

Imunologia & Doenças Infecciosas e Parasitárias

EDIÇÃO VIII

Capítulo 5

O PAPEL DO DESEQUILÍBRIO IMUNOLÓGICO NA PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO POR *TRICHOMONAS VAGINALIS*

VANDERLENE OLIVEIRA RODRIGUES¹
ANA CLARA COELHO DA COSTA¹
ANTÔNIO KLEITON DE SOUSA²
RAFAEL DA SILVA PRUDÊNCIO²
DANYELA MARIA LEAL ROCHA¹
IVÃ SALES MAGALHÃES¹
THEREZA FERNANDA CONCEIÇÃO DE SOUSA³
GABRIEL DA CRUZ SANTOS³
ADÃO SANTIAGO DE SOUSA OLIVEIRA³
LARA DA CUNHA MUNIZ³
NYCOLE MARIA RAMOS MELO⁴
FRANCISCO EDUARDO CANUTO MARTINS¹
ALICIA MARIA ROCHA LEAL⁴
EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA²
ANDRÉ LUIZ DOS REIS BARBOSA⁵

1. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
2. Mestrado em Biotecnologia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
3. Graduando em Biomedicina pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
4. Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.
5. Docente do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr.

Palavras-chave

Imunidade; Processo Inflamatório; Tricomoniase

DOI

10.59290/0051294419

EDITORIA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O *Trichomonas vaginalis* consiste em um protozoário mitocondrial extracelular obrigatório que se adere ao revestimento epitelial do trato urogenital humano, assumindo uma forma ameboide e ocasionando a tricomoníase, infecção sexualmente transmissível não viral mais comum (FIGUEIROA-ANGULO *et al.*, 2012). Devido aos mecanismos de evasão à resposta imune, como fagocitose de leucócitos e secreção de proteases para degradação de citocinas e anticorpos, a maioria das infecções por *T. vaginalis* tende a ser assintomática, principalmente quando acomete o sexo masculino, entretanto, em alguns casos podem ocorrer manifestações locais (vaginite, cervicite, uretrite, prostatite e disúria) podendo levar a quadros mais severos como a infertilidade e a predisposição à infecção por HIV (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Este protozoário possui quatro flagelos na porção anterior de sua estrutura e um flagelo incorporado à membrana ondulante, os quais conferem motilidade, e dispõe de organelas denominadas hidrogenossomos, as quais são responsáveis pela síntese energética, e apresenta tamanho e formas variáveis, podendo ser visto em forma de pêra ou em formato ameboide, quando aderido à superfície epitelial. Além disso, um formato imóvel, arredondado e com internalização dos flagelos (pseudocisto) tem sido associado a um mecanismo de resistência a condições de crescimento desfavoráveis (MIELCZAREK *et al.*, 2016).

Para o estabelecimento da infecção, é necessário que ocorra a degradação da mucosa para permitir a aderência e a fusão da membrana do parasito às células do epitélio vaginal. Nesse processo, o protozoário deixa a morfologia piriforme e assume a conformação ameboide, promovendo o aumento da secreção de adesinas

e a liberação de moléculas que atraem mais parasitas para o local já infectado (RYAN *et al.*, 2022; FIGUEIROA-ANGULO *et al.*, 2012). Essa mudança de morfologia associa-se ao rearranjo das proteínas presentes no citoesqueleto do *T. vaginalis* bem como ao aumento da expressão de genes que codificam essas proteínas (MIELCZAREK *et al.*, 2016).

A infecção por *T. vaginalis* promove a ativação da resposta imune do hospedeiro e essa interação desencadeia uma série de fatores que podem alterar o processo infeccioso. A ligação do parasito com as células ectocervicais ocorre devido à presença de cadeias poli-LacNAc/LNB na estrutura de lipofosfoglicano do *T. vaginalis* (TvLPG) e, em resposta a essa estrutura, as células epiteliais urogenitais induzem a produção de IL-8, citocina pró-inflamatória associada à migração de neutrófilos; bem como de proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-3 α , a qual é responsável por atrair células imunes e atuar na maturação de células dendríticas. Ademais, o recrutamento de neutrófilos é um dos principais fatores responsáveis pela inflamação decorrente da tricomoníase, uma vez que essas células são as mais abundantes no local infectado, tanto por serem as primeiras a serem recrutadas pela ação imune, quanto pela capacidade do *T. vaginalis* produzir leucotrieno-B4 (LTB4), que consiste em um fator que promove extravasamento de neutrófilos (GALEGO & TASCA, 2023; BHAKTA *et al.*, 2020).

Com isso, este trabalho tem como objetivo geral investigar o papel do desequilíbrio imunológico na persistência da infecção por *Trichomonas vaginalis*, buscando compreender os mecanismos celulares e moleculares envolvidos na resposta do hospedeiro frente ao parasita. Além disso, pretende-se analisar como essas alterações imunológicas podem contribuir para a manutenção do processo infeccioso, favorecer complicações associadas à tricomoníase e,

ventualmente, indicar potenciais alvos terapêuticos e estratégias de intervenção que possam reduzir os impactos dessa infecção sobre a saúde pública.

MÉTODO

Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com o objetivo de reunir e sintetizar evidências científicas sobre os mecanismos biológicos relacionados à tricomoníase e suas possíveis implicações imunológicas. A busca foi conduzida nas bases PubMed, *Web of Science* e Embase, reconhecidas pela abrangência e relevância em ciências biomédicas. A questão de pesquisa foi estruturada segundo a estratégia PICO, adotando-se os descritores *Trichomonas*, *Infections* e *Immunity*, combinados pelos operadores booleanos “AND” e “OR”. Foram incluídos estudos que contribuíssem para a compreensão das interações do parasita com o sistema imune, bem como aqueles que abordassem potenciais intervenções no contexto do desequilíbrio imunológico. Foram identificadas 174 publicações, das quais, após a exclusão de duplicatas e de artigos que não atendiam aos critérios de inclusão, 22 foram consideradas elegíveis e analisadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos evidencia que a persistência da tricomoníase não pode ser compreendida apenas como resultado da presença do protozoário *T. vaginalis*, mas como consequência de uma complexa interação entre fatores do hospedeiro, do parasita e do microambiente genital. Nesse contexto, o desequilíbrio imunológico desempenha papel central, atuando de maneira paradoxal: ao mesmo tempo em que promove mecanismos protetores essenciais para contenção inicial da infecção, gera um estado

inflamatório exacerbado que favorece tanto o dano tecidual quanto a evasão do parasita (KOSCHANOWSKY *et al.*, 2025).

Do ponto de vista da imunidade inata, macrófagos e neutrófilos são as primeiras células a responderem à presença do protozoário. A ativação de receptores de reconhecimento padrão, como TLR2, TLR4 e TLR5, desencadeia cascatas de sinalização clássicas, entre elas p38, ERK e NF- κ B, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ e IL-1 β . Esse perfil é consistente com o observado em outras infecções parasitárias e bacterianas, indicando que o hospedeiro reconhece o protozoário como um patógeno típico. Contudo, a intensidade dessa resposta pode ser deletéria: o excesso de mediadores inflamatórios prejudica a integridade do epitélio genital, facilita a entrada de outros patógenos, incluindo o HIV, e estabelece um ambiente inflamatório persistente que beneficia a permanência do próprio *T. vaginalis* (GALEGO & TASCA, 2023).

Huang *et al.* (2025) demonstraram que as vesículas extracelulares (EVs) de *T. vaginalis* desempenham papel crucial na modulação da resposta imunológica do hospedeiro. Essas EVs induzem a superexpressão do receptor TLR3, ativando a via de sinalização NF- κ B/NLRP3 em macrófagos THP-1 e promovendo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-8, CXCL1 e MIP-1 β . A internalização dessas vesículas pelas células do hospedeiro, confirmada por imunofluorescência e microscopia eletrônica de transmissão, evidencia um mecanismo de comunicação parasita-hospedeiro que contribui para a persistência da infecção ao modular localmente a resposta imunológica.

Paralelamente, os neutrófilos exercem funções adicionais além da fagocitose, como a formação de armadilhas extracelulares (NETs), capazes de conter a replicação do protozoário. No

entanto, a eficácia dessa defesa depende da ativação adequada de TLR4, de modo que falhas nesta via, seja por predisposição genética ou por imunomodulação local, comprometem a capacidade protetora das NETs, permitindo maior crescimento e persistência do parasita. Esse contexto evidencia como mecanismos imunes inatos, quando modulados ou ineficientes, favorecem a manutenção de *T. vaginalis* no hospedeiro, situação análoga àquela observada em infecções bacterianas crônicas, nas quais falhas na formação ou manutenção das NETs contribuem para a persistência do agente infeccioso (BHAKTA *et al.*, 2020; RAMÍREZ-LEDESMÁ *et al.*, 2022).

Segundo o estudo de Esfanjani *et al.* (2023), o epitélio mucoso, frequentemente negligenciado em análises clássicas, assume posição estratégica na tricomoníase. A ativação de TLR5 e IRAK1 no epitélio é responsável pelo início da cascata inflamatória e pela sinalização para recrutamento de células efectoras. Quando essa resposta é adequada, a infecção tende a ser autolimitada. Entretanto, em hospedeiros com epitélio fragilizado, seja por disbiose, coinfeções ou fatores hormonais, há uma resposta insuficiente, caracterizada por baixa produção de quimiocinas e citocinas. Isso permite a colonização persistente pelo protozoário, ilustrando como pequenas alterações no microambiente podem alterar drasticamente o curso da doença.

Riestra *et al.* (2019) destacaram que ativação do inflamassoma NLRP3 em macrófagos promove a produção de IL-1 β e a morte celular inflamatória (piroptose). Esse mecanismo, em tese, deveria sinalizar perigo e potencializar a eliminação do agente. Contudo, sua ativação desregulada pode provocar inflamação exacerbada, promovendo microlesões que facilitam a migração do parasita para nichos menos acessíveis ao sistema imune. Essa dualidade, na qual

a resposta protetora se torna fator de risco, é um ponto crítico para a persistência da infecção.

A influência da microbiota vaginal na patogênese da tricomoníase emerge como aspecto fundamental. Em condições de disbiose, o predomínio de lactobacilos contribui para a manutenção de um ambiente ácido e protetor. Outros estudos recentes observaram que em contextos de disbiose, como na vaginose bacteriana, há redução dos lactobacilos e aumento de espécies como *Sneathia spp* (CAMARGO *et al.*, 2025; CHIU *et al.*, 2025). Essa alteração não apenas favorece a adesão e invasividade do *T. vaginalis*, mas também modula negativamente a resposta imune, reduzindo a eficácia do reconhecimento e da eliminação do parasita (MOLGORA *et al.*, 2023). Além disso, a associação do protozoário com bactérias patogênicas aumenta a permeabilidade epitelial e intensifica a inflamação, criando um ciclo vicioso de dano tecidual, inflamação crônica e persistência parasitária (MENEZES *et al.*, 2024).

Galego e Tasca (2023) demonstraram que a imunidade mediada por galectina pode ser desregulada e explorada por sinergismo virais-protozoários-bacterianos, exacerbando complicações inflamatórias de disbiose e infecções sexualmente transmissíveis, como, por exemplo, a *T. vaginalis*. Young *et al.* (2025) ressaltaram que a ativação exacerbada de macrófagos e células dendríticas favorece um ambiente pró-inflamatório sustentado, contribuindo para a persistência do parasita e dificultando a resolução da infecção. Observou-se também que a produção desregulada de citocinas, especialmente IL-8, TNF- α e IL-1 β , pode intensificar a migração de neutrófilos e promover um ciclo inflamatório crônico. Em contrapartida, alguns trabalhos destacaram que a resposta imune adaptativa, mediada por linfócitos T, mostra-se insuficiente para eliminar completamente o protozoário, o

que reforça o papel central do desequilíbrio imunológico na manutenção da infecção

Do ponto de vista adaptativo, *T. vaginalis* apresenta estratégias notáveis de evasão imune. A formação de pseudócitos representa uma forma de latência morfológica, na qual o protozoário reduz sua visibilidade imunológica, prolongando sua permanência em tecidos do hospedeiro (SHIRATORI *et al.*, 2023). Além disso, a secreção de moléculas miméticas, como o homólogo da MIF, e a liberação de vesículas extracelulares capazes de modular a resposta de TLRs e NF- κ B demonstram a sofisticação do parasita em manipular a imunidade local. Essas estratégias lembram mecanismos empregados por protozoários mais estudados, como *Leishmania* e *Trypanosoma*, reforçando a ideia de que *T. vaginalis* utiliza recursos imunomodulatórios complexos para sobreviver (TWU *et al.*, 2014; PÉREZ-VARGAS *et al.*, 2024).

Segundo Santos *et al.* (2024), a inflamação persistente é observada em mais de 80% dos esfregaços citológicos de mulheres infectadas, mesmo em infecções subclínicas, em que é sugestivo que o parasita consegue sustentar uma resposta inflamatória de baixo grau suficiente para alterar a homeostase local, mas não eficaz para sua eliminação. Esse estado inflamatório crônico contribui para infertilidade, parto prematuro, maior risco de neoplasias genitais e coinfeções sexualmente transmissíveis. A capacidade do parasita de colonizar diferentes tecidos, como demonstrado em modelos murinos com presença do protozoário em múltiplos órgãos, levanta a hipótese de reservatórios extra-genitais que podem explicar recorrências e falhas terapêuticas (SILVA *et al.*, 2024).

Cardoso e Tasca (2025) indicam que a persistência da infecção por *T. vaginalis* está intimamente ligada às interações do protozoário

com outros microrganismos, como *Candida albicans*, bem como com vírus endossimbióticos presentes em suas vesículas extracelulares. Esses achados sugerem que a manutenção da infecção não pode ser compreendida de forma isolada, mas como resultado de uma rede complexa de interações microbianas e imunológicas, que, em conjunto com fatores intrínsecos do hospedeiro, influenciam diretamente a evolução clínica da doença (ONG *et al.*, 2022).

Assim, a persistência da tricomoníase emerge como resultado da convergência de três fatores principais: (i) uma resposta imune exacerbada, porém ineficaz; (ii) estratégias sofisticadas de evasão e adaptação do protozoário; e (iii) a influência moduladora da microbiota vaginal e de coinfeções (HINDERFELD *et al.*, 2019). A capacidade de *T. vaginalis* de persistir indica que respostas imunes locais insuficientes podem criar reservatórios do parasita, favorecendo a infecção crônica caso o sistema imunológico não consiga eliminá-lo completamente nas fases iniciais (XIE *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

A persistência de *Trichomonas vaginalis* no hospedeiro resulta de uma complexa interação entre o parasita, a resposta imune do hospedeiro e a microbiota vaginal, na qual vesículas extracelulares do protozoário, ativação de receptores como TLRs e mecanismos de defesa ineficientes, como NETs, modulam a inflamação local e favorecem a evasão imunológica. Esse cenário evidencia que a tricomoníase é sustentada por desequilíbrios imunológicos e microbianos, ressaltando a necessidade de estratégias terapêuticas que integrem a modulação da resposta imune e a restauração do equilíbrio da microbiota, visando controlar a infecção de forma mais eficaz e reduzir as consequências para a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BHAKTA, S.B. *et al.* Neutrophil interactions with the sexually transmitted parasite *Trichomonas vaginalis*: implications for immunity and pathogenesis. *Open Biology*, v. 10, 2020. doi: 10.1098/rsob.200192.
- CAMARGO, M. *et al.* Unveiling shifts in cervical microbiota composition among Colombian women in the presence of *Trichomonas vaginalis*: a longitudinal study. *Parasitology Research*, v. 124, 2025. doi: 10.1007/s00436-025-08482-4.
- CARDOSO, F.G. & TASCA, T. Advancements in vaginal microbiota, *Trichomonas vaginalis*, and vaginal cell interactions: Insights from co-culture assays. *Microbial Cell*, v. 12, p. 109, 2025. doi: 10.15698/mic2025.05.849.
- CHENG, W.-H. *et al.* Interaction of human neutrophils with *Trichomonas vaginalis* protozoan highlights lactoferrin secretion. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, v. 58, p. 138, 2024. doi: 10.1016/j.jmii.2024.11.004.
- CHIU, S.-F. *et al.* Interactions between bacterial vaginosis-associated microbiota and *Trichomonas vaginalis* modulate parasite-induced pathogenicity and host immune responses. *Parasite & Vectors*, v. 18, p. 346, 2025. doi: 10.1186/s13071-025-06996-5.
- ESFANJANI, S.M. *et al.* Induction of TLR5, IRAK1, and NF- κ B expression by *Trichomonas vaginalis* in cervical cancer cell (HeLa) and normal human vaginal epithelial cell (HVECs) lines. *Journal of Infection in Developing Countries*, v. 17, p. 1160, 2023. doi: 10.3855/jidc.18066.
- FIGUEIROA-ANGULO, E.E. *et al.* The effects of environmental factors on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. *Microbes and Infection*, v. 14, p. 1411, 2012. doi: 10.1016/j.micinf.2012.09.004.
- GALEGO, G.B. & TASCA, T. Infinity war: *Trichomonas vaginalis* and interactions with host immune response. *Microbial Cell*, v. 10, p. 103, 2023. doi: 10.15698/mic2023.05.796.
- HINDERFELD, A.S. *et al.* Cooperative interactions between *Trichomonas vaginalis* and associated bacteria enhance paracellular permeability of the cervicovaginal epithelium by dysregulating tight junctions. *Infection and Immunity*, v. 87, 2019. doi: 10.1128/IAI.00141-19.
- HUANG, C.-Y. *et al.* *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles activate the NLRP3 inflammasome and TLR3-mediated inflammatory cascades in host cells. *PLoS Pathogens*, v. 21, e1013216, 2025. doi: 10.1371/journal.ppat.1013216.
- KOCHANOWSKY, J.A. *et al.* *Trichomonas vaginalis* extracellular vesicles suppress IFN ϵ -mediated responses driven by its intracellular bacterial symbiont *Mycoplasma hominis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 122, 2025. doi: 10.1073/pnas.2508297122.
- LI, L. *et al.* *Trichomonas vaginalis* induces production of proinflammatory cytokines in mouse macrophages through activation of MAPK and NF- κ B pathways partially mediated by TLR2. *Frontiers in Microbiology*, v. 9, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.00712.
- MIELCZAREK, E. & BLASZKOWSKA, J. *Trichomonas vaginalis*: pathogenicity and potential role in human reproductive failure. *Infection* v. 44, p. 447, 2016. doi: 10.1007/s15010-015-0860-0.
- MOLGORA, B.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis* adherence phenotypes and extracellular vesicles impact parasite survival in a novel in vivo model of pathogenesis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 17, 2023. doi: 10.1371/journal.pntd.0011693.
- ONG, S.-C. *et al.* Identification of endosymbiotic virus in small extracellular vesicles derived from *Trichomonas vaginalis*. *Genes*, v. 13, p. 531, 2022. doi: 10.3390/genes13030531.
- RAMÍREZ-LEDESMA, M.G. *et al.* *Trichomonas vaginalis* triggers neutrophil extracellular traps reducing parasite integrity and growth. *Parasitology Research*, v. 121, p. 1355, 2022. doi: 10.1007/s00436-022-07475-x.
- RIESTRA, A.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis* induces NLRP3 inflammasome activation and pyroptotic cell death in human macrophages. *Journal of Innate Immunity*, v. 11, p. 86, 2019. doi: 10.1159/000493585.
- RIBEIRO, A.A. *et al.* *Trichomonas vaginalis* and cytopathological abnormalities in cytopathological exams performed in a clinical laboratory of the pontifical catholic university of goias - go: prevalence study. *Journal of Environmental Sciences and Health*, v. 47, p. 6104, 2020. doi: 10.18224/evs.v47i1.6104.
- RYAN, C.M. *et al.* *Trichomonas vaginalis*: current understanding of host-parasite interactions. *Essays in Biochemistry*, v. 51, p. 161, 2011. doi: 10.1042/bse0510161.
- SANTOS, M.A. *et al.* Prevalence of *Trichomonas vaginalis* infection in women screened for precursor lesions of cervical cancer in a Brazilian population. *Microorganisms*, v. 12, p. 2032, 2024. doi: 10.3390/microorganisms12102032.

SHIRATORI, M. *et al.* Persistent *Trichomonas vaginalis* infections and the pseudocyst form. *Trends in Parasitology*, v. 39, p. 1023, 2023. doi: 10.1016/j.pt.2023.09.009.

TWU, O. *et al.* *Trichomonas vaginalis* homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 111, p. 8179, 2014. doi: 10.1073/pnas.1321884111.

XIE, Y. *et al.* Revealing the progression and pathologic features of intraperitoneal infection of *Trichomonas vaginalis* in mice via parasite α -actinin-based immunological detection. *BMC Infectious Diseases*, v. 24, 2024. doi: 10.1186/s12879-024-10041-8.

YOUNG, M.R. *et al.* Cytokine concentration and T cell subsets in the female genital tract in the presence of bacterial vaginosis and *Trichomonas vaginalis*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 15, 2025. doi: 10.3389/fcimb.2025.1539086.