

## Resistência ao metronidazol em isolados clínicos de *Trichomonas vaginalis*

### Resistance to metronidazole in clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*

Victor Rocha Lamego; Lauren Hubert Jaeger

#### Resumo:

A tricomoníase é a Infecção Sexualmente Transmissível (IST) não viral mais comum no mundo. É causada pelo protozoário, *Trichomonas vaginalis* e o fármaco de primeira escolha para o tratamento é o metronidazol (MTZ), contudo, casos de infecções refratárias ainda são um desafio para o controle da infecção. Apesar de ser uma infecção curável e sua frequência alcançar índices elevados em algumas regiões do mundo, essa IST não tem ganhado a atenção necessária das autoridades de saúde. Considerando sua importância para a saúde pública e a necessidade de controle da resistência aos antiparasitários, esse estudo se propõe fazer uma revisão da literatura acerca da frequência de casos refratários e das metodologias de detecção da resistência de *T. vaginalis* ao MTZ. A busca foi realizada em três bases de dados usando os seguintes descritores: “*Trichomonas vaginalis*” AND “resistance” e “trichomoníase” AND “resistance”. A busca resultou em 6.166 textos, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados um total de 20 artigos científicos. A maioria dos estudos apresentou uma percentagem de resistência de *T. vaginalis* ao MTZ inferior a 11,7%, e 30% dos estudos a resistência foi entre 30% e 92%. Muitos casos refratários ao tratamento têm sido reportados na rotina clínica. A metodologia mais utilizada para avaliação da resistência do *T. vaginalis* ao MTZ, foi a cultura do parasito seguida da determinação da concentração inibitória ou letal mínima (CIM ou CLM). Destaca-se a importância da repetição dos exames laboratoriais de diagnóstico em casos sem cessação dos sinais e sintomas clínicos e da realização de testes específicos para identificação de linhagens resistentes em amostras clínicas. A tricomoníase é uma doença negligenciada, principalmente em países em desenvolvimento, tornando a sua frequência e resistência aos antiparasitários subestimadas.

Palavras-chave: *Trichomonas vaginalis*; metronidazol; resistência a medicamentos.

#### Abstract:

Trichomoniasis is the most common non-viral Sexually Transmitted Infection (STI) in the world. It is caused by the protozoan, *Trichomonas vaginalis* and the drug for treatment is metronidazole (MTZ), however, cases of refractory infections are still a challenge for infection control. Despite being a curable infection and its frequency reaching high levels in some regions of the world, this STI has not gained the necessary attention from health authorities. Considering its importance for public health and the need to control resistance to antiparasitic agents, this study proposes to review the literature on the frequency of refractory cases and methodologies for detecting resistance of *T. vaginalis* to MTZ. The search was performed in three databases using the following descriptors: “*Trichomonas vaginalis*” AND “resistance” and “trichomoniasis” AND “resistance”. The search resulted in 6,166 texts, after applying the inclusion and exclusion criteria, a total of 20 scientific articles were selected. Most studies showed a percentage of resistance of *T. vaginalis* to MTZ lower than 11.7% and 30% of the studies showed resistance among 30% and 92%. Many cases refractory to MTZ treatment have been reported in clinical practice. The most frequently used methodology for evaluating the resistance of *T. vaginalis* to MTZ was the culture of the parasite followed by the determination of the minimum inhibitory or lethal concentration (MIC or MLC). The importance of repeating diagnostic laboratory tests in cases without cessation of clinical signs and symptoms and of carrying out specific tests to identify resistant strains in clinical samples is highlighted. Trichomoniasis is a neglected disease, mainly in developing countries, making its frequency and resistance to antiparasitics underestimated.

Keywords: *Trichomonas vaginalis*; metronidazole; drug resistance.

Como citar este artigo:  
LAMEGO, V. R.; JAEGER, L. H. Resistência ao metronidazol em isolados clínicos de *Trichomonas vaginalis*. Revista Saúde (Sta. Maria). 2024; 50.

Autor correspondente:  
Nome: Lauren Hubert Jaeger  
E-mail: laurenhj@hotmail.com  
Formação: Farmacêutica  
Filiação: Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora.

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer, s/n, campus universitário, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Juiz de Fora

Data de Submissão:  
26/10/2023  
Data de aceite:  
03/10/2024

Conflito de Interesse: Não há conflito de interesse

DOI:  
10.5902/2236583485538



## INTRODUÇÃO

A tricomoníase é uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST) causada pelo protozoário flagelado anaeróbio *Trichomonas vaginalis* (TV). É a IST não viral mais comum, afetando aproximadamente 143 milhões de pessoas no mundo<sup>1</sup>, especialmente mulheres em idade reprodutiva<sup>2</sup>. Esta infecção está relacionada a complicações na gravidez, tais como aborto e parto prematuro e com o risco aumentado de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (do inglês *Human Immunodeficiency Virus* [HIV])<sup>3</sup>. Apesar da gravidade e da frequência dessa IST, ela tem recebido pouca importância pelas autoridades de saúde, sendo considerada uma doença negligenciada<sup>4</sup>. Por ser uma doença majoritariamente assintomática, o tratamento dos infectados não é realizado e a transmissão e disseminação do parasito é facilitada. Quando sintomática, podem ser observados corrimento vaginal, odor, inflamação genital, prurido, disúria e dispareunia em mulheres; e corrimento peniano e disúria em contexto de uretrite não gonocócica em homens<sup>1,4</sup>.

Atualmente, as principais ferramentas para o diagnóstico dessa infecção são: exame citológico cérvico-vaginal, exame de urina, diagnóstico molecular através da Reação em Cadeia da Polimerase (do inglês *Polymerase chain reaction* [PCR]) e cultura de secreção vaginal (SV), sendo a última considerada padrão ouro<sup>5,6</sup>. Apesar disso, a cultura de SV é uma técnica demorada, podendo levar até sete dias para o crescimento do protozoário. Desta forma, as ferramentas moleculares – incluindo a PCR em Tempo Real – têm ganhado destaque na detecção do parasito no laboratório clínico, visto que uma variedade de amostras pode ser utilizada, como urina, secreção peniana (SP) e SV<sup>5</sup>.

O fármaco de primeira escolha para o tratamento dessa IST é o metronidazol (MTZ). Segundo as diretrizes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) norte americano, o esquema terapêutico consiste na administração de: 2 g de MTZ ou tinidazol em dose única. Como esquema terapêutico alternativo podemos citar a administração de 400 a 500 mg de MTZ, duas vezes ao dia, durante sete dias. O tratamento do parceiro(a) sexual é de fundamental importância para o sucesso terapêutico e controle de novos casos<sup>3,6,7</sup>.

Apesar da conhecida taxa de sucesso terapêutico, falhas no tratamento clínico com MTZ ainda são um desafio para os profissionais de saúde. Linhagens de TV resistentes

---

ao MTZ já foram identificadas em alguns países e há evidências de que essa resistência está aumentando. Na África do Sul, já foram notificadas acerca de seis por cento de isolados clínicos de *T. vaginalis* refratários ao tratamento em pacientes HIV positivo em uso de terapia antirretroviral<sup>8,9</sup>. Em outro estudo, 175 isolados clínicos de TV provenientes de mulheres com infecções persistentes foram avaliados e, após o teste de susceptibilidade, 32% desses isolados apresentou resistência ao tratamento com MTZ<sup>10</sup>. Considerando a importância de TV para a saúde pública e a necessidade de controle da resistência aos antiparasitários, esse estudo se propõe fazer uma revisão da literatura acerca da frequência de infecções por TV refratários ao tratamento com MTZ e avaliar as metodologias laboratoriais usadas na detecção da infecção por esse parasito.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

A busca eletrônica foi realizada nas seguintes bases de dados: PubMed/NCBI (*US National Library of Medicine National Institutes of Health/National Center for Biotechnology Information Search database*), SciELO Brasil (*Scientific Eletronic Library Online*) e Google Acadêmico. Os termos de busca incluídos foram: “*Trichomonas vaginalis*” AND “resistance”, “trichomoniasis” AND “resistance”. A busca envolveu artigos científicos publicados entre os anos de 2000 a 2022. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos incluíram: i) artigos científicos disponíveis em texto completo, ii) nos idiomas português, inglês ou espanhol e iii) artigos descrevendo resistência de *Trichomonas vaginalis* ao MTZ. O critério de exclusão foi ter o ano de publicação inferior a 2000. A pesquisa foi realizada nos dias 5 de novembro, 19 de dezembro de 2022 e 10 de janeiro de 2023. A “literatura cinza” foi acessada apenas para enriquecer o texto, não foi incluída na revisão e seleção dos artigos. Para a análise dos artigos, os seguintes dados foram extraídos dos artigos: sobrenome do 1º autor, ano de publicação, nome da revista, título do artigo, idioma, amostra biológica utilizada, número de amostras analisadas, técnica utilizada para avaliar a resistência ao MTZ, resultado da resistência ao MTZ (%), uso de grupo controle e local (país). Um banco de dados foi construído no Microsoft Office Excel 2019.

A busca resultou em 776, zero e 5.390 textos nas bases de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, respectivamente. Após análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 20 artigos científicos, detalhados na Tabela 1.

**Tabela 1: Resultados da resistência *in vitro* de *Trichomonas vaginalis* obtidos de isolados clínicos ao metronidazol, 2000 a 2022.**

Referência	Revista	Resistência ao MTZ (%)	Técnica diagnóstica	Amostra biológica	N	Sexo	País
Cenkowski et al. (2021) <sup>11</sup>	Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada	100	CIM	SV	2	F	Canada
Lo et al. (2002) <sup>12</sup>	The New Zealand Medical Journal	100	CIM	SV	2	F	Nova Zelândia
Upcroft e Upcroft (2001) <sup>13</sup>	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	100	CLM	SV/SP	3	F/M	Australia
Kissinger et al. (2008) <sup>14</sup>	Clinical Infectious Diseases	92	CLM	SV	24	F	Estados Unidos
Bosserman et al. (2011) <sup>10</sup>	Sexually Transmitted Diseases	66	qPCR	SV	175	F	Estados Unidos
Ngobese et al. (2022) <sup>15</sup>	Parasitology Research	45	CLM	SV	47	F	África do Sul
Snipes et al. (2000) <sup>16</sup>	Journal of Clinical Microbiology	39	CLM	SV	109	F	Estados Unidos
Ozcelik et al. (2018) <sup>17</sup>	Tropical Biomedicine	33,3	CIM	SV	6	F	Turquia
Meri et al. (2000) <sup>18</sup>	Journal of Clinical Microbiology	30	CIM/PCR	SV	3	F	Finlândia
Abdel-Magied et al. (2017) <sup>19</sup>	Parasitology Research	11,7	CIM	SV	420	F	Egito
Mtshali et al. (2022) <sup>20</sup>	Microbiology Spectrum	11	CLM	SV	94	F	África do Sul
Schwebke e Barrientes (2006) <sup>21</sup>	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	9,6	CIM/	SV	178	F	Estados Unidos
Mabaso e Abbai (2021) <sup>22</sup>	Parasitology Research	9,5	PCR-RFLP	SV	21	F	África do Sul
Ghosh et al. (2018) <sup>23</sup>	Antimicrobial Agents and Chemotherapy	8	CLM	SV	100	F	Estados Unidos
Graves et al. (2019) <sup>24</sup>	Clinical Infectious Diseases	8	CLM	SV	25	F	Estados Unidos
Kirkcaldy et al. (2012) <sup>25</sup>	Emerging Infectious Diseases	4,3	CLM	SV	538	F	Estados Unidos
Krashin et al. (2010) <sup>26</sup>	Sexually Transmitted Diseases	2,6	CLM	SV	78	F	Estados Unidos

**Tabela 1: Resultados da resistência *in vitro* de *Trichomonas vaginalis* obtidos de isolados clínicos ao metronidazol, 2000 a 2022.**

Referência	Revista	Resistência ao MTZ (%)	Técnica diagnóstica	Amostra biológica	N	Sexo	País
Schmid et al. (2001) <sup>27</sup>	The Journal of reproductive medicine.	2,4	CLM	SV	82	F	Estados Unidos
Matini et al. (2016) <sup>28</sup>	Iranian Journal of Parasitology	2	CLM/CIM	SV	50	F	Irã
Gómez-Barrio et al. (2002) <sup>29</sup>	Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	0,5	CIM	SV	1.848	F	Espanha

SV: secreção vaginal. SP: secreção peniana. CLM: concentração letal mínima. CIM: concentração inibitória mínima. PCR: Reação em Cadeia da Polimerase. qPCR: Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa. F: sexo feminino. M: sexo masculino.

Nove estudos reportaram uma resistência de TV ao MTZ acima de 30% (entre 30% e 100%) na população estudada (Tabela 1). Desses, três estudos reportaram apenas casos resistentes, podendo causar um viés na nossa análise. Dessa forma, seis estudos mostraram uma resistência ao MTZ que variou de 30% a 92% em isolados clínicos de *T. vaginalis*. A maioria dos estudos (n = 11) reportou uma resistência inferior a 11,7% (entre 0,5% e 11,7%). Os resultados do presente estudo não são inesperados. Muitos casos de infecção por *T. vaginalis* refratários ao tratamento com MTZ têm sido reportados na rotina clínica<sup>30,31</sup>. A tricomoníase é um problema de saúde pública e esforços das autoridades de saúde são imprescindíveis no sentido de melhorar o diagnóstico, acompanhamento e controle de casos. Não foi possível evidenciar uma relação temporal demonstrando aumento/diminuição da frequência de casos de TV resistentes ao tratamento com MTZ. Entretanto, alguns autores sugerem que o número de casos tem aumentado com o passar dos anos<sup>20,21</sup>.

A metodologia de diagnóstico mais frequentemente utilizada (95%, 19/20) para avaliação da resistência de TV ao MTZ foi o teste de suscetibilidade *in vitro* – cultura em meio seletivo adicionado de quantidade conhecida do fármaco MTZ (Tabela 1) e posterior avaliação da inibição de crescimento (concentração inibitória mínima, CIM) ou morte do parasito (concentração letal mínima, CLM). Entretanto, muitos autores usaram os testes CIM e CLM como sinônimos. O conceito mais aceito pela comunidade científica para CIM é “a menor concentração de um fármaco capaz de inibir o crescimento visível de um organismo após incubação *overnight*”<sup>32,33</sup>. Dessa forma, recomendamos que para avaliação da suscetibilidade de isolados clínicos de TV ao MTZ, a CIM deve ser avaliada. Ferramentas moleculares

(PCR, PCR-RFLP e qPCR) também foram utilizadas na detecção da resistência ao MTZ em isolados clínicos de TV (Tabela 1). Por meio dessas ferramentas é possível detectar a presença de polimorfismos de base única (do inglês *Single Nucleotide Polymorphism* – SNPs) em genes conhecidos por estarem relacionados à resistência ao MTZ. Em TV, dois genes têm sido descritos com envolvidos com os mecanismos de resistência ao MTZ – o gene que codifica as nitroredutases 4 e 6 (*ntr4* e *ntr6*) e o gene que codifica a proteína actina<sup>19,22,34</sup>.

Com relação ao sexo dos indivíduos estudados, em apenas um trabalho foi encontrado um participante do sexo masculino (Tabela 1). O fato da seleção de participantes apresentando sinais e sintomas clínicos da infecção por TV ser imprescindível nos estudos selecionados pode explicar a maioria de pacientes mulheres sendo analisadas. É conhecido que a infecção pelo TV é majoritariamente assintomática, principalmente em homens<sup>1</sup>, dessa forma, a quantidade de indivíduos do sexo masculino infectados e com sinais e sintomas é esperadamente inferior quando comparados a indivíduos do sexo feminino. Segundo a Organização Mundial de Saúde, a distribuição das infecções diagnosticadas em laboratório é desigual entre homens e mulheres, com uma razão de sexos de até quatro mulheres para um homem<sup>35</sup>. Isso se deve ao fato de que o protozoário adere a membrana mucosa associada ao epitélio escamoso, favorecendo a manutenção da infecção em mulheres. Já em homens, o ambiente da uretra não favorece a adesão dos trofozoítos<sup>35</sup>. Outro fator que pode influenciar nessa diferença é que indivíduos do sexo masculino procuram menos o sistema de saúde para prevenção, diagnóstico e tratamento de enfermidades, colaborando para a menor frequência dos mesmos nos estudos analisados.

Estudos avaliando a resistência de TV ao MTZ foram observados tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Entretanto, a maioria deles (70%) foi realizado em países desenvolvidos. Apesar de ser a IST não-viral curável mais frequentemente observada no mundo, a tricomoníase é uma doença na qual é dada pouca importância pelas autoridades de saúde. Normalmente não há notificação dos casos e monitoramento adequado do tratamento nesses pacientes. Nesse contexto, a ferramenta chamada “monitoramento terapêutico de fármacos” (MTF) vem sendo utilizada na tentativa de individualizar a dose e ajudar na prevenção de eventos adversos graves relacionados a sub ou sobredose de fármacos<sup>36</sup>.

---

## CONCLUSÃO

A resistência de *T. vaginalis* ao MTZ foi mais relatada em países desenvolvidos, entretanto estima-se que haja uma subestimação de casos em países em desenvolvimento. A maioria dos estudos avaliou a resistência de *T. vaginalis* ao MTZ em indivíduos do sexo feminino, possivelmente devido a infecção ser majoritariamente assintomática em homens. A ferramenta diagnóstica mais frequentemente utilizada para avaliar a resistência de *T. vaginalis* ao MTZ foi o cultivo seguido de avaliação das atividades inibitória e letal do fármaco. Além disso, observou-se que a PCR pode ser uma ferramenta promissora para a avaliação de resistência.

## REFERÊNCIAS

1. Graves KJ, Novak J, Secor WE, Kissinger PJ, Schewebke JR, Muzny CA. A Systematic Review of the Literature on Mechanisms of 5-Nitroimidazole Resistance in *Trichomonas vaginalis*. *Parasitology*. 2020;147(13):1383-1391.
2. 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): 211-217.
3. 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):783-793.
4. Secor WE. *Trichomonas vaginalis*: treatment questions and challenges. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(2):107-109.
5. Lima MO, Sampaio MG, Santos BS. A importância do diagnóstico precoce da tricomoníase e as principais técnicas utilizadas na confirmação da doença. *Rev Expr Cat Saúde*. 2017;2(2).

6. Kissinger, P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis.* 2015;15:307-314.
7. Bravo RS, Giraldo PC, Carvalho NS, Gabiatti JRE, Val ICC, Giraldo HPD et al. Tricomoníase vaginal: O que se passa? *DST J Bras Doenças Sex Transm.* 2010;22(2):73-80.
8. Mabaso N, Abbai NS. A review on *Trichomonas vaginalis* infections in women from Africa. *S Afr J Infect Dis.* 2021;36(1):254.
9. Ramjee G, Abbai NS, Naidoo S. Women and sexually transmitted infections in Africa. *Open J Obstet Gynecol.* 2015;5:385-399.
10. Bosserman EA, Helm DJ, Mosure DJ, Secor WE, Workowski KA. Utility of antimicrobial susceptibility testing in *Trichomonas vaginalis*-infected women with clinical treatment failure. *Sex Transm Dis.* 2011;38(10):983-987.
11. Cenkowski M, Wudel B, Baragar I, Poliquin V. Metronidazole-resistant trichomoniasis: Two Canadian cases. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2021;6(1):63-68.
12. Lo M, Reid M, Brokenshire M. Resistance of *Trichomonas vaginalis* infections to metronidazole in Auckland sexual health clinics: report of two cases. *N Z Med J.* 2002;115(1160).
13. Upcroft JA, Upcroft P. Drug susceptibility testing of anaerobic protozoa. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(6):1810-1814.
14. Kissinger P, Secor WE, Leichter JS, Clark RA, Schmidt N, Curtin E et al. Early repeated infections with *Trichomonas vaginalis* among HIV-positive and HIV-negative women. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):994-999.

- 
15. Ngobese B, Singh Ravesh, Swe-Han KS, Tinarwo P, Mabaso N, Abbai NS. Detection of metronidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* using uncultured vaginal swabs. *Parasitol Res.* 2022;121(8):2421-2432.
16. Snipes LJ, Gamard PM, Narcisi EM, Beard CB, Lehmann T, Secor WE. Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. *J Clin Microbiol.* 2000;38(8):3004-3009.
17. Ozcelik S, Ozpinar N, Karakus S, Akyildiz F, Karakaya O. Metronidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* determined by molecular and conventional methods. *Trop Biomed.* 2018;35(1):188-194.
18. Meri T, Jokiranta TS, Suhonen L, Meri S. Resistance of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole: report of the first three cases from Finland and optimization of in vitro susceptibility testing under various oxygen concentrations. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):763-767.
19. Abdel-Magied AA, El-Kholya ESI, El-Khair SMA, Abdelmegeed ES, Hamoudaa MM, Mohamed SA et al. The genetic diversity of metronidazole susceptibility in *Trichomonas vaginalis* clinical isolates in an Egyptian population. *Parasitol Res.* 2017;116(11):3125-3130.
20. Mtshali A, Ngcapu S, Govender K, Sturm AW, Moodley P, Joubert BC. In Vitro Effect of 5-Nitroimidazole drugs against *Trichomonas vaginalis* clinical isolates. *Microbiol Spectr.* 2022;10(4):e0091222.
21. Schwebke JR, Barrientes FJ. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* isolates with resistance to metronidazole and tinidazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4209-4210.
22. Mabaso N, Abbai N. Distribution of genotypes in relation to metronidazole susceptibility patterns in *Trichomonas vaginalis* isolated from South African pregnant women. *Parasitol Res.* 2021;120(6):2233-2241.
-

23. Ghosh AP, Aycock C, Schwebke JR. In Vitro study of the susceptibility of clinical isolates of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole and secnidazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(4):e02329-17.
24. Graves KJ, Ghosh AP, Schmidt N, Augostini P, Secor WE, Schwebke JR et al. *Trichomonas vaginalis* virus among women with trichomoniasis and associations with demographics, clinical outcomes, and metronidazole resistance. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2170-2176.
25. Kirkcaldy RD, Augostini P, Asbel LE, Bernstein KT, Kerani RP, Mettenbrink CJ et al. *Trichomonas vaginalis* antimicrobial drug resistance in 6 US cities, STD Surveillance Network, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(6):939-943.
26. Krashin JW, Koumans EH, Bradshaw-Sydnor AC, Braxton JR, Secor WE, Sawyer MK et al. *Trichomonas vaginalis* prevalence, incidence, risk factors and antibiotic-resistance in an adolescent population. *Sex Transm Dis*. 2010;37(7):440-444.
27. Schmid G, Narcisi E, Mosure D, Secor WE, Higgins J, Moreno H. Prevalence of metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis* in a gynecology clinic. *J Reprod Med*. 2001;46(6):545-549.
28. Matini M, Maghsood AH, Mohebbali M, Rabiee S, Fallah M, Rezaie S et al. In vitro susceptibility of Iranian isolates of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole. *Iran J Parasitol*. 2016;11(1):46-51.
29. Gómez-Barrio A, Nogal-Ruiz JJ, Montero-Pereira D, Rodríguez-Gallego E, Romero-Fernández E, Escario JA. Biological variability in clinical isolates of *Trichomonas vaginalis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002;97(6):893-896.
30. Salas A, Hamill MM, Tuddenham S. Nitroimidazole resistance in *Trichomonas vaginalis* infection: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med*. 2019;179(2):247-248.

- 
31. Augostini P, Bradley ELP, Raphael BH, Secor WE. In Vitro Testing of *Trichomonas vaginalis* drug susceptibility: evaluation of minimal lethal concentrations for metronidazole and tinidazole That Correspond with Treatment Failure. *Sex Transm Dis.* 2023;50(6):370-373.
32. Andrews JM. Determination of minimum inhibitory concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2001;48:5-16.
33. Kowalska-Krochmal B, Dudek-Wicher, R. The minimum inhibitory concentration of antibiotics: methods, interpretation, clinical relevance. *Pathogens.* 2021;10(165).
34. Paulish-Miller TE, Augostini P, Schuyler JA, Smith WL, Mordechai E, Adelson ME et al. *Trichomonas vaginalis* metronidazole resistance is associated with single nucleotide polymorphisms in the nitroreductase genes *ntr4Tv* and *ntr6Tv*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2938-2943.
35. Organização Mundial de Saúde (OMS). Diagnóstico laboratorial de doenças sexualmente transmissíveis, incluindo o vírus da imunodeficiência humana/Coordenação de Laboratório do Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais; 2014. Disponível em: <[https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico\\_laboratorial\\_doencas\\_sexualmente\\_transmissiveis.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diagnostico_laboratorial_doencas_sexualmente_transmissiveis.pdf)>.
- (36) Steffens NA, Petreceli RR, Vida RL, Corrêa GL, Zimmermann ES, Brucker N. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring for amikacin and gentamicin. *Saúde (Sta Maria).* 2023;49(2): e74576.