

Análise do perfil da resposta imunológica do microbioma vaginal ao uso do DIU no século XXI

Analysis of the profile of the immunological response of the vaginal microbiome to the use of the IUD in the 21st century

DOI:10.34119 /bjhrv4n4-297

Recebimento dos originais: 05/07/2021

Aceitação para publicação: 28/08/2021

Álvaro Matheus Claudino do Amor Divino

Discente de Medicina - Centro Universitário CESMAC
Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió – AL - Brasil
E-mail: alvaromatheus15@hotmail.com

Maria Carolina Cândido dos Santos

Discente de Medicina - Centro Universitário CESMAC
Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió – AL - Brasil
E-mail: lina_candido@hotmail.com

Lorena Peixoto Lopes

Médica Ginecologista - Mestra
Universidade Federal de Alagoas (UFAL) - Centro Universitário CESMAC
Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió – AL - Brasil
E-mail: lorennapeixotolopes@gmail.com

Cristiane Monteiro da Cruz

Doutora pela Universidade da Califórnia.
Centro Universitário CESMAC
Rua Cônego Machado, 984 - Farol, Maceió – AL - Brasil
E-mail: cristhy@gmail.com

RESUMO

O dispositivo intrauterino (DIU) é o método contraceptivo reversível mais usado no mundo. Quando inserido, o dispositivo pode acarretar mudanças no microbioma que podem alterar a resposta imune local. Estudar o funcionamento da resposta imunológica da microbiota vaginal frente ao uso do DIU para o entendimento do seu uso racional na saúde das mulheres em idade reprodutiva no mundo. Trata-se de uma revisão bibliográfica de 2000 a 2021, nas línguas Portuguesa e Inglesa, com base nos artigos encontrados via PubMed, Scielo e LILACS. Utilizou-se as estratégias de busca: “intrauterine device AND microbiome”, “intrauterine device AND immune response”. Ademais, foi utilizado o filtro de artigos dos últimos 21 anos. Os critérios de inclusão foram o ano de publicação, a leitura dos títulos e dos resumos mais pertinentes ao assunto. Foram encontrados 99 artigos e após o uso do filtro, restaram 38. Por fim, pela seleção manual, foram selecionados 14 artigos. De forma geral, o uso do DIU altera o microbioma e, por conseguinte, a resposta imune no ambiente vaginal, apresentando-se ainda como um desafio para a saúde da mulher em idade reprodutiva, ressaltando a necessidade de mais pesquisas e estudos convergentes nessa área.

Palavras-chaves: Dispositivo intrauterino, Resposta imune, Microbioma.

ABSTRACT

The intrauterine device (IUD) is the most widely used reversible contraceptive method in the world. When inserted, the device may cause changes in the microbiome that can alter the local immune response. To study how the immune response of the vaginal microbiota functions when using an IUD in order to understand its rational use in the health of women of reproductive age around the world. This is a bibliographic review based on studies published from 2000 to 2021, in Portuguese and English, based on articles found in PubMed, Scielo and LILACS. The search strategies used were: "intrauterine device AND microbiome", "intrauterine device AND immune response". Besides, it was used a filter to select studies from the last 21 years. The inclusion criteria were the year of publication, reading the titles and abstracts most relevant to the subject. 99 articles were found, and after the applied filter, 38 remained. Finally, by manual selection, 14 articles were selected. In general, the use of IUDs alters the microbiome and, consequently, the immune response in the vaginal environment, presenting itself as a challenge for the health of women of reproductive age, which highlights the need for further research in this area.

Key-words: Intrauterine device, Immune Response, Microbiome.

1 INTRODUÇÃO

O número absoluto referente à incidência de gravidez não planejada apresenta elevado valor no Brasil (SORGI; CALLEGARI; CARBOL, 2019). Os dados da última Pesquisa Nacional de Demografia em Saúde (PNDS), realizada em 2006, no Brasil, confirmam que do total de nascimentos ocorridos nos últimos anos, apenas 54% foram considerados planejados (EVANGELISTA et al., 2015). Diante dessa realidade vivida pela população brasileira, é inquestionável a relação entre o número de gravidezes não planejadas e os desfechos desfavoráveis de uma gestação, o que salienta a importância do controle da natalidade.

Nesse contexto, tem-se o dispositivo intrauterino (DIU), que aparece como o método contraceptivo reversível mais usado no mundo, apesar da subutilização em países como o Brasil (BORGES et al., 2020). Esse anticoncepcional apresenta-se de duas formas, a hormonal e a de cobre, que apresentam a ação de evitar o acontecimento da fecundação. No entanto, o DIU hormonal libera levonorgestrel (hormônio de progesterona sintético) que atua transformando o endométrio e dificulta a fecundação ou implantação, já o de cobre funciona pela liberação desse metal, que age como espermicida (CORTESSIS et al., 2017). Quando inserido na cavidade uterina, o DIU exerce alterações que vão desde as bioquímicas até as morfológicas, o que produz efeitos inflamatórios e citotóxicos, que garantem a ação espermicida e evitam, portanto, a

concepção (FONSECA et al., 2020). Entretanto, faz-se evidente que essas ações podem acarretar mudanças do microbioma onde houve a inserção.

A microbiota simbiótica vaginal humana participa de uma relação mutualística dinâmica com o hospedeiro e desempenha um papel imunológico na modulação do risco de adquirir e transmitir infecções sexualmente transmissíveis (IST) por manter em partes um pH baixo e servir como uma barreira física para a colonização. (EDWARDS et al., 2019) (HASHWAY et al., 2014). Os principais motivos responsáveis pelas disbioses - mudanças do estado fisiológico do microbioma vaginal- ao longo da vida de uma mulher são, na grande maioria das vezes, moldados por períodos de transição, tais como puberdade, menopausa e gravidez, enquanto as flutuações diárias na composição microbiana são resultadas de atividades da vida diária e de comportamentos, como o uso constante de antibióticos, modulações hormonais e adoção de métodos contraceptivos (SMITH; RAVEL, 2017).

Assim, o desequilíbrio -disbiose- desse ecossistema pode ser resultado da inserção de um corpo estranho, como o DIU, que pode levar a uma elevação do glicogênio local, o que impulsiona uma possível inflamação do trato reprodutivo (WANG et al., 2016). Esses processos inflamatórios podem favorecer ao aparecimento de processos infecciosos causados por agentes microbiológicos, frutos da alteração do microbioma vaginal simbiótico, sendo os mais comuns a Vaginose bacteriana (VB) pela *Gardnerella vaginalis* e a Candidíase pela *Candida* sp (SANTANA et al., 2021)

Desta forma, o presente artigo visa compreender essa interação entre o uso do dispositivo intrauterino(DIU) e a resposta imune do microbioma, haja vista que uma resposta bem ajustada é a chave para manter a saúde não só sexual, como reprodutiva das mulheres.

2 METODOLOGIA

O trabalho em questão faz uma análise do perfil da resposta imunológica do microbioma vaginal ao uso do dispositivo intrauterino no século XXI. Trata-se, pois, de uma revisão integrativa da literatura, em que, precisa-se de uma publicação ampla, que utiliza dados publicados e permite ao autor aprofundar sobre problemáticas já conhecidas e explorar novas áreas do tema escolhido (MARCONI; LAKATOS, 2003). Para a constituição da pesquisa bibliográfica foram utilizados artigos científicos em todos idiomas mediante pesquisa eletrônica indexados em bases de dados como o Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe

em Ciências da Saúde (Lilacs) e National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED). Para a coleta, recorreu-se ao uso de descritores pertencentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para selecionar os artigos, tais quais “Intrauterine Device”; “Immune Response”; e “Microbiome” somados ao operador booleano “AND”. Os critérios de inclusão utilizados para escolha dos estudos foram: ano de publicação (todos deviam estar dentro do século 21), título e resumo associando o tema a humanos. Os autores revisaram independentemente cada resumo e, quando necessário, todo o artigo em si, para identificar estudos que relataram: (1) alterações do microbioma devido ao uso de DIU; e (2) modificações da resposta imune pelo uso do dispositivo. O critério de exclusão envolvido foram os materiais científicos que não relacionavam o DIU em humanos e que não citavam no resumo a relação do dispositivo intrauterino e suas alterações no microbioma ou resposta imune. O período em que ocorreu todo o levantamento bibliográfico para a realização da revisão de literatura, ficou compreendido entre os meses de maio a julho do ano corrente. Os saldos deste estudo foram organizados em tabelas e estão dispostos nos resultados deste trabalho.

3 RESULTADOS

A presente revisão de literatura contemplou 37 artigos, sendo que 35 (94,5%) foram procedentes da base de dados National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED), 1 (2,70%) da base de dados Scientific Electronic Library Online (SCIELO) e 1 (2,70%) da base Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS), dos quais 14 preencheram os critérios de elegibilidade do estudo. Dessa forma, 6 foram analisados e dispostos na tabela 1 sob a óptica da temática envolvendo o microbioma e a inserção do DIU e 8 foram analisados sob a vertente da resposta imune e a inserção do DIU, conforme a tabela 2. Foi possível identificar que predominaram estudos transversais e de coorte, os quais pretendiam uma maior compreensão frente ao uso do dispositivo intrauterino e a resposta imunológica do microbioma vaginal, publicados em diferentes periódicos. Através da análise profunda dos artigos, pôde-se obter os principais resultados encontrados por cada estudo. Por fim, com o intuito de sistematizar a comparação, ambas as tabelas constam o ano das publicações, os autores responsáveis, o tipo de estudo, o principal objetivo e as conclusões para que os achados fossem comparados frente à literatura.

Tabela 1 - Descrição dos artigos utilizados apontados por ano, autores, tipo de estudo, principal objetivo e as

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETVO DO ESTUDO	AMOSTRA	PRINCIPAIS ACHADOS
Achilles et al., (2018)	Estudo de coorte longitudinal paralelo	Comprovar que as mulheres que iniciaram o uso de dispositivo intrauterino de cobre teriam aumentado a vaginose bacteriana e os micróbios associados à vaginose bacteriana com o uso em comparação com mulheres que iniciaram e utilizaram métodos anticoncepcionais hormonais.	451 mulheres	O uso de dispositivo intrauterino de cobre pode aumentar a colonização por microbiota associada à vaginose bacteriana, resultando em aumento da prevalência de vaginose bacteriana. .
Junior et al., (2020)	Estudo transversal	Avaliar a influência do DIU de cobre e do DIU-LNG nos resultados da citologia em meio líquido (atipia celular, alterações reativas e microbiologia).	16.344 mulheres	O DIU de cobre está associado a bactérias vaginose e com presença de Actinomyces. Enquanto o DIU-LNG é associado a infiltrado inflamatório sem patógeno específico, citólise e candidíase. Esses descobertas tornam-se mais uniformes frequente após o uso prolongado dos dispositivos.
Donders et al., (2018)	Estudo prospectivo	Investigar a influência do sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel (DIU-LNG) na microflora vaginal	252 mulheres	O uso de curto prazo de DIU -LNG diminui temporariamente a dominância lactobacilar e aumenta o grau lactobacilar, vaginite aeróbica e vaginose bacteriana, mas após 1 a 5 anos essas características retornam aos níveis pré-inserção, reduzindo o risco de complicações aos níveis basais. A colonização por Candida , por outro lado, é duas vezes maior após 1 a 5 anos de uso de DIU-LNG, tornando-o menos indicado para uso em longo prazo em pacientes com ou em risco de candidose vulvovaginal recorrente.
Kancheva Landolt et al., (2018)	Estudo transversal	Relatar o resultado de um estudo, avaliando a prevalência de vaginose bacteriana e flora vaginal intermédia em mulheres tailandesas soropositivas em idade reprodutiva usando DIU-Cu durante pelo	137 mulheres	O estudo encontrou uma elevada prevalência de vaginose bacteriana em mulheres tailandesas, que não se relacionava nem com o estado de HIV, nem ao uso de DIU-Cu . Assim, o DIU-Cu poderia ser uma boa escolha contraceptiva para mulheres seropositivas.

		menos três meses, e comparando-a com três grupos de controle		
Jacobson et al., (2014)	Ensaio Clínico	Investigar as mudanças na ecologia bacteriana do trato genital feminino associadas ao uso do sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG).	406 amostras de 11 mulheres	O microbioma vaginal muda muito pouco em resposta à colocação de DIU-LNG. Mais estudos são necessários para colocar esse achado em contexto com os resultados clínicos.
Bassis et al., (2017)	Não relatado	Determinar se a contracepção intrauterina alterava a microbiota vaginal e comparar os efeitos de um dispositivo intrauterino de cobre (DIU-Cu) e um sistema intrauterino de levonorgestrel (DIU-LNG) na microbiota vaginal.	145 mulheres	Alterações na comunidade associadas ao uso de contracepção intrauterina (DIU-Cu ou DIU-LNG) não foram detectadas ao longo de 12 meses.
Giraldo et al., (2019)	Não relatado	Avaliar as alterações do ambiente endocervical e vaginal em mulheres que usam um sistema intrauterino de liberação de levonorgestrel (DIU-LNG).	60 mulheres	O uso de DIU-LNG por curto prazo não aumentou a candidíase vulvovaginal ou a vaginose bacteriana e levou à diminuição do corrimento vaginal. No entanto, esse dispositivo promoveu alterações reacionais no ambiente vaginal e endocervical, sem modificação no tamanho da ectopia cervical.
Donders et al (2016)	Estudo de coorte	Verificar a influência da escolha do anticoncepcional na microflora bacteriana e fúngica vaginal	248 mulheres	Mulheres que usam contracepção oral combinada (COC) e DIU-LNG de longo prazo tinham a mesma composição bacteriana da microflora vaginal que não usuárias de contraceptivos, mesmo quando as infecções eram combinadas. Tanto as usuárias de dispositivos intrauterinos hormonais quanto não hormonais tiveram uma tendência maior a ter mais colonização vaginal por Candida

Tabela 2: Descrição dos artigos utilizados apontados por ano, autores, tipo de estudo, principal objetivo e as conclusões relacionados à resposta imune e ao uso do DIU.

REFERÊNCIA	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVO DO ESTUDO	AMOSTRA	PRINCIPAIS ACHADOS
Cavrois et al., (2019)	Estudo transversal	Estudar o efeito dos anticoncepcionais na suscetibilidade ao HIV-1 de células imunes do colo do útero, endométrio e sangue periférico, comparando a suscetibilidade à fusão em quatro grupos: usuárias de dispositivo intrauterino de cobre (DIU), anticoncepcional oral contendo levonorgestrel, DIU contendo levonorgestrel e controles não expostos	58 mulheres	o uso de anticoncepcionais orais combinados contendo LNG, DIU-LNGs e o DIU de cobre não foram associados ao aumento da suscetibilidade à fusão de HIV-1 de células imunes do endométrio, colo do útero ou sangue periférico.
Carracosa et al., (2017)	Não relatado	Analisar o efeito do cobre na apoptose e necrose por citometria de fluxo, visualizar a rede de microtúbulos apoptóticos durante a apoptose por imunofluorescência e, finalmente, determinar o perfil de expressão gênica de um painel de 192 genes relacionados à receptividade endometrial e sistema imunológico por PCR transcrição reversa quantitativa (RT-qPCR)	5 amostras endometriais	Os resultados indicam que o cobre não aumenta o nível de apoptose induzido pelo tratamento de decidualização.
Castellsagué et al., (2011)	Meta- análise	Avaliar se o uso de DIU afeta a infecção do papilomavírus humano (HPV) cervical e o risco de desenvolver câncer cervical.	Dados individuais de 2 grandes estudos	Uso de DIU pode atuar como um cofator protetor na carcinogênese cervical.
Stensen et al., (2015)	Estudo de coorte	Identificar os fatores associados à persistência específica do tipo de infecções por HR HPV	7.778 Mulheres	O número de gestações ou nascimentos ou o uso de dispositivo intrauterino hormonal, terapia hormonal ou anti-inflamatórios não esteroides não foi associado ao risco de persistência do HPV de alto risco
Introini et al., (2014)	Estudo transversal	Investigar o efeito de diferentes anticoncepcionais hormonais na produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs) em diferentes compartimentos da mucosa genital feminina (FGM), secreções e tecidos.	46 Mulheres	Mulheres usando COC tiveram níveis de mRNA significativamente mais baixos de BD-2 e trappin-2 no tecido ectocervical do que as usuárias de DIU-LNG. Os dois grupos não mostraram diferenças na concentração de CVS, bem como padrões de expressão in situ semelhantes no tecido ectocervical, de todos os cinco AMPs
Cramer et al., (2005)	Estudo de caso-controle	Determinar a presença e as quantidades relativas de anticorpos específicos para MUC1 em mulheres da população em geral que serviram como controles em um estudo de câncer de ovário.	705 mulheres	A expressão endometrial de MUC1 pode ser afetada pelo uso de DIU e o uso de DIU aumentou a probabilidade de anticorpos na faixa “baixa” e diminuiu significativamente o risco de câncer de ovário.

4 DISCUSSÃO

Ao focar nas possíveis alterações da microbiota, conforme a tabela 1, o estudo de coorte longitudinal paralelo conduzido por Achilles et al., (2018), mostrou que o uso de anticoncepcionais hormonais, sobretudo, os de estrogênio, em sua maioria não alterou a microbiota vaginal, haja vista que seu acúmulo aumenta os níveis de glicogênio no epitélio vaginal, o qual influencia positivamente a colonização por lactobacilos. Assim, é razoável supor que os métodos sintéticos contendo estrogênio podem conferir proteção contra as vaginose bacterianas. No entanto, ocorreu um aumento da colonização de gram negativas, como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae*, que estão associadas à vaginose bacteriana devido ao uso de dispositivo intrauterino de cobre. Em consonância, Junior et al., (2020), pontuou em seu estudo transversal que o DIU de cobre está associado a vaginose bacteriana, mau cheiro e presença de *Actinomyces*, enquanto o DIU de levonorgestrel (DIU-LNG) está correlacionado com um aumento da morte celular, prurido e candidíase, ambos os dispositivos em um período de 2 anos de uso. Além disso, o autor pontua a importância de estudar a duração do uso, pois é um aspecto crucial quando se pretende entender sua influência em um determinado sistema, uma vez que ambos são corpos estranhos e provavelmente interferem com o meio cervical e vaginal, alterando a microbiota.

Não obstante, Donders et al., (2018), num estudo prospectivo, caracterizou que o uso de curto prazo do DIU-LNG leva a diminuição da *Candida sp* e ao aumento dos sinais de alerta de uma microbiota vaginal desgastada devido à diminuição da dominância lactobacilar, o que pode acarretar em vaginose bacteriana, vaginite aeróbica e ser uma importante condição para obtenção de infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), além de gerar impacto na evolução de lesões cervicais induzidas pelo vírus do papiloma humano (HPV). Porém, ressalta-se que apenas nos primeiros meses isso se torna notório, pois é o período em que o sangramento leve a moderado é altamente prevalente por causa da inserção do dispositivo, indicando que o microbioma tem menos chance de se recuperar totalmente. Assim, com o passar do tempo, entre 1 ano e 5 anos após a inserção, a microbiota sofre uma reconstituição ao nível pré-inserção e reduz as complicações patológicas para os níveis basais. Assim, é válido ressaltar que o uso desse dispositivo, por um longo período, é pouco indicado em pacientes com candidíase vulvovaginal recorrente, caracterizada pelo aparecimento de pelo menos 4 episódios no período de um ano (DE ARAUJO; LOPES; DA CRUZ, 2020) devido aos riscos envolvidos com a recuperação do microbioma.

Kancheva Landolt et al., (2018) observaram no estudo transversal que mulheres soropositivas em idade reprodutiva que fazem o uso do DIU de cobre e a prevalência de vaginose bacteriana, que é associada ao aumento da susceptibilidade a infecções sexualmente transmissíveis, como o HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). Nesse contexto, com a inserção do dispositivo, o equilíbrio das bactérias na vagina é perturbado e ocorre a redução de espécies de *Lactobacillus* e, de forma oposta, o crescimento demasiado de bactérias, tais como *Gardnerella vaginalis* e *Atopobium vaginae* igualmente pontuado por Achilles et al., (2018). Porém, o presente trabalho associou, também, a maior prevalência dessa disbiose com o índice de massa corporal (IMC) mais baixo, que pode ser explicado por imunidade e degradação de IgA e IgM ou, mais recentemente, com níveis mais baixos de glicogênio com IMC mais baixo. Portanto, o uso de DIU de cobre não estava associado a uma maior prevalência de vaginose bacteriana em caso de infecção pelo HIV, tornando-o como uma opção contraceptiva, embora ressalte a necessidade de mais estudos nesse tema.

Giraldo et al., (2019), mostrou que a inserção do DIU-LNG apesar de promover inúmeros benefícios, tais como a diminuição da perda sanguínea excessiva na menstruação, sintomas de endometriose e hiperplasia endometrial, influencia o microambiente vaginal, pois o epitélio cervicovaginal é influenciado pela ação hormonal e esse dispositivo atua pela liberação de progesterona. Além disso, a existência de um corpo estranho na cavidade uterina gera preocupações independente do tempo de permanência, tendo em vista que pode gerar patologias inflamatórias na pelve, infecções ascendentes e perfuração uterina. O uso do DIU-LNG em curto prazo não aumentou a candidíase vulvovaginal ou a vaginose bacteriana, levou à diminuição do conteúdo vaginal. O estudo sugere que o possível mecanismo responsável por esse efeito é a inibição do fator de crescimento tipo insulina (IGF), que estimula a proliferação e diferenciação das células que contêm receptores de membrana IGF, tais como as células epiteliais, o que estaria relacionado com a diminuição da ectopia endocervical. Ainda, a maior frequência de citólise após a inserção do DIU-LNG pode ser explicada pelos efeitos anti-estrogênicos, levando à predominância de células intermediárias em vez de células superficiais. As células intermediárias são ricas em glicogênio e, portanto, mais susceptíveis à citólise por lactobacilos, uma vez que o glicogênio é um fator importante no crescimento de *Lactobacillus*.

De forma contrária, Jacobson et al., (2014), Bassis et al., (2017) e Donders et al., (2016), se unem ao relatarem que não ocorreu nenhuma alteração clinicamente

significativa do microbioma vaginal em resposta ao uso do dispositivo intrauterino em longo prazo, pois a composição da microbiota acabava se igualando as não usuárias do dispositivo. Mais estudos são necessários para colocar esses achados em contexto com os resultados clínicos.

Por outro lado, de forma a correlacionar tais aspectos com a resposta imune, como consta na tabela 2, percebe-se no estudo de Cavrois et al., (2019), que é mínimo o conhecimento atual sobre o impacto do uso do DIU na imunidade da mucosa do trato reprodutivo feminino, principalmente associando com o HIV. Complementar a isso, foi observado que mulheres que fazem o uso do DIU-LNG apresentam maiores proporções de células TCD4+, as quais expressam ambos os CXCR4 e CCR5 (principais co-receptores do HIV-1), de acordo com as amostras colhidas do endométrio e endocérvice. Há, também, nas usuárias desse dispositivo o aumento de Células TCD4+ ativadas (CD4 + CD38 + HLA-DR + células). Ademais, o presente estudo não associa o uso do DIU-LNG ao aumento da suscetibilidade à fusão de HIV-1 de células imunes do endométrio, colo do útero ou sangue periférico.

Carracosa et al., (2017), aparece para complementar os aspectos imunes ao trazer o DIU de cobre e seus possíveis efeitos. Dessa forma, a inserção do dispositivo no útero induz a ativação de uma resposta do sistema imunológico, por ser considerado algo estranho, o que aumenta a produção de células mononucleares, neutrófilos e células plasmáticas. Como uma cascata, esses efeitos geram aumento nos níveis de prostaglandinas que, como consequência, diminui os níveis de contrações musculares uterinas e aumenta a dilatação vascular e, assim, aumenta tanto o volume quanto a duração do sangramento. Quando o DIU é usado por um longo período de tempo, o padrão de distribuição do integrinas produz alterações no endométrio, diminuindo a sua receptividade e reduzindo as possibilidades de gravidez. Logo, o cobre tem efeitos genotóxicos (danifica informações genéticas no interior da célula) e citotóxicos (propriedade nociva) diminuindo a integridade da membrana que poderia levar à apoptose - são necessários mais dados para comprovar seus efeitos reais e a longo prazo.

Embora as diversas possíveis alterações causadas pelo uso do dispositivo intrauterino, Castellsagué et al., (2011), em seu estudo epidemiológico com aproximadamente 20 mil mulheres, aponta que o uso do DIU pode transformar a possibilidade de progresso do HPV para câncer cervical, atuando como um cofator protetor na carcinogênese cervical por meio da indução de uma resposta inflamatória no endométrio, canal endocervical e colo uterino. Porém, é válido citar que o argumento se

torna controverso ao passo que as usuárias do dispositivo tendem a ter um rastreamento cervical mais intenso em comparação com as não usuárias. Já o trabalho de Stensen et al., (2015), não associa o risco da persistência do Papilomavírus Humano (HPV) ao uso de dispositivo intrauterino hormonal.

Introini et al., (2014), por sua vez, comparou mulheres usando anticoncepcionais orais combinados e usuárias de DIU-LNG e os dois grupos não mostraram diferenças na concentração de secreções cervicovaginais, bem como padrões de expressão *in situ* semelhantes no tecido ectocervical, de todos os cinco peptídeos antimicrobianos (AMPs) em diferentes compartimentos da mucosa genital feminina (FGM).

Finalmente, Cramer et al., (2005), realizou o primeiro estudo que obteve uma associação entre câncer de ovário e uso de DIU, à medida que a expressão endometrial de mucina epitelial (MUC1), que é um antígeno associado a tumor e candidato para vacinas contra o câncer, também pode ser afetada pelo uso de DIU. Nesse viés, biópsias foram estudadas e mostraram uma inflamação crônica de baixo grau com coloração de mucina aumentada. Logo, o estudo constatou que o uso de DIU aumentou a probabilidade desses anticorpos e isso diminui de forma significativa o risco de câncer de ovário.

Por tudo isso, através da análise dos resultados, é perceptível que, de forma geral, o uso do DIU altera o microbioma e, por conseguinte, a resposta imune no ambiente vaginal, apresentando-se ainda como um desafio para a saúde da mulher em idade reprodutiva, ressaltando a necessidade de mais pesquisas e estudos convergentes nessa área. Diante dessa possível causalidade entre o uso do DIU e seus impactos na microbiota vaginal, alguns estudos ao longo dos anos encarregaram-se de verificar essa associação e a nossa presente revisão serve para sistematizar o que existe na literatura, a fim de corroborar com possíveis novos trabalhos e a busca de melhores maneiras para ajudar mulheres em diversos lugares do mundo, pois é sabido a notoriedade que o dispositivo intrauterino possui na contracepção de mulheres em idade reprodutiva em todo o planeta.

REFERÊNCIAS

ACHILLES, S. L. et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 218, n. 6, p. 622. e1-622. e10, 2018.

BASSIS, C. M. et al. Effects of intrauterine contraception on the vaginal microbiota. *Contraception*, v. 96, n. 3, p. 189-195, 2017.

BORGES, A. L. V. et al. Conhecimento e interesse em usar o dispositivo intrauterino entre mulheres usuárias de unidades de saúde. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 28, 2020

CARRASCOSA, J. P. et al. The effect of copper on endometrial receptivity and induction of apoptosis on decidualized human endometrial stromal cells. *Reproductive Sciences*, v. 25, n. 7, p. 985-999, 2018.

CASTELLSAGUÉ, X. et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *The lancet oncology*, v. 12, n. 11, p. 1023-1031, 2011.

CAVROIS, M. et al. Effects of the levonorgestrel-containing intrauterine device, copper intrauterine device, and levonorgestrel-containing oral contraceptive on susceptibility of immune cells from cervix, endometrium and blood to HIV-1 fusion measured ex vivo. *PLoS one*, v. 14, n. 8, p. e0221181, 2019.

CORTESSIS, V. K. et al. Intrauterine device use and cervical cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, v. 130, n. 6, p. 1226-1236, 2017.

CRAMER, D. W. et al. Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, v. 14, n. 5, p. 1125-1131, 2005. <https://cebp.aacrjournals.org/content/14/5/1125.long>

DE ARAUJO, I. M.; LOPES, L. P.; DA CRUZ, C. M. Caracterização sistemática da resposta imune à infecção por *Candida*/Systematic characterization of immune response to *Candida* infection. *Brazilian Applied Science Review*, v. 4, n. 2, p. 729-743, 2020.

DONDERS, G. G. G. et al. Short-and long-term influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) on vaginal microbiota and *Candida*. *Journal of medical microbiology*, v. 67, n. 3, p. 308-313, 2018.

DONDERS, G. et al. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 36, n. 1, p. 43-48, 2017.

EDWARDS, V. L. et al. The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates *Chlamydia trachomatis* infection. *MBio*, v. 10, n. 4, 2019.

EVANGELISTA, C. B. et al. Gravidez não planejada e fatores associados à participação em programa de planejamento familiar. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online*. v. 7, n. 2, p. 2464-2474, 2015.

FONSECA, L. O. R. et al. Incidência de vaginose bacteriana em usuárias de DIU de cobre—Revisão de Literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 11725-11736, 2020.

GIRALDO, P. C. et al. Reactional changes in short-term levonorgestrel-releasing intrauterine system (Ing-ius) use. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 65, p. 857-863, 2019.

HASHWAY, S. A. et al. Impact of a hormone-releasing intrauterine system on the vaginal microbiome: a prospective baboon model. *Journal of medical primatology*, v. 43, n. 2, p. 89-99, 2014.

INTROINI, A. et al. Expression profiles of antimicrobial peptides in the genital tract of women using progesterone intrauterine devices versus combined oral contraceptives. *American journal of reproductive immunology*, v. 72, n. 5, p. 475-484, 2014.

JACOBSON, J. C. et al. Vaginal microbiome changes with levonorgestrel intrauterine system placement. *Contraception*, v. 90, n. 2, p. 130-135, 2014.

JUNIOR, J. E. et al. Liquid-based cervical cytology and microbiological analyses in women using cooper intrauterine device and levonorgestrel-releasing intrauterine system. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 255, p. 20-24, 2020.

KANCHEVA LANDOLT, N. et al. Use of copper intrauterine device is not associated with higher bacterial vaginosis prevalence in Thai HIV-positive women. *AIDS care*, v. 30, n. 11, p. 1351-1355, 2018.

MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. *Fundamentos de metodologia científica*. 5. ed.-São Paulo: Atlas, 2003.

SANTANA, J. R. et al. Prevalência de *Gardnerella vaginalis* em mulheres atendidas em uma Unidade Básica de Saúde no município de Macapá- AP. *Pubsaúde*, [S.L.], v. 5, p. 1-6, 2021.

SMITH, S. B.; RAVEL, J. The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *The Journal of physiology*, v. 595, n. 2, p. 451-463, 2017.

SORGI, C. M.; CALLEGARI, F. V. R.; CARBOL, M. Conhecimentos, atitudes e práticas de universitárias em relação aos métodos contraceptivos reversíveis de longa duração (LARC). *Medicina (Ribeirão Preto)*, [S. l.], v. 52, n. 3, p. 213-222, 2019.

STENSEN, S. et al. Factors associated with type-specific persistence of high-risk human papillomavirus infection: A population-based study. *International journal of cancer*, v. 138, n. 2, p. 361-368, 2016.

WANG, L. et al. The effect of contraceptive methods on reproductive tract infections risk: a cross-sectional study having a sample of 52,481 women. *Archives of gynecology and obstetrics*, v. 294, n. 6, p. 1249-1256, 2016.