



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em  
Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações  
para a Utilização de Dispositivo intra-uterino  
hormonal (endoceptivo) como método  
anticoncepcional**

**Porto Alegre, Setembro de 2009**

## **Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências**

### Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado ([mvargasfurtadol@gmail.com](mailto:mvargasfurtadol@gmail.com)),  
Dr. Fernando H.Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

### Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde  
Dra. Carisi Anne Polanczyk

### Médico Consultor Especialista

Dra. Jaqueline Neves Lubianca

### Coordenador

Dr. Alexandre Pagnoncelli ([pagnon@terra.com.br](mailto:pagnon@terra.com.br) )

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Agosto-09**

Reunião do Colégio de Auditores: escolha do tópico para avaliação e perguntas a serem respondidas.

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

Análise dos trabalhos encontrados e elaboração do plano inicial de trabalho.

Reunião da Câmara Técnica de Medicina Baseada em Evidências para análise da literatura e criação da versão inicial da avaliação.

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

### **Setembro-09**

Reunião da Câmara Técnica com Médico Especialista e Auditor para apresentação dos resultados e discussão.

Revisão do formato final da avaliação: Câmara Técnica, Médico Especialista e Auditor.

Encaminhamento da versão inicial das Recomendações para os Médicos Auditores e Cooperados.

### **Outubro-09**

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

Encaminhamento e disponibilização da versão final para os Médicos Auditores e Médicos Cooperados.

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

1. Busca de avaliações e recomendações referentes à utilização de dispositivo intra-uterino hormonal como método anticoncepcional, elaboradas por entidades internacionais reconhecidas em avaliação de tecnologias em saúde:
  - National Institute for Clinical Excellence (NICE)
  - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
  - National Guideline Clearinghouse (NGC)
2. Busca de revisões sistemáticas e metanálises (PUBMED, Cochrane e Sumsearch).
3. Busca de ensaios clínicos randomizados que não estejam contemplados nas avaliações ou metanálises identificadas anteriormente (PUBMED e Cochrane). Havendo metanálises e ensaios clínicos, apenas estes serão contemplados.
4. Na ausência de ensaios clínicos randomizados, busca e avaliação da melhor evidência disponível: estudos não-randomizados ou não-controlados (PUBMED).
5. Identificação e avaliação de protocolos já realizados por comissões nacionais e dentro das UNIMEDs de cada cidade ou região.

Foram considerados os estudos metodologicamente mais adequados a cada situação. Estudos pequenos já contemplados em revisões sistemáticas ou metanálises não foram posteriormente citados separadamente, a menos que justificado.

Descreve-se sumariamente a situação clínica e a questão a ser respondida, discutem-se os principais achados dos estudos mais relevantes e com base nestes achados seguem-se as recomendações específicas.

Para cada recomendação, será descrito o nível de evidência que suporta a recomendação.

#### **Níveis de Evidência:**

- |   |  |
|---|--|
| A | Resultados derivados de múltiplos ensaios clínicos randomizados ou de metanálises ou revisões sistemáticas.  |
| B | Resultados derivados de um único ensaio clínico randomizado, pequenos ensaios clínicos de qualidade científica limitada, ou de estudos controlados não-randomizados. |
| C | Recomendações baseadas em séries de casos ou diretrizes baseadas na opinião de especialistas.  |

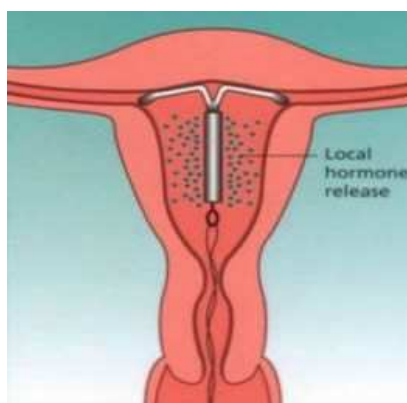
## 1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Os dispositivos intra-uterinos (DIU) são pequenos dispositivos inseridos pela cérvix e posicionados na cavidade uterina. Existem diversos tipos e modelos de DIU disponíveis no mercado. Os DIUs hormonais são dispositivos que possuem um reservatório contendo hormônio que é liberado de forma gradual na cavidade endometrial<sup>1,2</sup>.

O Progestasert foi o primeiro DIU hormonal fabricado. É composto de plástico, possuindo formato em T, com haste horizontal de 32mm e vertical de 36mm. A haste vertical contém 38mg de progesterona, liberando 65 µg de progesterona por dia quando inserida no útero. Possui ação por 12-18 meses<sup>1</sup>. Entretanto, não é disponível no Brasil. O DIU LNG-20 é um dispositivo de polietileno, também em forma de T, que possui um reservatório com hormônio esteróide – levonorgestrel, que libera 20µg da droga por dia, podendo ser utilizado por 5 anos. A colocação correta dentro do útero é necessária para que o hormônio seja liberado por todo o tecido endometrial, conforme demonstrado na Figura abaixo. Tanto o Progestasert quanto o LNG-20 possuem ação contraceptiva mediada pelo efeito progestogênico no endométrio, impedindo a implantação do embrião e reduzindo a penetração dos espermatozóides por alteração do muco cervical. Nos primeiros meses de uso é comum a ocorrência de ciclos anovulatórios. Após esse período, a maioria das mulheres retorna a ciclos normais, ovulatórios.<sup>1,2</sup>



(A)



(B)

**Figura:** A) DIU hormonal LNG-20 (Minera). B) Inserção correta dentro do útero, com liberação hormonal local.

## 2. CONDIÇÃO CLÍNICA

A prescrição de um método contraceptivo depende da história médica da paciente, incluindo história familiar, menstrual e sexual. A efetividade contraceptiva dos métodos de barreira e dos anticoncepcionais orais depende da aderência diária da paciente, ao contrário dos métodos reversíveis de longa ação, como os DIUs<sup>1,2</sup>.

## 3. TÉCNICA ATUAL E ALTERNATIVA

Os métodos contraceptivos podem ser divididos em duas categorias: hormonais e não hormonais. Os métodos reversíveis de longa ação são definidos como aqueles que necessitam de administração de uma vez ou menos por ciclo menstrual ou mês, neste grupo se enquadram os dispositivos intra-uterinos (DIU) que podem, ou não, conter hormônio - progesterona. A maioria dos estudos que avaliaram os novos métodos contraceptivos hormonais exclui pacientes com condições médicas sérias, existindo, portanto, evidências diretas limitadas sobre qual o melhor método para subgrupos específicos de pacientes. Entretanto, a maioria das mulheres que usam contraceptivos hormonais são jovens e não apresentam doenças crônicas, estando a

prescrição do método relacionada à experiência do médico e preferência da paciente<sup>1,2</sup>.

Os DIUs não hormonais exercem sua ação contraceptiva através da alteração da viabilidade do gameta e da inibição da implantação do embrião. Os DIUs não hormonais podem ser divididos em duas categorias: DIU > 250mm<sup>2</sup> (incluindo CuT380A e CuT380S) e DIU ≤ 250mm<sup>2</sup> (Incluindo Nova-T, Multiload, CuT200 e CuT220). Os DIUs não-hormonais de cobre possuem durabilidade média de 5 a 10 anos, sendo os dispositivos que contém mais de 380 mm<sup>2</sup> de cobre mais efetivos na contracepção quando comparados com os de menor quantidade, com taxa de gestação menor do que 20 em 1000 pacientes em 5 anos<sup>1,2</sup>.

A expulsão do DIU pode ocorrer em até 5% das mulheres, sendo mais comum nos primeiros 3 meses após inserção. Os eventos adversos mais comumente observados são sangramento menstrual excessivo, sangramento intermenstrual e dor. Uma complicação prevista durante a inserção do dispositivo é a perfuração uterina com taxas baixas de ocorrência (≤ 0,1%). Após a inserção do DIU é recomendada uma reavaliação após a primeira menstruação ou 3 a 6 semanas para excluir infecção ou expulsão. Após, não é necessário seguimento regular rotineiro para avaliação do dispositivo, a não ser que ocorra mudança do padrão de sangramento ou percepção, pela paciente, de alongamento dos fios<sup>1,2</sup>.

A comparação da efetividade dos DIUs não hormonais com hormonais é o objetivo desta recomendação e será discutida a seguir.

#### **4. RECOMENDAÇÃO QUANTO À UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRA-UTERINOS HORMONAIS COMO MÉTODO DE CONTRACEPÇÃO.**

##### **4.1 Objetivo**

Avaliar se há evidências que embasem a eficácia do dispositivo intra-uterino hormonal como método contraceptivo, quando comparado ao dispositivo intra-uterino sem medicação.

##### **4.2 Resultados**

###### **4.2.1 Avaliações em tecnologias em saúde e recomendações nacionais e internacionais**

- NICE (NHS – Inglaterra): avaliação publicada em outubro de 2005. Contracepção de longa ação reversível.
- CADTH (Canadá – Governo Federal): avaliação publicada em abril de 2001. Levonorgestrel – DIU hormonal (Minera).
- NGC (Dept of Health – Estados Unidos): avaliação publicada em maio de 2008. Contracepção intrauterina.

Avaliação NICE: apesar de evidências sugerirem que o DIU hormonal seja mais efetivo do que o DIU não hormonal (contendo 380 mm<sup>2</sup> de cobre), a diferença entre os métodos é muito pequena, possuindo significado clínico duvidoso. Não há evidências de efetividade suficientes para recomendar um método em relação ao outro. O uso de DIU com levonorgestrel deve ser considerado em mulheres que apresentam fluxo menstrual intenso, principalmente associado ao uso prévio de DIU não hormonal. Em análise econômica realizada, o anticoncepcional oral foi o método menos custo efetivo, sendo dominado por todos os outros métodos. O método anticoncepcional considerado mais custo efetivo em relação a todos os outros foi o implante hormonal. Em relação aos DIUs, o DIU hormonal foi considerado menos custo efetivo em relação ao DIU não hormonal, sendo dominado por este método. Entretanto, análise de

sensibilidade mostrou que a taxa de descontinuação é um direcionador importante do modelo, sendo que variações de 10% afetam significativamente a relação de custo efetividade<sup>3</sup>.

**Avaliação CADTH:** Concluem em sua avaliação, baseados nos dados da meta-análise do HTA (Health Technology Assessment – Inglaterra), que o DIU hormonal parece ser uma opção atrativa como método contraceptivo para um grupo selecionado de pacientes que procuram um método contraceptivo reversível de longa duração e que sofrem de fluxo menstrual intenso. Na época da publicação, o DIU Minera apresentava custo anual 2,5 vezes maior em relação ao DIU não hormonal Nova-T<sup>4</sup>.

**Avaliação da NCG:** recomendam que a mulher que procura um método contraceptivo deve ser alertada quanto à taxa de falha dos métodos em 5 anos: menor do que 2% para DIU CuT380A e CuT380S e menor do que 1% para DIU LNG (Grau de Recomendação C) e que o DIU CuT380S e o LNG são os métodos intra-uterinos mais efetivos disponíveis (Grau de Recomendação A)<sup>5</sup>.

#### 4.2.2 Resultados da busca da literatura: síntese dos estudos metodologicamente mais adequados.

<i>Revisões Sistemáticas / Meta-análises</i>			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DEFECOS	RESULTADOS
Rebeca, 2004 Revisão Cochrane <sup>2</sup>	Meta-análise N= 21 ECR possuíam critérios de inclusão População: mulheres em idade fértil (variação de 15-44 anos) Intervenção: DIU hormonal - LNG-20 vs DIU não hormonal - em duas categorias: DIU de cobre > 250 mm <sup>2</sup> (2 estudos) e DIU cobre ≤ 250 mm <sup>2</sup> (3 estudos); DIU hormonal – Progestasert vs DIU ≤ 250 mm <sup>2</sup> (2 estudos)	Taxa de gestação – ou falha do método contraceptivo; Taxa de gestação planejada após interrupção do método contraceptivo Taxa de eventos adversos	<u>DIU LNG-20 vs DIU &gt; 250mm<sup>2</sup></u> <b>Sem diferença na taxa de gestação</b> entre os métodos (dados não descritos) Sem diferença entre os grupos na taxa de gestação planejada após retirada do DIU (RR 1,05 IC 95% 0,83 – 1,33). Sem diferença entre os grupos na taxa de sangramento prolongado em 3 anos de seguimento (RR 0,1; IC 95% 0,01 – 2,06). Taxa de amenorréia maior no grupo de DIU hormonal após 3 anos de seguimento (RR 7,24 IC 95% 4,14 – 12,55). <u>DIU LNG-20 vs DIU ≤ 250mm<sup>2</sup></u> O LNG-20 é mais efetivo em prevenir gestação tanto intra-uterina quanto extra-uterina quando comparado ao DIU ≤ 250mm <sup>2</sup> (dados não descritos) Sem diferença entre os grupos na taxa de gestação planejada após retirada do DIU (RR 1,07 IC 95% 0,90 – 1,28). Sem diferença entre os grupos na taxa de eventos adversos hormonais após 5 anos de seguimento. <u>DIU Progestasert vs DIU ≤ 250 mm<sup>2</sup></u> Sem diferença entre os métodos na taxa de gestação (dados não descritos) Usuárias de Progestasert tiveram maior risco de apresentar sangramento intermenstrual (spotting), mas menor risco de desenvolver dismenorréia.
<b>Comentários:</b> a revisão sistemática incluiu também a comparação de DIU hormonal com outros tipos de métodos de anticoncepcionais. Entretanto, só foi descrito os resultados referentes à comparação com DIU não hormonal, por ser este o objetivo desta avaliação. Estudos incluídos: LNG-20 vs DIU > 250 mm <sup>2</sup> ( <b>Baveja 1989<sup>6</sup></b> ; <b>Sivin 1994<sup>7</sup></b> ); LNG-20 vs DIU ≤ 250 mm <sup>2</sup> ( <b>Andersson 1994<sup>8</sup></b> ; <b>Baveja 1989<sup>6</sup></b> ; <b>Luukkainen 1986<sup>9</sup></b> ); Progestasert vs DIU ≤ 250 mm <sup>2</sup> ( <b>Fylling 1979<sup>10</sup></b> ; <b>Larsen 1981<sup>11</sup></b> ). Data de revisão até 23/05/2004.			

ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
<p>French, 2000 Revisão HTA<sup>1</sup></p>	<p>Revisão Sistemática e Meta-análise N= 29 estudos possuíam critérios de inclusão – 19 ECR e 11 estudos de coorte População: mulheres em idade fértil (variação de 14-49 anos) Intervenção: DIU hormonal - LNG-20 vs DIU não hormonal - em duas categorias: DIU de cobre &gt; 250 mm<sup>2</sup> (2 estudos) e DIU cobre ≤ 250 mm<sup>2</sup> (3 estudos); DIU hormonal – Progestasert vs DIU ≤ 250 mm<sup>2</sup> (3 estudos); DIU hormonal LNG-20 vs LNG-30 - 30µg/dia (1 estudo)</p>	<p>Taxa de gestação – ou falha do método contraceptivo; Taxa de gestação planejada após interrupção do método contraceptivo Taxa de descontinuação do método Taxa de eventos adversos</p>	<p><u>DIU LNG-20 vs DIU &gt; 250mm<sup>2</sup></u> <b>Sem diferença na taxa de gestação:</b> Em 3 anos: RR=0,11 IC 95% 0,01-2,12 Em 5 anos: RR=0,66 IC95% 0,25-1,75 Sem diferença na taxa de gestação planejada depois da retirada do DIU (RR 1,05 IC 95% 0,83 – 1,33). <b>Sem diferença na taxa de descontinuação em 2 anos: RR=0,94 (0,85-1,03).</b> Dados de 5 anos são apresentados em apenas 1 estudo, sem haver diferença entre os métodos Sem diferença na taxa de sangramento prolongado em 3 anos (RR 0,1 IC 95% 0,01 – 2,06). Maior taxa de amenorréia no grupo de DIU hormonal em 3 anos (RR 7,24 IC 95% 4,14 – 12,55). <b>Pacientes em uso de LNG-20 apresentaram maior taxa de expulsão em 5 anos</b> (RR 1,53 IC95% 1,13-2,07) <u>DIU LNG-20 vs DIU ≤ 250mm<sup>2</sup></u> O LNG-20 foi mais efetivo em prevenir gestação tanto intra-uterina quanto extra-uterina: Em 3 anos: RR=0,07 IC 95% 0,02-0,19 Em 5 anos: RR=0,08 IC95% 0,04-0,18 Sem diferença na taxa de gestação planejada depois da retirada do DIU em 2 anos (RR 1,07 IC 95% 0,90 – 1,28). Maior taxa de descontinuação em 5 anos do LNG-20 (RR 1,16 IC95% 1,02-1,31) Sem diferença na taxa de eventos adversos hormonais após 5 anos de seguimento. Sem diferença na taxa de expulsão do dispositivo em 5 anos (RR 0,27 IC95% 0,06-1,13) <u>DIU Progestasert vs DIU ≤ 250 mm<sup>2</sup></u> Sem diferença entre os métodos na taxa de gestação (RR 1,83 IC95% 0,85-3,92) Sem diferença na taxa de continuação do método (RR 1,03 IC95% 0,82-1,29) Sem diferença na taxa de expulsão do dispositivo (RR 0,52 IC95% 0,03-8,73) <u>LNG-20 vs LNG-30</u> Sem diferença entre os métodos na taxa de gestações (RR 2,79 IC95% 0,11-68,47). Sem diferença na taxa de descontinuação dos métodos (RR 1,00 IC95% 0,71-1,42) Sem diferença na taxa de expulsão dos dispositivos em 5 anos (RR 0,37 IC95% 0,08-1,66)</p>
<p>Comentários: Estudos incluídos: LNG-20 vs DIU &gt; 250 mm<sup>2</sup> (Baveja 1989<sup>6</sup>; Sivin 1994<sup>7</sup>); LNG-20 vs DIU ≤ 250 mm<sup>2</sup> (Andersson 1994<sup>8</sup>; Baveja 1989<sup>6</sup>; Nilsson 1983<sup>12</sup>); Progestasert vs DIU ≤ 250 mm<sup>2</sup> (Fylling 1979<sup>10</sup>; Larsen 1981<sup>11</sup>; Reynoso 1982<sup>13</sup>); LNG-20 vs LNG-30 (Nilsson 1983<sup>12</sup>)</p>			

Ensaio Clínico Randomizado			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Shaamash, 2005 <sup>14</sup>	ECR N=320 População: mulheres durante pós-parto que estavam amamentando Intervenção: uso de contraceptivo LNG-20 – Minera (n=163) vs TCu380A (n=157); inseridos 6-8 semanas após o parto Seguimento: 1 ano	Taxa de gestação Taxa de descontinuação do método Desempenho da amamentação Crescimento e desenvolvimento do bebê	Nenhuma gestação ocorreu em ambos os grupos; Não houve diferença na taxa de descontinuação do método: LNG-20=89,3% vs TCu380A=90,9% (P=0,62); Sem diferença entre os grupos em todos os parâmetros da amamentação; Sem diferença entre os grupos em relação ao crescimento da criança e em vários testes de avaliação do desenvolvimento;
Pakarinem, 2003 <sup>15</sup>	ECR N=438 População: mulheres imediatamente após sofrerem aborto Intervenção: uso de contraceptivo LNG-20 – Minera (n=305) vs NovaT (n=133); inseridos em até 12 semanas após ocorrência do aborto Seguimento: 5 anos	Taxa de gestação Eventos adversos	Menor taxa de gestação no grupo LNG-20: LNG-20 =0,8% vs NovaT = 9,5% (P<0,0004) Não houve diferença estatística entre os grupos na ocorrência de expulsão dos dispositivos, problemas de sangramento e doença inflamatória pélvica. Taxa de abandono do método por amenorréia foi maior no grupo que usou LNG-20, mas sem diferença estatística: LNG-20=2,1% vs NovaT=0% (P=0,16).

ECR= ensaio clínico randomizado

#### Comentários gerais:

As duas meta-análises apresentadas são contemporâneas, incluindo basicamente os mesmos estudos. Entretanto, foram descritas separadamente por apresentarem alguns resultados distintos. Devemos ressaltar que apesar das revisões sistemáticas apresentarem os dados compilados em meta-análise, incluíram apenas 2 a 3 estudos em cada avaliação, sendo os resultados muito dependentes dos estudos individualmente.

Em 2009 foi publicado um ensaio clínico randomizado que comparou o perfil metabólico de pacientes em uso de LNG-20 e CuT380. O estudo não foi descrito por apresentar um desfecho que não responde ao objetivo desta avaliação e por não descrever dados de fertilização<sup>16</sup>. Assim como, em 2005, ensaio clínico randomizado comparou o perfil glicêmico de pacientes com diabetes em uso de LNG-20 e CuT380, também não descrito por não apresentar dados de fertilização<sup>17</sup>.

## 5. BENEFÍCIOS ESPERADOS

### 5.1 Efetividade do método contraceptivo – taxa de gestação

Os ensaios clínicos demonstram efetividade contraceptiva semelhante do DIU hormonal LNG-20 quando comparado ao DIU de cobre > 250mm<sup>2</sup> e efetividade superior quando comparado DIU de cobre ≤ 250mm<sup>2</sup>. O DIU hormonal Progestasert mostrou ter efetividade contraceptiva semelhante ao DIU de cobre ≤ 250mm<sup>2</sup>. Um ensaio clínico não mostrou diferença na taxa de gestação entre LNG-20 e LNG-30.



## 5.2 Taxa de gestação planejada após interrupção do método contraceptivo

Ensaio clínico mostra não haver diferença na taxa de gestação planejada após a retirada do dispositivo quando avaliado o DIU hormonal LNG-20 e o DIU de cobre  $> 250\text{mm}^2$ , assim como DIU hormonal LNG-20 e o DIU de cobre  $\leq 250\text{mm}^2$ .

## 5.3 Ocorrência de eventos adversos

Ensaio clínico não mostrou diferenças entre os dispositivos LNG-20 e DIU de cobre  $> 250\text{mm}^2$  em relação à taxa de descontinuação do método e ocorrência de sangramento prolongado. Houve maior taxa de amenorréia com DIU LNG-20 após 3 anos de uso. Um ponto negativo foi a maior taxa de expulsão em 5 anos (50% maior quando comparado ao DIU de cobre) com o DIU LNG-20.

Ensaio clínico mostrou maior taxa de descontinuação em 5 anos do LNG-20 em relação ao DIU de cobre  $\leq 250\text{mm}^2$ , sem haver, entretanto, diferença na taxa de expulsão entre os métodos.

Ensaio clínico não mostrou diferenças entre os dispositivos Progestasert e DIU de cobre  $\leq 250\text{mm}^2$  em relação à taxa de descontinuação e taxa expulsão. Entretanto, o DIU Progestasert apresentou maior taxa de sangramento intermenstrual, mas menor risco de dismenorréia.

Ensaio clínico demonstrou não haver diferença entre os DIUs LNG-20 e LNG-30 em relação à taxa de expulsão e descontinuação do método.

Ensaio clínico mostrou ser seguro o emprego de DIU hormonal LNG-20 durante o período de amamentação, não interferindo no desenvolvimento e crescimento do bebê.

## 6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO

1. O emprego de DIU hormonal com levonorgestrel-20 $\mu\text{g}$  (LNG-20) demonstrou possuir efetividade contraceptiva semelhante ao DIU de cobre  $> 250\text{mm}^2$ .

**(Nível de Evidência A)**

2. Não está indicado o uso de DIU de cobre  $\leq 250\text{mm}^2$  pois possui menor efetividade contraceptiva em relação as outras alternativas.

**(Nível de Evidência A)**

3. O DIU levonorgestrel-30 $\mu\text{g}$  tem efetividade similar ao DIU levonorgestrel-20 $\mu\text{g}$ .

**(Nível de Evidência B)**

3. O emprego de DIU LNG-20 está associado à maior taxa de amenorréia e taxa de expulsão em 5anos em relação ao uso de DIU de cobre  $>250\text{mm}^2$ .

**(Nível de Evidência A)**

## Referências:

1. French RS, Cowan FM, Mansour DJA, et al. Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 7
2. Rebecca F, Haam VVH, Frances C, et al. Hormonally impregnated intrauterine systems (IUSs) versus other forms of reversible contraceptives as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: The Cochrane Library, Issue 3, Art. No. CD001776.
3. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception. The effective and appropriate use of long-acting reversible contraception. October 2005.
4. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Levonorgestrel – Releasing Intrauterine System. N°2, April 2001.
5. National Guideline Clearinghouse. Intrauterine contraception. May 16, 2008.
6. Baveja R, Bichille LK, Coyaji. Randomized clinical trial with intrauterine devices (levonorgestrel intrauterine device (LNG), CuT 380Ag, CuT 220C and CuT200B). A 36-month study. Indian Council of Medical Research Task Force on IUD. *Contraception* 1989; 39:37-52.
7. Sivin I, Stern J. Health during prolong use of levonorgestrel 20 micrograms/d and the copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. *International Committee for Contraception Research (ICCR)*. *Fertil Steril* 1994;61:70-77.
8. Andersson K, Odland V, Rybo G. levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:56-72.
9. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa, et al. Five years'experience with Ivonorgestrel-releasing IUDs. *Contraception* 1986; 33:139-148.
10. Fylling P, Fagerhol M. Experience with two different medicated intrauterine devices: a comparative study of the Progestasert and Nova-T. *Fertil Steril* 1979; 31:138-141.
11. Larsen S, Hansen MK, Jacobsen JC, et al. Comparison between two IUDs: Progestasert and CuT 200. *Contracept Deliv Syst* 1981;2:281-286.
12. Nilsson CG, Allonen H, Diaz J, Luukkainen T. Two years'experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: randomized comparative performance study. *Fertil Steril*. 1983; 39:187-92.
13. Reynoso L, Arevalo N, Lara R, Aznar R. Postplacental application of 5 different types of intrauterine devices. *Ginecol Obstet Mex*. 1982; 50:107-110.
14. Shaamash AH, Sayed GH, Hussien MH, Shaaban MM. A comparative study of the levonorgestrel-releasing intrauterine system Mirena® versus the Copper T380A intrauterine device during lactation: breast-feeding performance, infant growth and infant development. *Contraception*. 2005;72:346-351.
15. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Randomized comparison of levonorgestrel- and copper-releasing intrauterine systems immediately after abortion, with 5 years'follow-up. *Contraception*. 2003; 68:31-34.

16. Ng WY, Liang S, Singh K. Effects of Minera (levonorgestrel-releasing intrauterine system) and Ortho Gynae T380 intrauterine copper device on lipid metabolism – a randomized comparative study. *Contraception*. 2009; 79:24-28.
17. Rogovskaya S, Rivera R, Grimes DA, et al. Effect of a levonorgestrel intrauterine system on women with type 1 diabetes: a randomized trial. *Obst Gynecol*. 2005; 105: 811-815.