eritema na vagina e na cérvice, e o sinal específico da tricomoníase, que é *colpitis macularis* conhecido pela cérvice com aspecto de morango. É importante ressaltar que muitas mulheres revelam sentir dor abdominal, o que pode indicar um quadro infeccioso do trato urogenital superior. Nos homens, por sua vez, essa protozoose se manifesta principalmente de forma assintomática. No entanto, há alguns relatos de pacientes com uretrite purulenta abundante²³.

Por se tratar de uma infecção sexualmente transmissível, a tricomoníase pode facilitar a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana

(HIV) entre indivíduos. Nesse contexto, homens HIV-positivo infectados pelo parasito apresentam altas concentrações desses agentes no sêmen quando comparados a homens HIV-negativo^{24, 25}.

Epidemiologia

Trichomonas vaginalis é o agente etiológico da infecção sexualmente transmissível (IST) não-viral mais prevalente no mundo, chegando a cerca de 156 milhões de casos por ano^{26, 27}. A prevalência dessa parasitose na população não é influenciada por clima e variabilidade sazonal. No entanto, fatores como idade, atividade sexual, número de parceiros sexuais, outras IST's associadas e fase do ciclo menstrual podem interferir na frequência dessa protozoose^{8, 10}.

É possível observar que a tricomoníase acomete principalmente mulheres com idade entre 28 e 40 anos, socialmente marginalizadas e de baixa renda, tendo maior relevância clínica e social nesse grupo²⁸⁻³⁰. Vale destacar que o diagnóstico de *T. vaginalis* em mulheres virgens ou em menopausa é menos frequente quando comparado com a análise de material biológico em mulheres não pertencentes a esses grupos^{7, 8, 11, 28, 31}. Em relação aos homens, a prevalência nesse grupo de hospedeiros ainda é pouco conhecida, uma vez que a infecção se apresenta majoritariamente de forma assintomática³².

Ressalta-se, ainda, que a prevalência de tricomoníase é subestimada no Brasil, principalmente, devido ao diagnóstico incorreto e inadequado além do grande número de indivíduos assintomáticos. Em 2013, os casos de *Trichomonas vaginalis* registrados no Brasil foram cerca de 4,3 milhões, fato que pode estar relacionado à falta ou pouco uso de preservativos. Em relação aos casos de coinfeções, geralmente *Nesseira gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, Papiloma Vírus Humano (HPV), herpes genital e HIV são os agentes mais detectados^{1, 5, 7, 27}.

Profilaxia

As medidas profiláticas são essenciais para o controle da tricomoníase, reduzindo o surgimento de novos casos e a recidiva em indivíduos já tratados. Além disso, é primordial a implementação de medidas de políticas públicas no campo

da educação em saúde com o objetivo de realizar um controle preventivo de *Trichomonas vaginalis* na população³³.

Nesse contexto, é fundamental que a população tenha acesso à educação sexual, para conhecer as formas de transmissão, prevenção e o curso de infecção dessa parasitose. Além disso, é relevante a realização de um trabalho multiprofissional, com a participação de profissionais capacitados das áreas da saúde e das ciências humanas, a fim de que as pessoas possam se empoderar e se tornar ativas no combate a essa infecção, por meio de reflexões e ações sobre a escolha de parceiros e condutas durante as relações sexuais. Dessa forma, é imprescindível o uso de preservativos como a camisinha e a manutenção de bons hábitos de higiene para diminuir as chances de entrar em contato com o agente parasitário^{29, 30}.

Diante disso, o paciente deve ser orientado sobre a necessidade de se abster do compartilhamento de utensílios de banho e peças de vestuário íntimo, evitar o uso de vasos sanitários públicos, ter cautela ao utilizar duchas e não empregar sabonete em excesso na região genital, visto que pode ocorrer a alteração do pH vaginal, a redução da microbiota local e, conseqüentemente, tornar o ambiente propício à colonização do parasito³⁴.

Outras medidas profiláticas contra a tricomoníase estão relacionadas à realização de exames periódicos e ao diagnóstico precoce. Em casos de confirmação da infecção por um dos parceiros, é imprescindível a realização de tratamento adequado tanto do paciente quanto de seu parceiro sexual, mesmo que esteja assintomático. Além disso, deve-se orientar a abstinência de contato sexual durante o tratamento para que não haja reinfeção³⁵.

Tratamento

O principal medicamento utilizado no tratamento da infecção por *T. vaginalis* é o metronidazol, no entanto seus derivados, como o tinidazol, também têm sido bastante utilizados^{11, 36}. Atualmente, é preconizado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) a administração de 500 mg de metronidazol duas vezes ao dia por sete dias ou dose única de 2g por via oral. Cabe ressaltar que é imprescindível que o paciente e seu par-

ceiro sejam submetidos ao tratamento, independentemente de apresentar ou não sintomas³⁷.

O metronidazol possui toxicidade seletiva agindo somente em organismos anaeróbicos³⁸. Além disso, este medicamento é considerado um pró-fármaco, pois necessita de ativação metabólica nos hidrogenossomos de *Trichomonas vaginalis*³⁹. Dessa forma, para que sua ativação ocorra é necessário que haja a transferência de um elétron da ferredoxina para o fármaco, isso acontece a partir da atividade da enzima piruvato ferredoxina oxido-redutase do protozoário. A ação farmacológica do metronidazol ainda não é completamente elucidada, porém acredita-se que este determine a modificação da constituição do DNA e das proteínas de membrana celular do parasito^{39, 40}.

De forma geral, durante a administração desse fármaco no tratamento da tricomoníase, é possível observar que os efeitos adversos do metronidazol são raramente graves e estão diretamente relacionados às elevadas dosagens do fármaco. Entre as manifestações clínicas já descritas, destacam-se os quadros de cefaleia, náusea, zumbido, vertigem, convulsão, ataxia cerebelar e urticária^{11, 41}.

Em gestantes, é preconizado uso de metronidazol apenas após o primeiro trimestre de gestação, haja vista que o medicamento apresenta capacidade de ultrapassar a placenta, sendo inserido na categoria C, que inclui fármacos que podem ter efeitos tóxicos ou teratogênicos em embriões. Assim, após o primeiro trimestre de gestação e durante a amamentação, é indicado o uso de 2g de metronidazol em dose única ou, em casos de resistência e persistência dos sintomas, preconiza-se 400mg a cada 12 horas por sete dias⁴²⁻⁴⁴.

As taxas de cura da tricomoníase com o uso do metronidazol são elevadas, no entanto podem ocorrer falhas no tratamento devido aos casos de reinfecção, não adesão à terapia ou resistência de *Trichomonas vaginalis* ao medicamento. Em casos de resistência parasitária, o tratamento pode ser feito com doses mais elevadas de metronidazol, o que pode gerar toxicidade e culminar no abandono ou suspensão do tratamento e cronificação da parasitose⁴⁵.

A resistência de parasitas ao metronidazol ainda não está completamente elucidada. Autores

sugerem que esse fenômeno pode ocorrer devido à baixa concentração de zinco no soro, baixa absorção e distribuição não efetiva do fármaco na região genital ou inativação do medicamento por bactérias presentes na microbiota vaginal do indivíduo⁴⁶. A confirmação de cepas de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol ocorre quando pode ser constatada a incapacidade de cura após dois cursos consecutivos do fármaco. Estima-se que cerca de 4% a 10% dos casos de tricomoníase seja determinado por linhagens resistentes ao metronidazol. Em relação a outras substâncias terapêuticas, cepas resistentes ao tinidazol já foram descritas em taxas inferiores a 1% das infecções.

Cabe ressaltar que é possível classificar o tipo de resistência de *T. vaginalis* ao metronidazol como sendo anaeróbica ou aeróbica. Na resistência anaeróbica, é verificada uma redução ou interrupção da atividade da enzima piruvato, que é muito importante no processo de ativação do fármaco. Já na resistência aeróbica, há um distúrbio na remoção de oxigênio do interior do corpo do parasito^{46, 47}. A primeira fase de evolução da resistência, que é observada mediante níveis terapêuticos do fármaco, é do tipo aeróbica que resulta no aumento da concentração de oxigênio no interior do protozoário e diminuição das condições de anaerobiose, que é fundamental para a ativação do metronidazol⁴⁷.

Na resistência anaeróbica, por sua vez, não é possível ativar o metronidazol devido ao distúrbio da atividade da enzima piruvato ferredoxina oxido-redutase. No entanto, nesse quadro, as cepas do protozoário podem responder a um tratamento mais prolongado ou ao aumento da dose do fármaco⁴⁶. Isso ocorre por não haver ausência completa da enzima nem da ferredoxina. Nesse caso, as cepas de *T. vaginalis* podem ter seu processo de resistência aeróbica progredindo para a forma anaeróbica. Nesse contexto, é importante ressaltar que existem diversas formas para a geração de resistência de *Trichomonas vaginalis* ao metronidazol^{46, 47}.

Em caso de falha no tratamento habitual devido à resistência, é recomendado aumento de dose do metronidazol, seguindo esquema de 2g durante sete dias. É importante ressaltar que não são indicadas altas doses por via intravenosa dada

a toxicidade do medicamento, visto que esse tipo de aplicação tem sido associada a efeitos adversos graves, como convulsões e encefalopatias^{48,49}. Nos casos em que a eficácia terapêutica não foi alcançada, deve-se realizar teste de susceptibilidade do organismo para metronidazol e tinidazol⁵⁰.

Outros esquemas terapêuticos tem se mostrado eficazes e podem ser considerados em casos de resistência ao metronidazol, como doses altas de tinidazol entre 2 a 3 g por 14 dias, podendo ser combinado com tinidazol intravaginal ou com paromomicina intravaginal³⁷. Há, ainda, relatos com cura clínica e parasitológica por meio da utilização de medicamentos alternativos, como ácido bórico intravaginal e nitazoxanida. Vale destacar que o uso tópico de betadina intravaginal, clotrimazol, ácido acético, furazolidona, violeta de genciana, nonoxynol-9 e permanganato de potássio não são recomendados, pois demonstram taxas de sucesso mínimo no tratamento contra tricomoniase³⁷.

MATERIAL E MÉTODOS

Bases de dados e busca das publicações

O presente estudo constitui uma revisão sistemática de caráter descritivo sobre o tratamento alternativo realizado para os casos de infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. A busca de publicações foi realizada no período de março a abril de 2020 e o período máximo para a recuperação das publicações nas bases de dados foi até o ano de 2019. As bases de dados utilizadas na busca foram Pubmed e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e os descritores foram “*Trichomonas vaginalis*”, “resistance” e “metronidazole”.

Critérios de inclusão e exclusão

Durante a busca dos estudos nas bases de dados, foi realizada a leitura do título e dos *abstracts* de todos os documentos encontrados para a posterior recuperação e armazenamento das publicações. Dessa forma, foram incluídos artigos científicos que estavam completamente disponíveis on-line e que dispunham de informações

detalhadas acerca do tratamento alternativo utilizado para os casos de infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. Quanto aos critérios de exclusão, foram descartados os estudos que abordassem a temática que não estavam completamente disponíveis, revisões sistemáticas, dissertações de mestrado e teses de doutorado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram recuperados um total de 392 estudos utilizando os termos “*Trichomonas vaginalis*”, “resistance” e “metronidazole”. Destes, 371 publicações não foram incluídas no estudo por não abordarem nenhum tratamento alternativo para as infecções por *T. Vaginalis* resistentes a metronidazol. Dos 21 estudos recuperados sobre a temática, foi realizada a leitura completa e análise de 16 artigos científicos, pois cinco autores relataram que continuaram a utilizar metronidazol para o tratamento da infecção dos pacientes, porém com diferentes dosagens (**Figura 1**). Após a leitura dos 16 artigos científicos, foram analisados 23 casos de pacientes mulheres com infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol. Foram analisados somente casos clínicos cuja descrição estava completa nos artigos recuperados.

Foi possível observar que, dentre os casos clínicos recuperados, os indivíduos com infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol foram mulheres entre 22 e 58 anos, sendo o maior número de casos relatado nos Estados Unidos (10), seguido da Inglaterra (8) (**Figura 2 e Quadro 1**).

Em relação aos esquemas terapêuticos, o tinidazol foi o fármaco mais utilizado nos casos de cepas resistentes a metronidazol (19), seguido de paromomicina (4) e iodopovidona (4). Cenário contrário ocorreu quanto à cloroquina, co-amoxiclav, proguanil e às injeções de *Lactobacillus acidophilus*, que foram utilizadas em duas diferentes pacientes na Inglaterra, pró-clorperazina, furazolidona e permanganato de potássio prescritos em três casos distintos nos Estados Unidos, clotrimazol e creme de estrogênio receitados a uma paciente no Canadá (**Quadro 1**).

A partir dos casos analisados, foi possível

observar que cinco pacientes apresentaram efeitos adversos decorrentes dos tratamentos associados às altas doses de metronidazol, piramicina, furazolidona, tinidazol e procloperazina, sendo a utilização desses fármacos de forma isolada ou associada. As manifestações clínicas relatadas

contemplaram um amplo espectro de sintomas envolvendo a região genital e tegumentar principalmente. Foram relatadas dor vulvar, ulceração na região genital, vômito, náusea, urina de coloração marrom, urticária grave, supressão respiratória aguda e descamação vestibular (**Quadro 1**).

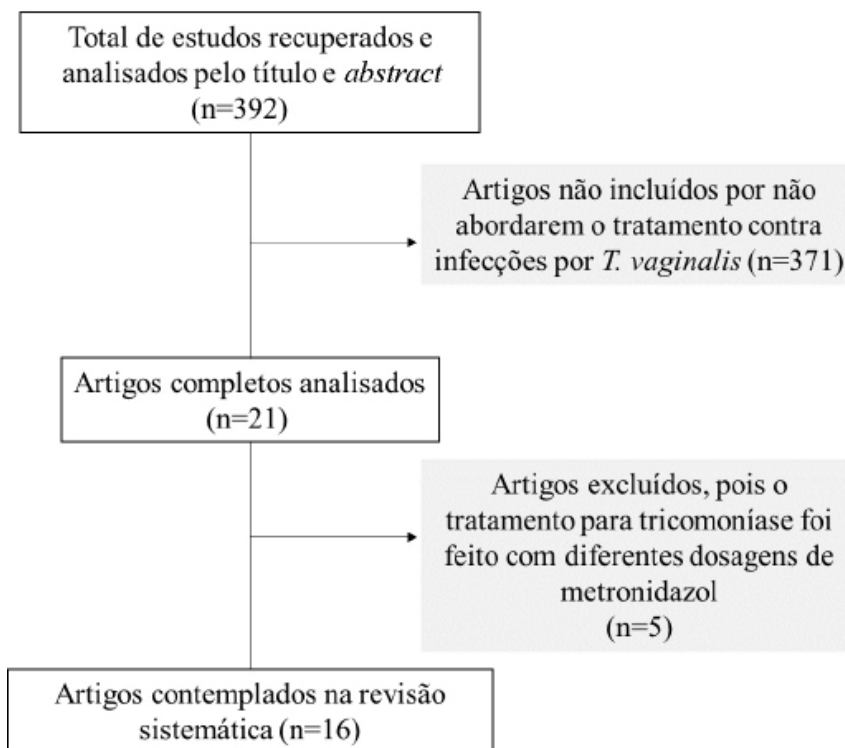


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos encontrados e selecionados para revisão sistemática sobre tratamentos alternativos em casos de *Trichomonas vaginalis* resistentes a metronidazol.

Quadro 1 –Relatos de casos recuperados até o ano de 2019 de pacientes com infecções por *Trichomonas vaginalis* resistentes a metronidazol que foram submetidos a tratamentos alternativos ou associados a este medicamento.

Autores	Ano da publicação	Paciente	Idade (anos)	País de ocorrência dos casos	Queixa principal	Histórico de esquemas terapêuticos realizados em pacientes com infecção por <i>T. vaginalis</i> resistentes a metronidazol	Efeito(s) adverso(s)	Resolução do caso
Kulda <i>et al.</i> ⁵¹	1982	Mulher	41	República Tcheca	Histórico de 4 anos de vulvo-vaginite recorrente por <i>T. vaginalis</i>	1) Cinco cursos de 250 mg de metronidazol oral duas vezes ao dia + 500 mg inseridos por via vaginal diariamente por 10 dias. 2) 1 g de Metronidazol oral diariamente. 3) 5 tabletes de 250 mg de metronidazol oral diariamente por 3 dias. 4) 150 mg de Tinidazol oral duas vezes ao dia por 7 dias. 5) 2 cursos de 500 mg de Metronidazol duas vezes ao dia por 5 dias. 6) 2 g de Metronidazol oral em dose única. 7) 1 g de Metronidazol duas vezes ao dia por 7 dias. 8) 1 g de Ornidazol oral 2 vezes ao dia + 500 mg inseridos por via vaginal uma vez ao dia por 6 dias.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após o fim do tratamento.
Pattman <i>et al.</i> ⁵²	1989	Mulher	22	Inglaterra	Não relatado	1) 400 mg de Metronidazol oral 2 vezes por dia por 7 dias + 250 mg de Ampicilina 4 vezes ao dia por 5 dias. 2) 300 mg de Tetraciclina 2 vezes ao dia por 2 semanas + 1 g de Nimorazol a cada 12 horas por 3 dias. 3) 100 mg de Metronidazol duas vezes ao dia por 3 dias + inserção de 100 mg de tabletes de Mebendazol à noite. 4) 400 mg de mebendazol três vezes ao dia por 14 dias.	Não relatado	Paciente com sintomas inalterados e trofozoítas de <i>T. vaginalis</i> foram detectados no fluido vaginal.
Pattman <i>et al.</i> ⁵²	1989	Mulher	50	Inglaterra	Histórico de quatro anos de tricomoniase recorrente	1) 400 mg de Metronidazol oral 2 vezes por dia por 7 dias + 250 mg de Ampicilina 4 vezes ao dia por 5 dias. 2) 1g de Nimorazol a cada 12 horas por 36 horas + inserção de 200 mg de pessário com Iodopovidona à noite por 7 dias. 3) 400 mg de Mebendazol oral duas vezes ao dia por 7 dias. 4) 400 mg de Mebendazol três vezes ao dia por 7 dias.	Não relatado	Paciente não respondeu ao tratamento
Wong <i>et al.</i> ⁵³	1990	Mulher	36	Nova Zelândia	Corrimento vaginal fétido branco-amarelado	1) 2 g de Tinidazol em dose única 2) Dois regimes de 2 g de Tinidazol em dose única. 3) Dois regimes de 200 mg de metronidazol três vezes ao dia por 7 dias. 4) 200 mg de metronidazol três vezes ao dia por 14 dias. 5) 200 mg de metronidazol três vezes ao dia por 10 dias. 6) 1 g de Ornidazol oral dose única + 500 mg de pessário vaginal. 7) 2 g de Tinidazol três vezes em intervalos semanais. 3) 2 ml de Iodopovidona em duchas em solução a 10% 2 vezes por dia por 4 dias. 4) Após 14 dias, 2 ml de Iodopovidona em duchas em solução a 10% 2 vezes por dia por 2 dias.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após seis meses do fim do tratamento
Watson e Pattman ⁵⁴	1996	Mulher	39	Inglaterra	Corrimento vaginal excessivo	1) 2 g de Tinidazol oral dose única. 2) 2 g de Metronidazol oral dose única. 3) 200 a 400 mg de Metronidazol oral 3 vezes ao dia por 7 a 14 dias por 4 meses.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após quatro meses do fim do tratamento

						4) Três doses de injeções de estirpes inativadas de <i>Lactobacillus acidophilus</i> por via intramuscular em intervalos de duas semanas + 500 mg pessário de clotrimazol. 5) Oito semanas após a terceira injeção, iniciou-se acetarsol + 2 pessários vaginais de 250 mg inseridos diariamente por 10 dias.		
Lewis <i>et al.</i> ⁵⁵	1997	Mulher	48	Inglaterra	Coceira; Corrimento vaginal espumoso verde fino; Vulvo-vaginite	1) 2 g de Metronidazol oral dose única. 2) 2 g de Tinidazol diariamente por 2 dias.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa por sete semanas do fim do tratamento
Lewis <i>et al.</i> ⁵⁵	1997	Mulher	37	Inglaterra	Prurido vaginal; Corrimento cremoso profuso	1) Três cursos semanais de 200 mg de metronidazol oral três vezes ao dia. 2) 400 mg de metronidazol duas vezes ao dia por 7 dias. 3) Maiores doses de metronidazol + co-amoxiclav + pessária de iodopovidona + Tinidazol. 4) 300 mg de cloroquina uma vez por semana durante 7 semanas + 200 mg de Proguanil diariamente. 5) Pessário de 6% nonoxinol-9 por 2 semanas + 300 mg de Cloroquina uma vez por semana por 7 semanas + 200 mg de Proguanil diariamente. 6) Pessários nonoxinol-9 no período de 1 semana por mês durante 3 meses. 7) Pessários nonoxinol-9 por mais 4 meses.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após dois meses do fim do tratamento
Lewis <i>et al.</i> ⁵⁵	1997	Mulher	44	Inglaterra	Corrimento cremoso amarelado; Prurido vaginal	1) Três cursos semanais de 200 mg de metronidazol oral três vezes ao dia. 2) 400 mg de metronidazol duas vezes ao dia por 7 dias. 3) Maiores doses de metronidazol + co-amoxiclav + pessária de iodopovidona + Tinidazol. 4) 300 mg de cloroquina uma vez por semana durante 7 semanas + 200 mg de Proguanil diariamente. 5) Pessário de 6% nonoxinol-9 por 2 semanas + 300 mg de Cloroquina uma vez por semana por 7 semanas + 200 mg de Proguanil diariamente. 6) Pessários nonoxinol-9 no período de 1 semana por mês durante 3 meses. 7) Pessários nonoxinol-9 por mais 4 meses.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após dois meses do fim do tratamento
Saurina <i>et al.</i> ⁵⁶	1998	Mulher	33	Estados Unidos	Mucosa vulvar eritematosa; Sensibilidade introital; Corrimento vaginal purulento	1) Metronidazol oral e intravaginal por 20 dias + pró-clorperazina oral 2) 300 a 400 mg de Furazolidona oral por 7 dias. 3) Preparação vaginal de 100 mg de Furazolidona em 5 g de nonoxinol-9 a 3% 3 vezes ao dia por 7 dias. 4) 500 mg de Tinidazol oral + 500 mg intravaginal por 14 dias.	Vômito devido ao tratamento com metronidazol e pró-clorperazina. Náusea e urina marrom, referente ao uso da furazolidona oral. Náusea devido ao Tinidazol	Não relatado
Nyirjesy <i>et al.</i> ⁵⁷	2011	Mulher	54	Estados Unidos	Irritação; Queimação na região genital;	1) Elevadas dosagens de Metronidazol e Tinidazol 2) Creme de paromicina + violeta de genciana a 1% 3) 1g de Tinidazol oral três vezes ao dia + 500 mg duas vezes ao dia por 14 dias.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa após seis

Esquemas terapêuticos realizados em casos de infecção por *Trichomonas vaginalis* resistentes a metronidazol:
uma revisão bibliográfica

					Corrimento vaginal; Disúria	4) Supositórios vaginais de Iodopovidona por 14 dias + pessário de miconazol/metronidazol/lidocaina por 14 dias + ducha vaginal de permanganato de potássio (1:1250) por 14 dias. 5) 5 g de um creme a 5% de Paromomicina intravaginal inserido à noite + 1g de Tinidazol oral 3 vezes por dia por 14 dias.		meses do fim do tratamento
Nyirjesy <i>et al.</i> ⁵⁷	2011	Mulher	29	Estados Unidos	Histórico de 2 anos de infecção por <i>T. vaginalis</i>	1) 6 cursos de Metronidazol, 3 cursos de tinidazol (incluindo um regime de 14 dias com 3 g por via oral e 1 g por via vaginal por dia) e suplementos de zinco. 2) Creme de Furazolidona a 2% duas vezes ao dia por 14 dias 3) 5 g de creme a 5% de Paromomicina intravaginal por 14 dias + 1 g de Tinidazol oral 3 vezes ao dia por 14 dias.	Irritação leve	Paciente clinicamente assintomática e negativa após quatro meses e duas semanas do fim do tratamento
Forbes <i>et al.</i> ⁵⁸	2015	Mulher	28	Inglaterra	Corrimento vaginal intenso; Dispareunia; Sangramento pós-sexo	1) 400 mg de Metronidazol duas vezes ao dia por 5 dias. 2) Metronidazol por 14 dias em dosagem padrão. 3) 500 mg de Tinidazol 4 vezes ao dia por 7 dias.	Não relatado	Paciente assintomática e negativa após treze semanas do início dos sintomas
Byun <i>et al.</i> ⁵⁹	2015	Mulher	29	Coreia do Sul	1 ano de infecção persistente com corrimento vaginal fétido; irritação; disúria	1) Elevadas dosagens de metronidazol e Tinidazol por via oral e intravenosa. 2) Ducha de Sulfato de zinco a 1% 2 vezes por dia por 14 dias + 500 mg de Tinidazol oral duas vezes por dia por doze dias. 3) Ducha de Sulfato de Zinco por 7 dias.	Irritação leve	Paciente clinicamente assintomática e negativa após três meses do fim do tratamento
Butt e Tirmizi ⁶⁰	2018	Mulher	37	Estados Unidos	Corrimento vaginal amarelo persistente há dois anos	1) 1 g de Metronidazol oral dose única. 2) 2 g de Metronidazol oral 1 vez ao dia por 14 dias. 3) 2 g de Tinidazol oral diariamente + Metronidazol intravaginal a 0,75% diariamente por 14 dias. 4) 2 g de Tinidazol oral diariamente + Sulfato de zinco intravaginal a 1% com pasta de Tinidazol diariamente por 14 dias. 5) 2 g de Tinidazol oral diariamente + 500 g de Paromomicina intravaginal diariamente por 14 dias. 6) 600mg de Ácido bórico intravaginal diariamente por 90 dias. 7) 500 g de Metronidazol intravenoso a cada 8 horas + 600 mg de Ácido bórico intravaginal diariamente por 14 dias. 8) 500 g de Metronidazol intravenoso a cada 8 horas por 7 dias + 2 g de Tinidazol oral líquido diariamente + 600mg de Ácido bórico intravaginal diariamente por 14 dias.	Grave irritação vaginal devido uso paromomicina. Náusea devido ao tinidazol.	Paciente clinicamente assintomática e negativa após dois meses do fim do tratamento
Salas <i>et al.</i> ⁶¹	2018	Mulher	30	Estados Unidos	Corrimento vaginal persistente há dois anos	1) 2 g de metronidazol oral ou Tinidazol dose única. 2) Regimes de Nitromidazol. 3) 500 mg de Metronidazol oral duas vezes ao dia por 7 dias. 4) 2 g de Tinidazol oral uma vez ao dia por 5 dias. 5) 500 mg de metronidazol + aplicação intravaginal de Metronidazol dias vezes ao dia por 7 dias. 6) 2 g de Tinidazol oral uma vez ao dia por 5 dias. 7) 2 g de metronidazol oral uma vez ao dia por 5 dias. 8) 1g de Tinidazol oral três vezes ao dia por 14 dias + 600 mg de Ácido bórico intravaginal duas vezes ao dia por 28 dias.	Não relatado	Paciente clinicamente assintomática e negativa
Henien <i>et al.</i> ⁶²	2019	Mulher	49	Estados Unidos	Infecção por <i>T. vaginalis</i> há 5 meses; Tratamento realizado sem sucesso.	1) 6 regimes de metronidazol e tinidazol por via oral. 2) Regimes de 1 a 7 dias de tinidazol diariamente por 7 dias. 3) 1g de Tinidazol oral três vezes ao dia por 7 dias + 4g de creme de Paromomicina intravaginal a 6,25% por 14 dias.	Não relatado	Paciente assintomática após quatro meses do fim do tratamento

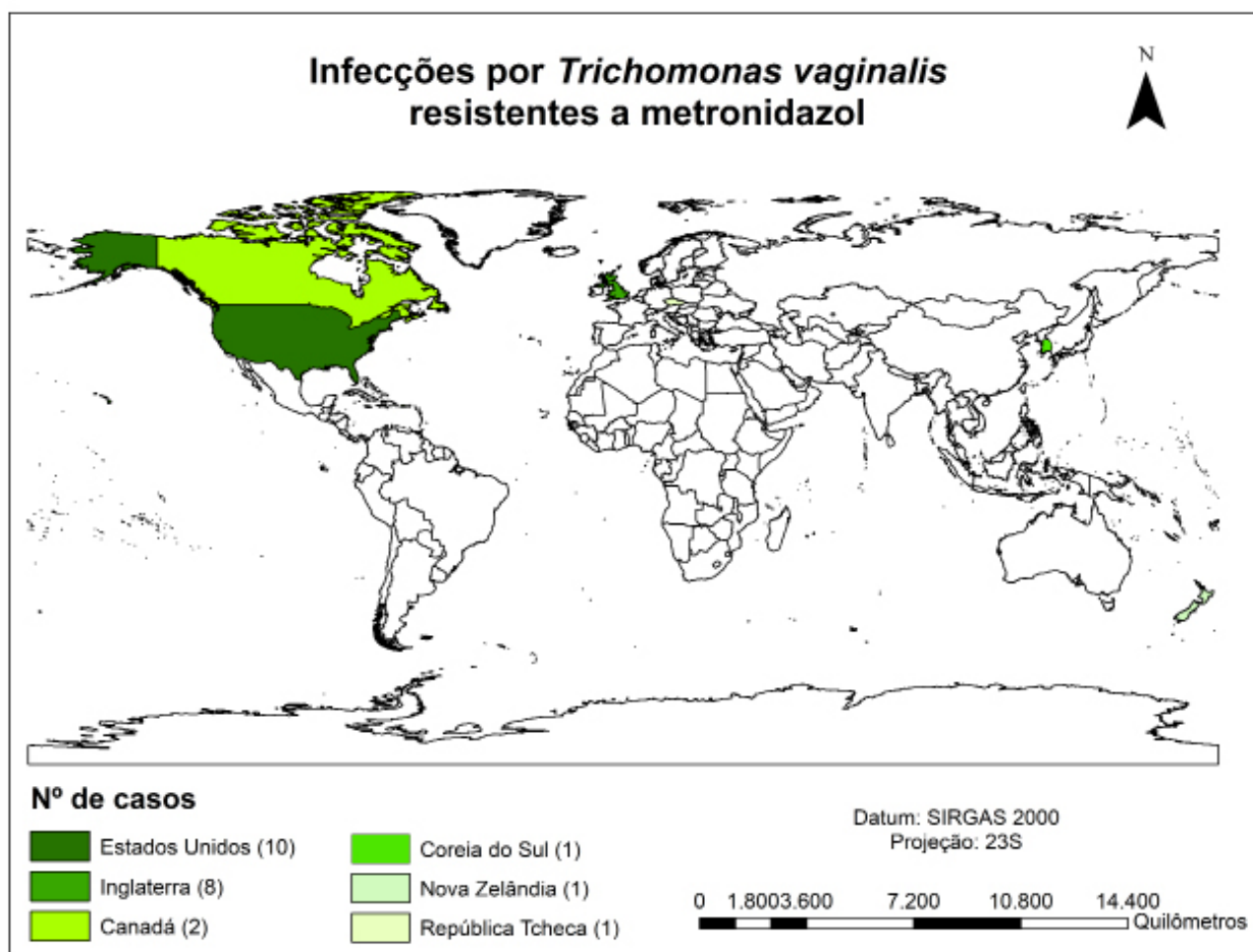


Figura 2. Número de casos recuperados em bases de dados científicas de infecções por *Trichomonas vaginalis* resistentes a metronidazol no mundo até o ano de 2019.

A tricomoníase é uma das infecções sexualmente transmissíveis não virais mais comuns do mundo que acomete, principalmente, mulheres. Além disso, esta é uma protozoose cuja infecção geralmente é assintomática, não determinando sequelas significantes nos indivíduos infectados na maioria dos casos^{63, 64}. Um dos fatores que favorece esse panorama é a grande variabilidade intraespecífica de *Trichomonas vaginalis* e a eficácia no tratamento da doença com metronidazol, que é o fármaco de primeira escolha dos profissionais da saúde no mundo. No entanto, nos últimos anos, têm sido descritas cepas de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol em diferentes países do mundo^{36, 51-62, 65-67}.

Neste estudo, foi possível observar que todos os casos recuperados de *T. vaginalis* resis-

tentes a metronidazol ocorreram com mulheres. Este resultado pode estar associado à observação de que a infecção é menos frequente e possui um caráter auto limitante em homens. Em contrapartida, um panorama oposto pode ser observado em mulheres, que podem apresentar quadros sintomáticos e persistentes com manifestações clínicas que podem variar desde prurido vaginal até vaginite severa. Além disso, é importante destacar que a tricomoníase é uma doença que acomete principalmente mulheres em idade reprodutiva e sexualmente ativas, fato que favorece a transmissão desse protozoário que ocorre por via sexual^{26, 68}.

Nesses casos, há uma certa urgência na adoção de um tratamento rápido e efetivo da tricomoníase, visto que esta protozoose pode resultar em problemas na fertilidade, durante e após

a gravidez, como a indução de parto prematuro, baixo peso ao nascer dos bebês, feto natimorto, endometrite pós-natal e morte neonatal⁶⁹. Dessa forma, a administração de metronidazol em mulheres parece ser bem mais frequente que em homens que, na maioria das vezes, recebem tratamento para infecção por *T. vaginalis* nos casos em que há a confirmação da infecção em sua parceira e não por confirmação laboratorial do próprio paciente do sexo masculino.

Dentre os artigos analisados, a maioria dos casos de *T. vaginalis* resistentes ao metronidazol ocorreram nos Estados Unidos, fato que pode estar associado à alta prevalência da infecção no país - sendo estimados cerca de 3,7 milhões de casos em mulheres^{26, 63}-e à ausência ou a não recuperação de relatos de caso publicados de cepas de *T. vaginalis* resistentes em outros países no decorrer desta pesquisa.

Em relação ao tratamento da tricomoníase, os fármacos atualmente aprovados pelo Ministério da Saúde são o metronidazol e tinidazol, bem como outros 5-nitroimidazóis⁷⁰. Além desses, também podem ser utilizados outros medicamentos que estão inseridos nessa classe, como o secnidazol, imorazol, ornidazol e azanidazol. Cabe ressaltar que infecções por cepas de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol já foram relatadas em diferentes países, principalmente em regiões da América do Norte.

De maneira geral, os mecanismos que conferem resistência ao protozoário podem ser variados. Entre eles, incluem-se mutações nos genes que codificam a enzima ferredoxina, envolvida no metabolismo energético de *T. vaginalis*, e na enzima nitroredutase, responsável pela ativação do metronidazol dentro da célula parasitária e, subsequentemente, pela indução da morte celular^{68, 71}. Além desses, outros mecanismos de resistência ao metronidazol têm sido relatados, incluindo: resistência aeróbica ao metronidazol devido ao aumento da concentração de oxigênio no interior do protozoário, resultante de uma deficiência molecular e enzimática na remoção desse elemento do interior do parasita; formas anaeróbicas de resistência *in vitro*; expressão de carboidratos na superfície celular; e modulação

de ATP extracelular na interação entre *T. vaginalis*, o hospedeiro e o metronidazol^{22, 68, 71}.

Dentre os fármacos relatados nos casos clínicos analisados neste estudo para o tratamento de *T. vaginalis* resistente a metronidazol, pode-se observar que o tinidazol foi o mais recomendado. Tal constatação já era esperada, visto que esse fármaco possui mecanismos de ação de destruição e inibição da síntese de DNA muito semelhantes ao metronidazol, principal fármaco para o tratamento da tricomoníase. Além disso, o tinidazol consta como um dos medicamentos mais recomendados para o tratamento da tricomoníase nos manuais de referência para profissionais de saúde³⁷. Apesar disso, foi evidenciada a utilização frequente de outros antibióticos como a paromomicina e iodopovidona. Nesses casos, é necessário que o tratamento da tricomoníase seja sistêmico, já que o protozoário pode ser detectado em outros locais fora da vagina, como na uretra e glândulas perivaginais²². Além disso, é possível que a utilização desses antibióticos possa estar relacionada à prevenção de outras IST's e quadros de vaginose bacteriana, que são comumente evidenciadas em casos de coinfeção com tricomoníase.

Medicações alternativas, como cloroquina e proguanil, que são antimaláricos, foram empregadas, embora com menor frequência. No entanto, essas substâncias não apresentam eficácia comprovada contra infecções por *T. Vaginalis*. Ademais, também foram utilizadas injeções de *Lactobacillus acidophilus*, que normalmente são administradas a fim de restaurar a microbiota vaginal⁷²; co-amoxiclav, que é um antibiótico de amplo espectro contra microrganismos gram-positivos e gram-negativos, produtores ou não de betalactamases; furazolidona, que pode determinar danos em proteínas e no DNA⁷³; o antioxidante permanganato de potássio; clotrimazol, que é um antifúngico que inibe a formação do ergosterol e o creme de estrogênio para a restauração do epitélio vaginal. É importante destacar que nenhum dos fármacos supracitados, com exceção do metronidazol, tinidazol e outros 5-nitroimidazóis, são recomendados para o tratamento da tricomoníase.

Dos casos clínicos analisados, foi possível

observar que cinco pacientes apresentaram efeitos adversos devido à utilização de altas doses de metronidazol, piramicina, furazolidona, tinidazol e pro-cloperazina de forma isolada ou associada. Nesse contexto, houve o relato de efeitos adversos após a utilização de medicamentos por via oral etópica, destacando os quadros de náusea, vômito, diminuição de apetite, febre e problemas cutâneos. No caso do metronidazol, foram relatadas reações inflamatórias na pele como mencionado no caso da paciente dos Estados Unidos³⁶.

De forma geral, além de fatores intrínsecos ao hospedeiro, a exposição a altas doses, tempo prolongado de uso, associação a outros fármacos ou substâncias e a manipulação de forma inadequada de medicamentos podem acarretar efeitos adversos negativos aos pacientes. Apesar de não ter sido recuperado relatos de casos em que as pacientes apresentassem efeitos adversos após a utilização de medicamentos por via intravenosa, as formulações desse tipo não oferecem nenhuma vantagem sobre a droga oral⁷⁴.

A partir do material analisado, foi possível concluir que os casos de *T. vaginalis* resistentes a metronidazol ocorrem com maior frequência em mulheres que residem em países da América do Norte, principalmente Estados Unidos. Além disso, apesar da cura clínica e parasitológica em grande parte dos casos recuperados, não foi observada uma padronização das condutas terapêuticas a serem seguidas pelos profissionais da saúde em casos de infecções por *T. vaginalis* resistentes a metronidazol nos relatos analisados. Diante desse cenário, é importante ressaltar que algumas das principais barreiras para a redução da prevalência global de *T. vaginalis* são os casos de resistência ao metronidazol e falta de sistematização de tratamentos alternativos nos casos de infecções parasitárias persistentes⁴⁶. Geralmente, pacientes que apresentam infecções por *T. vaginalis* resistentes são submetidos a doses maiores de metronidazol, que podem desencadear efeitos adversos aumentados e até intoleráveis pelo paciente, sendo necessária a interrupção do tratamento. Outra problemática acerca da tricomoníase é em relação à confirmação do seu diagnóstico, que muitas vezes é confundido com infecções bacterianas ou fúngi-

cas do trato genito-urinário devido à grande similaridade das manifestações clínicas desses grupos de infecções. Nesse contexto, são prescritos antibióticos que não são eficazes contra *T. Vaginalis* na maioria dos casos⁴⁵. Em termos de saúde pública, a tricomoníase, assim como outras infecções sexualmente transmissíveis, continua fortemente associada ao tratamento e diagnóstico de infecções genitais. Isso reflete diretamente na falta de conhecimento e na desinformação sobre essas condições, além da baixa procura por atendimento médico, tanto por homens quanto por mulheres.

REFERÊNCIAS

1. Vieira PdB, Brandelli CLC, Veríssimo CDM, Tasca T. Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários de mucosa: Entamoeba histolytica, Giardia lamblia e Trichomonas vaginalis. Clinical and Biomedical Research. 2012;32(1).
2. Adl SM, Bass D, Lane CE, Lukes J, Schoch CL, Smirnov A, et al. Revisions to the Classification, Nomenclature, and Diversity of Eukaryotes. J Eukaryot Microbiol. 2019;66(1):4-119.
3. Dias-Lopes G, Saboia-Vahia L, Margotti ET, Fernandes NS, Castro CLF, Oliveira FOJ, et al. Morphologic study of the effect of iron on pseudocyst formation in Trichomonas vaginalis and its interaction with human epithelial cells. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2017;112(10):664-73.
4. Hirt RP. Trichomonas vaginalis virulence factors: an integrative overview. Sex Transm Infect. 2013;89(6):439-43.
5. Petrin D, Delgaty K, Bhatt R, Garber G. Clinical and microbiological aspects of Trichomonas vaginalis. Clin Microbiol Rev. 1998;11(2):300-17.
6. Cheon SH, Kim SR, Song HO, Ahn MH, Ryu JS. The dimension of Trichomonas vaginalis as measured by scanning electron microscopy. Korean J Parasitol. 2013;51(2):243-6.
7. Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. Crit Rev Microbiol. 2016;42(3):406-17.
8. Maciel GdP, Tasca T, De Carli GA. Aspectos clínicos, patogênese e diagnóstico de Trichomonas vaginalis. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2004;40.
9. Godha K, Tucker KM, Biehl C, Archer DF, Mirkin S. Human vaginal pH and microbiota: an update. Gynecol Endocrinol. 2018;34(6):451-5.
10. Machado ER, Souza LPd. Tricomoníase: assistência de enfermagem na prevenção e controle Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde. 2022;16(4):229-43.
11. Kissinger P. Trichomonas vaginalis: a review of

- epidemiologic, clinical and treatment issues. BMC Infect Dis. 2015;15:307.
12. Hammerschlag MR, Alpert S, Onderdonk AB, Thurston P, Drude E, McCormack WM, et al. Anaerobic microflora of the vagina in children. Am J Obstet Gynecol. 1978;131(8):853-6.
 13. Sánchez-Hernández JA, Mayta-Baldivieso MJ, J.A. R-T. Alteraciones del pH vaginal asociado a lactobacilos o bacilo de Döderlein. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2012;59(1):56-60.
 14. Thoma ME, Gray RH, Kiwanuka N, Aluma S, Wang MC, Sewankambo N, et al. Longitudinal changes in vaginal microbiota composition assessed by gram stain among never sexually active pre- and post-menarcheal adolescents in Rakai, Uganda. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(1):42-7.
 15. Alderete JF, Garza GE. Identification and properties of *Trichomonas vaginalis* proteins involved in cytoadherence. Infect Immun. 1988;56(1):28-33.
 16. Alderete JF, Provenzano D, Lehker MW. Iron mediates *Trichomonas vaginalis* resistance to complement lysis. Microb Pathog. 1995;19(2):93-103.
 17. Bhakta SB, Moran JA, Mercer F. Neutrophil interactions with the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*: implications for immunity and pathogenesis. Open Biol. 2020;10(9):200192.
 18. Lopez LB, Braga MB, Lopez JO, Arroyo R, Costa e Silva Filho F. Strategies by which some pathogenic trichomonads integrate diverse signals in the decision-making process. An Acad Bras Cienc. 2000;72(2):173-86.
 19. Lehker MW, Arroyo R, Alderete JF. The regulation by iron of the synthesis of adhesins and cytoadherence levels in the protozoan *Trichomonas vaginalis*. J Exp Med. 1991;174(2):311-8.
 20. Lehker MW, Alderete JF. Biology of trichomonosis. Curr Opin Infect Dis. 2000;13(1):37-45.
 21. Ryu JS, Kang JH, Jung SY, Shin MH, Kim JM, Park H, et al. Production of interleukin-8 by human neutrophils stimulated with *Trichomonas vaginalis*. Infect Immun. 2004;72(3):1326-32.
 22. Ferracin I, Oliveira RMWd. Corrimento vaginal: causa, diagnóstico e tratamento farmacológico. Infarma - Ciências Farmacêuticas. 2005;17(5/6):82-6.
 23. Mercer F, Johnson PJ. *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses. Trends Parasitol. 2018;34(8):683-93.
 24. Kissinger P, Adamski A. Trichomoniasis and HIV interactions: a review. Sex Transm Infect. 2013;89(6):426-33.
 25. Masha SC, Cools P, Sanders EJ, Vaneechoutte M, Crucitti T. *Trichomonas vaginalis* and HIV infection acquisition: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2019;95(1):36-42.
 26. 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. Bull World Health Organ. 2019;97(8):548-62P.
 27. Van Gerwen OT, Opsteen SA, Graves KJ, Muzny CA. Trichomoniasis. Infect Dis Clin North Am. 2023;37(2):245-65.
 28. Barbosa MDS, Andrade de Souza IB, Schnauffer E, Silva LFD, Maymone Goncalves CC, Simionatto S, et al. Prevalence and factors associated with *Trichomonas vaginalis* infection in indigenous Brazilian women. PLoS One. 2020;15(10):e0240323.
 29. Moura SLO, Silva MAMd, Moreira ACA, Freitas CASL, Pinheiro AKB. Percepção de mulheres quanto à sua vulnerabilidade às Infecções Sexualmente Transmissíveis. Escola Anna Nery. 2021;25.
 30. Moura SLO, Silva MAMd, Moreira ACA, Pinheiro AKB. Relações de gênero e poder no contexto das vulnerabilidades de mulheres às infecções sexualmente transmissíveis. Interface - Comunicação, Saúde, Educação. 2022;26.
 31. Bhatt R, Abraham M, Petrin D, Garber GE. New concepts in the diagnosis and pathogenesis of *Trichomonas vaginalis*. Can J Infect Dis. 1996;7(5):321-5.
 32. Van Gerwen OT, Camino AF, Sharma J, Kissinger PJ, Muzny CA. Epidemiology, Natural History, Diagnosis, and Treatment of *Trichomonas vaginalis* in Men. Clin Infect Dis. 2021;73(6):1119-24.
 33. Valleroy T, Garon C, Perroud J, Wagner AL. Public willingness to receive chlamydia, gonorrhea, syphilis, and trichomoniasis vaccines: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2023;23(1):1290.
 34. Willcox RR. Epidemiological aspects of human trichomoniasis. Br J Vener Dis. 1960;36(3):167-74.
 35. Bouchemal K, Bories C, Loiseau PM. Strategies for Prevention and Treatment of *Trichomonas vaginalis* Infections. Clin Microbiol Rev. 2017;30(3):811-25.
 36. Goldman LM, Upcroft JA, Workowski K, Rapkin A. Treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Sex Health. 2009;6(4):345-7.
 37. Prevention CfDCA. Trichomoniasis 2024 [cited 2024 November 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/trichomoniasis/index.html>.
 38. Mendz GL, Megraud F. Is the molecular basis of metronidazole resistance in microaerophilic organisms understood? Trends Microbiol. 2002;10(8):370-5.
 39. Benchimol M. The hydrogenosome as a drug target. Curr Pharm Des. 2008;14(9):872-81.
 40. Lofmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. Clin Infect Dis. 2010;50 Suppl 1:S16-23.
 41. Hernandez Ceruelos A, Romero-Quezada LC, Ruvalcaba Ledezma JC, Lopez Contreras L. Therapeutic uses of metronidazole and its side effects: an update. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(1):397-401.
 42. Ajiji P, Uzunali A, Ripoche E, Vittaz E, Vial T, Maison P. Investigating the efficacy and safety of metronidazole during pregnancy; A systematic review and

- meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2021;11:100128.
43. Kim TG, Young MR, Goggins ER, Williams RE, Hogenesch E, Workowski KA, et al. *Trichomonas vaginalis* in Pregnancy: Patterns and Predictors of Testing, Infection, and Treatment. Obstet Gynecol. 2020;135(5):1136-44.
44. Nwosu OC, Bloom K. The safety of metronidazole in pregnancy. Health Care Women Int. 2021;42(4-6):726-38.
45. Cudmore SL, Garber GE. Prevention or treatment: the benefits of *Trichomonas vaginalis* vaccine. J Infect Public Health. 2010;3(2):47-53.
46. Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Clin Microbiol Rev. 2004;17(4):783-93, table of contents.
47. Gehrig S, Efferth T. Development of Drug Resistance in *Trichomonas vaginalis* and its Overcoming with Natural Products. The Open Bioactive Compounds Journal. 2009;2.
48. Azad AK, Singh RK, Sinha RI, Sinha KK, Kumar M. Metronidazole induced neurotoxicity: a case report. International Journal of Basic & Clinical Pharmacology. 2023;12(4):594-6.
49. Guglielmo BJ. Metronidazole Neurotoxicity: Suspensions Confirmed. Clin Infect Dis. 2021;72(12):2101-2.
50. Sobel JD, Nyirjesy P, Brown W. Tinidazole therapy for metronidazole-resistant vaginal trichomoniasis. Clin Infect Dis. 2001;33(8):1341-6.
51. Kulda J, Vojtechovska M, Tachezy J, Demes P, Kunzova E. Metronidazole resistance of *Trichomonas vaginalis* as a cause of treatment failure in trichomoniasis--A case report. Br J Vener Dis. 1982;58(6):394-9.
52. Pattman RS, Sprott MS, Kearns AM, Earnshaw M. Failure of mebendazole to cure trichomonal vaginitis resistant to metronidazole: case reports. Genitourin Med. 1989;65(4):274-5.
53. Wong CA, Wilson PD, Chew TA. Povidone-iodine in the treatment of metronidazole-resistant *trichomonas vaginalis*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 1990;30(2):169-71.
54. Watson PG, Pattman RS. Arsenical pessaries in the successful elimination of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. Int J STD AIDS. 1996;7(4):296-7.
55. Lewis DA, Habgood L, White R, Barker KF, Murphy SM. Managing vaginal trichomoniasis resistant to high-dose metronidazole therapy. Int J STD AIDS. 1997;8(12):780-4.
56. Saurina G, DeMeo L, McCormack WM. Cure of metronidazole- and tinidazole-resistant trichomoniasis with use of high-dose oral and intravaginal tinidazole. Clin Infect Dis. 1998;26(5):1238-9.
57. Nyirjesy P, Gilbert J, Mulcahy LJ. Resistant trichomoniasis: successful treatment with combination therapy. Sex Transm Dis. 2011;38(10):962-3.
58. Forbes GL, Drayton R, Forbes GD. A case of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in pregnancy. Int J STD AIDS. 2016;27(10):906-8.
59. Byun JM, Jeong DH, Kim YN, Lee KB, Sung MS, Kim KT. Experience of successful treatment of patients with metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* with zinc sulfate: A case series. Taiwan J Obstet Gynecol. 2015;54(5):617-20.
60. Butt S, Tirmizi A. Intravenous metronidazole, liquid tinidazole, and intra-vaginal boric acid to cure trichomonas in a patient with gastric bypass surgery. Int J STD AIDS. 2018;29(8):825-7.
61. Salas A, Hamill MM, Tuddenham S. Nitroimidazole Resistance in *Trichomonas vaginalis* Infection: A Teachable Moment. JAMA Intern Med. 2019;179(2):247-8.
62. Henien M, Nyirjesy P, Smith K. Metronidazole-Resistant Trichomoniasis: Beneficial Pharmacodynamic Relationship With High-Dose Oral Tinidazole and Vaginal Paromomycin Combination Therapy. Sex Transm Dis. 2019;46(1):e1-e2.
63. Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, et al. Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. PLoS One. 2015;10(12):e0143304.
64. Patel EU, Gaydos CA, Packman ZR, Quinn TC, Tobian AAR. Prevalence and Correlates of *Trichomonas vaginalis* Infection Among Men and Women in the United States. Clin Infect Dis. 2018;67(2):211-7.
65. Aggarwal A, Shier RM. Recalcitrant *Trichomonas vaginalis* infections successfully treated with vaginal acidification. J Obstet Gynaecol Can. 2008;30(1):55-8.
66. Hager WD. Treatment of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* with tinidazole: case reports of three patients. Sex Transm Dis. 2004;31(6):343-5.
67. Mitchell L, Hussey J. *Trichomonas vaginalis*: an unusual presentation. Int J STD AIDS. 2010;21(9):664-5.
68. Graves KJ, Novak J, Secor WE, Kissinger PJ, Schwebke JR, Muzny CA. A systematic review of the literature on mechanisms of 5-nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis*. Parasitology. 2020;147(13):1383-91.
69. Cotch MF, Pastorek JG, 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, et al. *Trichomonas vaginalis* associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. Sex Transm Dis. 1997;24(6):353-60.
70. Brasil. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para atenção integral às pessoas com infecções sexualmente transmissíveis (IST). In: Transmissíveis DdDdCCeIS, editor. Brasília: Ministério da Saúde; 2022. p. 211.

71. Bradic M, Warring SD, Tooley GE, Scheid P, Secor WE, Land KM, et al. Genetic Indicators of Drug Resistance in the Highly Repetitive Genome of *Trichomonas vaginalis*. *Genome Biol Evol*. 2017;9(6):1658-72.
72. Fraiha H. Bases parasitológicas e farmacológicas da terapêutica da malária. / Parasitological and pharmacological bases of malaria therapy *Rev Fund SESP*. 1981;26(1):41-52.
73. Leitsch D. Drug Resistance in the Microaerophilic Parasite *Giardia lamblia*. *Curr Trop Med Rep*. 2015;2(3):128-35.
74. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(12):4209-10.