

Trichomonas vaginalis e sua associação com o câncer cervical: uma revisão sistemática

Trichomonas vaginalis associated with cervical cancer: a systematic review

Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos¹
Waldemar Naves do Amaral²

Palavras-chave

Trichomonas vaginalis
Neoplasias uterinas
Transdução de sinal

Keywords

Trichomonas vaginalis
Uterine cervical neoplasms
Signal transduction

Resumo

A correlação entre *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) e o desenvolvimento do câncer cervical foi estabelecida. Uma revisão sistemática baseada em artigos originais (padrão ouro) foi conduzida a partir de duas importantes bases eletrônicas: PubMed e MEDLINE. A partir das bases de dados *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS) os seguintes termos “*T. vaginalis & uterine cervical neoplasms*” e “*T. vaginalis & signal transduction*” foram buscados. Critérios de inclusão e exclusão foram estabelecidos considerando as características específicas de cada artigo visando garantir a qualidade dos artigos selecionados (testes de relevância 1 e 2). Com relação aos efeitos patogênicos de *T. vaginalis*, o teste de relevância 1 selecionou 13 artigos de ambas as bases, PubMed e MEDLINE, enquanto o teste de relevância 2 finalizou com 8 artigos. Os estudos selecionados demonstraram correlação entre *T. vaginalis* e neoplasia cervical, apontando os efeitos citopatogênicos do parasito e enfatizando a importância das vias de sinalização, tais como as proteínas mitógenoativadas (MAPK).

Abstract

A correlation between *Trichomonas vaginalis* (*T. vaginalis*) and the development of cervical cancer was investigated. A systematic review based on original articles (the gold standard) was conducted by performing a search of two major electronic databases, PubMed and MEDLINE. The search was performed by using the exploded MeSH and DeCS terms “*T. vaginalis & uterine cervical neoplasms*” and “*T. vaginalis & signal transduction*”. Inclusion and exclusion criteria were assessed using specific characteristics to determine whether the quality of each article was high enough to warrant selection (the first and second tests of relevance). With reference to the cytopathogenic effects of *T. vaginalis*, the first test of relevance selected 13 articles from both databases, PubMed and MEDLINE, whereas the second test of relevance selected 8 articles. The studies selected showed a correlation between *T. vaginalis* and cervical neoplasia, demonstrating the cytopathogenic effects of the parasite and highlighting the importance of cell signaling pathways such as the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway.

¹Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO); Especialista em Citologia Clínica pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG) – Goiânia (GO), Brasil.

²Professor do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFG; Diretor Acadêmico do Hospital e Maternidade Dona Iris do Fundo Municipal de Saúde – Goiânia (GO), Brasil.

Endereço para correspondência: Patrícia Abreu Pinheiro de Lemos – Rua S-4, 125, apto. 1201 – setor Bela Vista – CEP: 74823-450 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: patricia.ap@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

Trichomonas vaginalis (*T. vaginalis*), um protozoário que infecta a vagina, atinge cerca de 170 milhões de mulheres no mundo, sendo a tricomoníase considerada a infecção sexualmente transmitida não viral mais frequente no sexo feminino¹ (B). Considerado um comensal até 1950, o seu efeito patogênico começou a ser esclarecido a partir dessa década. Além da transmissão sexual, *T. vaginalis* pode estar presente em objetos úmidos tais como vasos sanitários e artigos de toalete² (A).

A infecção por *T. vaginalis* quase sempre propicia intensas alterações inflamatórias em esfregaços de Papanicolaou, e processos neoplásicos podem ser sugeridos^{3,4} (A). O risco estimado de câncer do colo uterino no Brasil está em torno de 17 casos por 100.000 habitantes. Na Região Centro-Oeste, a estimativa é de 28 mulheres a cada 100.000 habitantes, sendo o terceiro tipo de câncer mais comum entre as mulheres. A quantidade de 8.253 anatomopatológicos anormais foi notificada no Brasil no período de 2006 a 2008⁵ (A).

A forma trofozoítica de *T. vaginalis* pode ser observada em exame direto (solução fisiológica), em meios de cultura e/ou esfregaços de Papanicolaou. Seus tamanhos variam de 7 a 11 µm de comprimento, com axóstilo medindo de 1 a 5 µm e flagelos de 7 a 13 µm. Em esfregaços corados por derivados de Romanowsky (Giemsa, Panótico Rápido) o parasito aparece em formato de pera exibindo um visível núcleo alongado, os quatro flagelos aparecem, entretanto nem sempre conservados. O axóstilo (citoesqueleto), que atravessa o corpo do parasito, não aparece em preparações coradas, mas pode ser visualizado por microscopia de transmissão eletrônica (MTE)^{6,7} (A).

A propriedade de se aderir às células epiteliais é característica de *T. vaginalis*, que, ao entrar em contato com a célula humana, passa à forma ameboide ou pseudocística (demonstrada por MTE), em que os flagelos são adentrados ao corpo do parasito, forma considerada essencial para a iniciação e manutenção da infecção na mucosa cérvico-vaginal⁸⁻¹¹ (A). A adesão de *T. vaginalis* à célula epitelial vaginal (VEC) propicia a troca de sinais químicos, que é iniciada a partir de receptores específicos da célula humana obtendo reconhecimento dos domínios contidos na membrana citoplasmática do parasito¹²⁻¹⁴ (A). O objetivo do presente trabalho foi conduzir uma revisão sistemática para identificar as principais vias de sinalização envolvidas na interação *T. vaginalis* e célula do hospedeiro, com o propósito de estabelecer uma correlação entre esse parasito e o câncer cervical.

Metodologia

Uma revisão sistemática da literatura (RSL) foi conduzida em acordo com as especificações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)¹⁵ (A). Artigos científicos advindos de bases de dados indexadas foram incluídos com o propósito de responder ao seguinte questionamento: “Qual é a principal via de sinalização entre *T. vaginalis* e a célula humana tendo em vista o efeito de citopatogenicidade?”.

As bases de dados foram definidas mediante a busca eletrônica e os artigos foram selecionados. Todos os estudos incluídos na seleção foram publicados entre 1980 e 2014. Devido ao escasso número de publicações encontradas no período de 10 anos, o presente estudo optou por começar sua busca e análise a partir de 1980.

As palavras-chave foram pesquisadas nas bases de dados *Medical Subject Headings* (MeSH), PubMed, e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Os termos cruzados foram: “*Trichomonas vaginalis* & uterine cervical neoplasms” e “*Trichomonas vaginalis* & signal transduction”.

Os artigos identificados foram incluídos nesta revisão apenas quando os critérios de inclusão e exclusão adotados demonstraram relevância quanto ao objetivo deste estudo (Tabela 1). O teste 1 incluiu os melhores artigos encontrados com o primeiro intercruzamento em que a presença do parasito foi correlacionada com as neoplasias cervicais. O teste 2 envolveu os artigos selecionados usando o segundo par de palavras-chave (Tabela 1).

Resultados

Ao todo, 171 artigos foram selecionados, 50 com MeSH e 121 com DeCS (Tabela 2).

Tabela 1 - Formulário de aplicação dos testes de relevância

Formulário de aplicação do teste 1	Yes	No
Critérios de inclusão:		
1. A infecção por <i>T. vaginalis</i> é relacionada ao câncer do colo uterino?		
Critérios de exclusão:		
1. Não obedece critérios de inclusão		
2. É editorial, carta ou revisão?		
Motivo da exclusão:		
Formulário de aplicação do teste 2		
Critérios de inclusão:		
1. Os resultados indicam efeito citopatogênico e/ou alguma via de sinalização entre <i>T. vaginalis</i> e a célula do hospedeiro?		
Critérios de exclusão:		
1. Não obedece critérios de inclusão		
2. Os dados são insuficientes para análise?		
Motivo da exclusão:		

Dos artigos encontrados a partir das palavras-chave inter-cruzadas do primeiro descritor (MeSH) “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*”, 35 foram selecionados para a análise, sendo que deles 13 foram incluídos e 22, excluídos. Dos 22 excluídos, 5 eram artigos de revisão, 3 eram relacionados a outros aspectos e 14 eram de data anterior a 1980.

As mesmas palavras-chave encontradas no segundo descritor (DeCS) “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*” revelaram 99 artigos no teste de relevância 1 (Figura 1), entretanto apenas 13 foram incluídos (Tabela 3), enquanto 86 foram excluídos. Dos artigos excluídos, 53 eram correlacionados a outros fatores, enquanto 3 consistiram artigos de revisão, 5 estiveram em duplicata e 25 eram anteriores a 1980.

O teste de relevância 2 (Figura 2) foi aplicado para avaliar o segundo par de palavras-chave inter-cruzadas “*Trichomonas vaginalis & signal transduction*” no primeiro descritor MeSH (PubMed). O teste

Tabela 2 - Estudos selecionados de acordo com as bases de dados

Bases de dados	Data	Hora	Total
MeSH	30/10/2014	8h00	35
	30/10/2014	9h30	15
DeCS	30/10/2014	15h00	99
	30/10/2014	16h30	22
Total			171

MeSH: *Medical Subject Headings*; DeCS: *Descritores em Ciências da Saúde*.

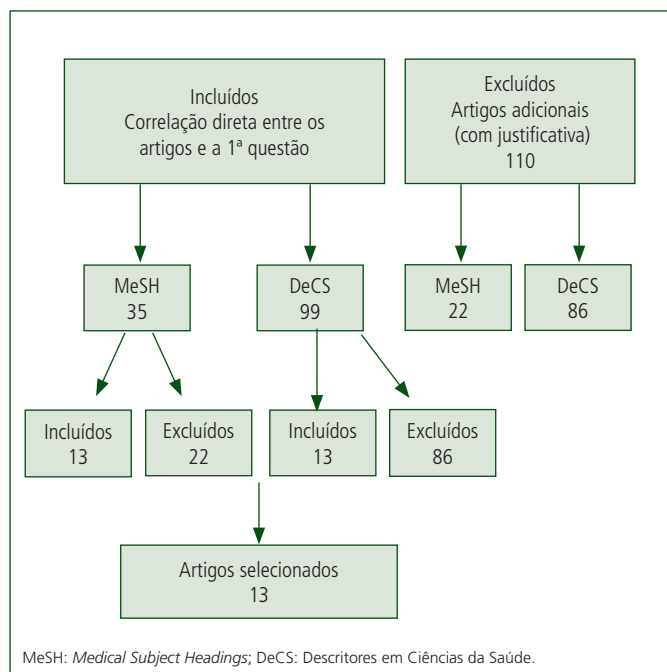


Figura 1 - Fluxograma do estudo: teste de relevância 1

Tabela 3 - Estudo qualitativo dos artigos incluídos nas bases *Medical Subject Headings* e *Descritores em Ciências da Saúde* – unitermos: “*Trichomonas vaginalis & uterine cervical neoplasms*”

Autores	País de publicação/ano/língua	Métodos de diagnóstico	Journal	Fator de Impacto
Yap et al. ³	Estados Unidos/1995/inglês	Western blot	Genitourin Med	1.14
Yusofe Kumar ⁸	Reino Unido/2012/inglês	Cultura, citoquímica, MTE	Parasit Res	2.32
AfzaneSuresh ¹¹	Alemanha/2012/inglês	Cultura, citoquímica, epifluorescência	Exp Parasitol	2.03
Lazenby et al. ¹⁶	Estados Unidos/2014/inglês	NAATS	Clin Therap	2.62
Kharsany et al. ²¹	Reino Unido/1993/inglês	Colposcopia, Papanicolaou	Genitourin Med	1.14
Roeters et al. ²²	Estados Unidos/2006/inglês	Papanicolaou	Diagn Cytopathol	1.52
Misrae Singh ²³	Estados Unidos/2006/inglês	Papanicolaou	Diagn Cytopathol	1.52
Simões-Barbosa et al. ²⁴	Brasil/2002/inglês	Papanicolaou, biópsia	Braz J Infect Dis	1.18
Sayed el-Ahl et al. ²⁵	Egito/2002/inglês	Western blot, immunoblot	Egypt Soc of Paras	0.20
Viiki et al. ²⁶	Suécia/2000/inglês	Papanicolaou, biópsia	Acta Oncol	3.71
Zhang et al. ²⁷	Estados Unidos/1995/inglês	Papanicolaou biópsia	Ann Epidemiol.	2.89
Omer et al. ²⁸	Kenya/1991/inglês	Papanicolaou Exame a fresco	East African Med Res	0.22
Lukic et al. ²⁹	Estados Unidos/2006/inglês	Colposcopia, Papanicolaou exame a fresco	Anticanc Res	1.87

NAATS: testes de ácidos nucleicos; TEM: microscopia de transmissão eletrônica.

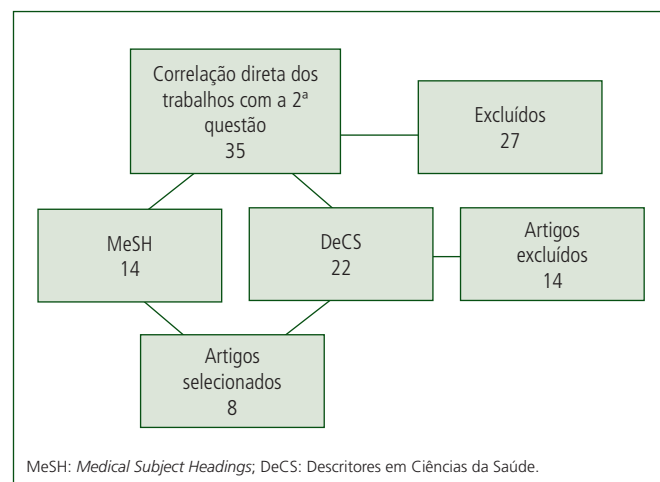


Figura 2 - Fluxograma do estudo: teste de relevância 2

selecionou 15 artigos, dos quais 8 foram incluídos (Tabela 4) e 7, excluídos. Dos sete excluídos, um foi artigo de revisão e os demais eram relacionados a outros fatores.

O mesmo cruzamento de palavras no segundo descritor DeSC (BVS) selecionou 22 artigos, dos quais 8 foram incluídos (todos do MEDLINE), enquanto 14 foram excluídos. Destes, 9 eram artigos correlacionados com outros aspectos, um artigo em chinês, um de revisão da literatura e 2 artigos em duplicata.

Discussão

A associação entre *T. vaginalis* e o câncer cervical vem sendo feita preferencialmente por meio de dois métodos de diagnóstico: o exame histopatológico e o exame de Papanicolaou. O histopatológico ou biópsia é considerado padrão ouro na detecção de neoplasias uterinas, por intermédio dele o parasito pode ser observado envolto a células neoplásicas ou mesmo aderido às suas membranas. E no momento em que é visto dessa forma, as estruturas proeminentes em seu citoplasma são notadas, indicando uma ativação possivelmente ocasional. Núcleo intensamente

corado, cromatina condensada proeminente e maior número de hidrogenossomos foram evidenciados em uma cepa de *T. vaginalis* cultivada em células epiteliais vaginais de pacientes portadoras de neoplasia cervical uterina¹¹ (A).

O estudo recente conduzido por Lazenby et al. encontrou uma alta prevalência de *T. vaginalis* em um pequeno grupo de mulheres com câncer cervical. Os autores utilizaram testes moleculares de alta precisão; além disso, os resultados estiveram em acordo com o trabalho de Yap et al., que utilizaram a técnica de *Western blot*^{3,16} (A).

A adesão de *T. vaginalis* às células epiteliais vaginais humanas (HVEC) ocorre a partir da sua membrana glicofosfolipídica (LPG), composta por uma camada superficial de carboidratos. Fichorova et al. demonstraram a condição de aderência na interação entre LPG e a célula do hospedeiro propiciada por uma via molecular comum que é ancorada por uma proteína adaptadora *Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88* (MyD88). Essa via é estimulada pela LPG de *T. vaginalis* e pela interleucina 1 beta (IL-1 β), com a consequente produção de interleucina 8 (IL-8) e a ativação do fator de necrose kappa B (NF-kB). A IL-8, quando produzida no líquido amniótico durante a gravidez, por estimulação de *T. vaginalis*, pode provocar o rompimento da placenta, causando a prematuridade do parto¹² (A).

A interação entre *T. vaginalis* e as HVEC pelas vias dos receptores do tipo Toll (*toll like receptors* ou TLR) não é dependente da MyD88¹² (A). Os TLRs, sendo responsáveis pelo reconhecimento de patógenos, também levariam *T. vaginalis* a estimular a produção de IL-8. A proteína TRIF e/ou TICAM 1 é um domínio conte do adaptadores de indução à interferon beta (IF- β) e promotores de NF-kB. Ela se liga preferencialmente à TLR3 requerendo a dimerização, mas está envolvida também nas vias TLR2, TLR4 e TLR7. As vias TLR3 e TRIF dependentes, desencadeadas por um vírus endossimbionte, liberado de *T. vaginalis* (denominado vírus de *T. vaginalis* ou TVV na sigla em inglês), foram verificadas por meio da comparação entre culturas tratadas com baciloficina (que inibe a acidificação do endossomo essencial para a via TLR3) e culturas não tratadas. O experimento demonstrou, ao final, a não indução de IL-8, NF-kB e IF β na ausência do TVV¹⁷ (A).

T. vaginalis induz a fosforilação de importantes mediadoras envolvidas na rede intracelular de proteínas tradutoras dos sinais extracelulares: as proteínas quinases mitógenoativadas (MAPK). A introdução de *T. vaginalis* em cultura de células HeLa induziu a fosforilação da p38 MAPK, desencadeando a sua atividade e a da quinase regulada por sinal extracelular (ERK). A fosforilação começou a ser induzida uma hora após a indução de *T. vaginalis* à cultura de células, tendo atingido o pico sete horas depois. O tratamento com inibidores demonstrou uma regulação da expressão gênica de mRNA, TLRs 2, 4 e 9 demonstrando citocinas pré-inflamatórias (IL-8 e TNF- α) mediadas pelas vias MAPK no

Tabela 4 - Estudo qualitativo dos artigos incluídos nas bases *Medical Subject Headings* e Descritores em Ciências da Saúde – unitermos: “*Trichomonas vaginalis* & signal transduction”

Autores	País de publicação/ano/língua	Métodos de diagnóstico	Journal	Fator de impacto
Fichorova et al. ¹²	Estados Unidos/2006/inglês	Cultura, cromatografia de massa, citoquímica	Infect Immunol	4.09
Chang et al. ¹³	Estados Unidos/2006/inglês	Cultura, PCR, citoquímica	Immunol	3.73
Mudodi et al. ¹⁴	Canadá/2006/inglês	RT-PCR, imunoblot, imunofluorescência	Microbiol	2.83
Fichorova et al. ¹⁷	Estados Unidos/2012/inglês	Cultura, espectrometria de massa, PCRq	PLoS One	3.73
Ryang et al. ¹⁸	Korea/2004/inglês	Cultura, imunoblot, PCR	Yonsei MJ	1.26
Bricheux et al. ²⁰	Alemanha/2000/inglês	Cultura, imunoblot, RT-PCR, MEV, imunofluorescência	Euro J of Cell Biol	3.50
Huang et al. ³⁰	Estados Unidos/2012/inglês	Cultura, electroforese de proteínas, análise de imagem, PCRq	Inf Immun	4.15
Nam et al. ³¹	França/2011/inglês	Cultura, RT-PCR	Microb Infect	2.76

MEV: microscopia de transmissão eletrônica; PCRq: reação em cadeia da polimerase quantitativa; PCR: reação em cadeia da polimerase; RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real.

epitélio¹³ (A). A infecção por *T. vaginalis* em macrófagos, produzida *in vitro*, também ativou essa via, tendo sido demonstrada por Ryang et al. por meio da técnica do *immunoblotting* utilizando anticorpos específicos para as quinases¹⁸ (A).

A proteína de superfície TV44 foi isolada de *T. vaginalis* pela técnica do *immunoblot* e o gene *tvv* analisado por análise em *Southern*. Essa proteína é reconhecida pela IgA (imunoglobulina que oferece proteção contra infecções por micro-organismos incluindo parasitoses) e a modulação da sua expressão depende do contato com as HVEC, assim como da demanda de ferro. Na condição de aderido à célula epitelial, *T. vaginalis* manifestou a diminuição da TV44, fato que sugeriu o seu envolvimento na via de sinalização entre o parasito e a célula do hospedeiro¹⁴ (A).

A forma amebóide de *T. vaginalis*, configurada durante a adesão celular, é proveniente dos monômeros de actina, essenciais nos processos dinâmicos que transformam as formas celulares e geram as forças necessárias para locomoção celular, divisão celular, quimiotaxia, fagocitose, macropinocitose e citocinese, assim como para a polaridade celular e o processo de diferenciação. Filamentos de actina levam à locomoção de muitas partículas citoplasmáticas, incluindo endossomos, bactérias patogênicas e vírus, inclusive partículas se dirigindo para o engolfamento durante a fagocitose. A adesão celular e o sinal de transdução são processos coordenados que podem estar ligados a proteínas associadas à actina. Dentre as proteínas regulatórias da actina, a representativa coronina interage com a F-actina^{19,20} (A).

A coronina é uma das proteínas-chave na regulação do citoesqueleto de *T. vaginalis* em resposta à sua interação com as células do hospedeiro. Essa proteína se concentra às margens da célula aderente e eventualmente em outros locais. Bricheux et al. caracterizaram molecularmente a coronina do citoesqueleto de actina de *T. vaginalis* localizando-a ultraestruturalmente em dinâmicos locais das células amebóides. A coronina em *T. vaginalis*

é constituída de repetidas regiões WD, uma estrutura C-terminal e α -helical, além de muitas fosforilações entre C1 e C2. O trabalho de Bricheux et al. não esclareceu a parte da proteína responsável pela ligação à actina, no entanto gerou a expectativa da existência de uma via de sinalização onde a coronina seja protagonista da reorganização do citoesqueleto para a adaptação de *T. vaginalis* à forma amebóide durante o contato celular²⁰ (A).

As formas amebóides de *T. vaginalis* têm sido estudadas por vários autores, dentre eles, Huang et al., cujos experimentos expuseram outra matriz extracelular (ECM), a fibronectina. Os autores verificaram, por intermédio de reação em cadeia da polimerase (PCR) quantitativa, um menor número de genes expressos nas formas amebóides de *T. vaginalis* em relação às formas trofozoíticas, fato que pode sugerir uma incorporação proteico-enzimática que, conseqüentemente, enfatiza o papel citopatogênico do parasito²¹ (A).

Conclusão

T. vaginalis é uma agente infeccioso do epitélio vaginal que atinge mulheres em todo o mundo, sendo sua prevalência oscilante e de acordo com a população estudada. O método diagnóstico mais utilizado na detecção desse agente é a citologia de Papanicolaou, que apresenta sensibilidade em torno de 80% e é requerida no rastreamento do câncer cervical. O contato dele com as HVEC induz sinalizações químicas provavelmente capazes de gerar danos significativos na mucosa local. A produção da IL-8 por *T. vaginalis* tem sido comprovada mediante experimentos de alta complexidade.

As importantes MAP quinases representam, no momento, as principais vias de sinalização entre *T. vaginalis* e a célula humana, tendo em vista o efeito da citopatogenicidade. Entretanto, a via molecular ancorada à proteína adaptadora MyD88 e a via dos receptores do tipo Toll independentes constituem alternativas a serem consideradas e melhor avaliadas.

Leituras suplementares

- World Health Organization. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, Syphilis and *Trichomonas vaginalis*. 2011 [cited 2014 Oct 30]. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450_eng.pdf>
- Pessoa SB, Martins AV. Parasitologia Médica. 11ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan AS; 1982.
- Yap EH, Ho TH, Chan YC, Thong TW, Ng GC, Ho LC, et al. Serum antibodies to *Trichomonas vaginalis* in invasive cervical cancer patients. *Genitourin Med*. 1995;71 (6):402-4.
- Silva Filho AM, Longato Filho AL. Colo uterino e vagina: processos inflamatórios – aspectos histológicos, citológicos e colposcópicos. Rio de Janeiro: Editora Revinte R Ltda.; 2000.
- Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus). SISCOLO/SISNAMA – Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero e Sistema de Informação do Câncer de Mama. 2012. [cited 2014 Oct 30]. Available from: <<http://w3.datasus.gov.br/siscam/index.php>>
- Cheon S-H, Kim SR, Song H-O, Ahn MH, Hyu J-S. The dimension of *Trichomonas vaginalis* measured by scanning electron microscopy. *Korean J Parasitol*. 2013;51 (2):243-6.
- Lemos PAP, García-Zapata MTA, Guimarães NMC, Morais RG. Comparison of methods for the identification of *Trichomonas vaginalis* in HIV – positive and negative women. *Int J Trop Med*. 2009;4 (20):76-81.
- Yusof AM, Kumar S. Pseudocyst forms of *Trichomonas vaginalis* from cervical neoplasia. *Parasitol Res*. 2012;111:371-81.
- Alderete JF, Benchimol M, Leher MW, Crouch ML. The complex fibronectin – *Trichomonas vaginalis* interactions and *Trichomonosis*. *Parasitol Int*. 2012;51 (3):285-92.
- Tasca T, De Carli GA. Shape variations of *Trichomonas vaginalis* in presence of different substrates. *Parasitol Latinoam*. 2002;57:5-8.

11. Afzan MY, Suresh K. Phenotypic 'variant' forms of *Trichomonas vaginalis* trophozoites from cervical neoplasia patients. *Exp Parasitol*. 2012;131 (2012):267-73.
12. Fichorova RN, Trifonova RT, Gilbert RO, Costelo CE, Hayes GR, Lucas L, Sign BN. *Trichomonas vaginalis* lipophosphoglycan triggers a selective upregulation of cytokines by human female reproductive tract epithelial cells. *Infect Immun*. 2006;74 (10):5773-9.
13. Chang JH, Park JY, Kim SK. (2006) Dependence on p38 MAPK signaling in the up-regulation of TLR2, TLR4 and TLR9 gene expression in *Trichomonas vaginalis*-treated HeLa cells. *Immunol*. 2006;118 (2):164-70.
14. Mudodi V, Kucknoor AS, Chang TH, Alderete JF. A novel surface protein of *Trichomonas vaginalis* regulated independently by low iron and contact with vaginal epithelial cells. *BMC Microbiol*. 2006;31:6-6.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6 (6):e1000097.
16. Lazenby GB, Taylor PT, Badman BS, McHaki E, Korte JE, Soper DE, et al. An association between *Trichomonas vaginalis* and high-risk human papillomavirus in rural Tanzanian women undergoing cervical cancer screening. *Clin Ther*. 2014;36 (1):38-45.
17. Fichorova RN, Lee Y, Yamamoto HS, Takagi y, Hayes GR, Goodman RP, et al. Endobiont viruses sensed by the human host - beyond conventional antiparasitic therapy. *PLoS One*. 2012;7 (11):e48418.
18. Ryang YS, Chang JH, Park JY. Involvement of MAP kinases in apoptosis of macrophage treated with *Trichomonas vaginalis*. *Yonsei Med J*. 2004;45 (4):751-4.
19. Demirezen S, Safi Z, Beksac S. The interaction of *Trichomonas vaginalis* with epithelial cells, polymorphonuclear leucocytes and erythrocytes on vaginal smears: light microscopic observation. *Cytopathol*. 2000;11:326-32.
20. Bricheux G, Coffe G, Bayle D, Brugerolle G. Characterization, cloning and immune localization of a coronin homologue in *Trichomonas vaginalis*. *Eur J Cell Biol*. 2000;79 (6):413-22.
21. Kharsany AB, Hoosen AA, Moodley J, Bagaratee J, Gowurs E. The association between sexually transmitted pathogens and cervical intra-epithelial neoplasia in a developing community. *Genitourin Med*. 1993;69 (5):357-60.
22. Roeters AM, Boon ME, Van Haaften M, Vernooij F, Bontekoe TR, Heintz AP. Inflammatory events as detected in cervical smears and squamous intraepithelial lesions. *Diagn Cytopathol*. 2010;38 (2):85-93.
23. Misra JS, Singh U. Results of long-term hospital based cytological screening in asymptomatic women. *Diagn Cytopathol*. 2006;34 (3):184-7.
24. Simões-Barbosa A, Coutinho Feijó G, da Silva JX, Rama Leal T, Paes Barbosa TW. Six-year follow-up survey of sexually transmitted diseases in Brasilia, the capital of Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2002;6 (3):110-8.
25. Sayed el-Ahl SA, El-Wakil HS, Kamel NM, Mahmoud MS. A preliminary study on the relationship between *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer in Egyptian women. *J Egypt Soc Parasitol*. 2002;32 (1):167-78.
26. Viiki M, Pukkala E, Nieminen P, Hakama M. Gynaecological infections as risk determinants of subsequent cervical neoplasia. *Acta Oncol*. 2000;39 (1):71-5.
27. Zhang ZF, Graham S, Yu SZ, Marshall J, Zielezny M, Chen YX, et al. *Trichomonas vaginalis* and cervical cancer. A prospective study in China. *Ann Epidemiol*. 1995;5 (4):325-32.
28. Omer EE, Naeem HA, Ali MH, Catterall RD, Erwa HH. Vaginal and cervical abnormalities associated with trichomonal infection. *East Afr Med J*. 1991;68 (6):455-60.
29. Lukic A, Canzio C, Patella A, Giovagnolli MR, Cipriani P, Frega A, et al. Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Res*. 2006;26 (6C):4843-9.
30. Huang KY, Huang PJ, Ku FM, Lin R, Alderete JF, Tang P. Comparative transcriptomic and proteomic analyses of *Trichomonas vaginalis* following adherence to fibronectin. *Infect Immun*. 2012;80 (11):3900-11.
31. Nam YH, Min D, Kim HP, Song KJ, Lee YA, Kim SH, et al. Leukotriene B4 receptor BLT-mediated phosphorylation of NF- κ B and CREB is involved in IL-8 production in human mast cells induced by *Trichomonas vaginalis*-derived secretory products. *Microbes Infect*. 2011;13 (14-15):1211-20.