

## Artigo de Revisão/Review Article

# O que há de novo em contraceção hormonal não oral?

## What is new in non-oral hormonal contraception?

Pedro Vieira Baptista\*, Sofia Bessa Monteiro\*, Maria João Furtado\*, Ana Rosa Costa\*\*

*Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de São João, Porto*

### ABSTRACT

The authors review new issues on non-oral hormonal contraception available in Portugal, namely regarding vaginal rings, subcutaneous implants, transdermic systems and medicated intra-uterine devices.

The advantages and disadvantages of each method are analysed, as are particular aspects, indications and contra-indications. Answers regarding practical issues in clinical care are sought.

**Keywords:** hormonal contraception, vaginal ring, transdermic contraception, subcutaneous implant, IUD

### 1. INTRODUÇÃO

A contraceção é uma realidade da sociedade moderna. O primeiro grande e significativo passo neste campo, foi, sem margem de dúvida, os anticoncepcionais orais (ACO). Ainda que esta continue a evoluir, não é ainda capaz de se adaptar à vontade e/ou tolerância de todas as mulheres.

Assim, têm surgido novas vias de administração para fármacos já conhecidos e, muitos deles, já usados por via oral. Consegue-se assim diminuir o efeito da primeira passagem hepática, eliminar a intolerância gastro-intestinal e outros efeitos secundários, para além de esquemas posológicos mais práticos. Em última análise, tudo isto leva a maior adesão e a menos falhas dos métodos.

Incluimos nesta revisão também os dispositivos intra-uterinos (DIU) medicados com progesterona ou, como alguns autores os denominam, os SIUs – sistemas intra-uterinos. Ainda que os mecanismos de acção sejam diferentes dos outros métodos aqui referidos, representa um passo de gigante em termos contraceptivos e a sua grande novidade é de facto o uso de um agente hormonal no ambiente intra-uterino.

### 2. CONTRACEÇÃO TRANSDÉRMICA

No campo da contraceção transdérmica temos um único produto, o *Evra*<sup>®</sup>, contendo 6 mg de norelgestromin (metabólito activo do norgestimato) e 600 mg de etinilestradiol<sup>1,2</sup>.

As concentrações plasmáticas atingidas são idênticas, independentemente do local de aplicação<sup>3-5</sup>, bem

\* Interno de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital de São João

\*\* Assistente Hospitalar de Ginecologia do Hospital de São João

como da realização de exercício físico, humidade, transpiração, submersão ou sauna.

Se a primeira aplicação for feita no primeiro dia do ciclo, não há necessidade de cuidados especiais. Se assim não for, será preciso ter cuidados adicionais durante uma semana.

Das gravidezes descritas em mulheres a usar este método, cerca de um terço aconteceram em mulheres de peso superior a 90 Kg, o que pode pôr em causa o seu uso em mulheres com estas características<sup>1</sup>.

De acordo com a literatura, este método parece ter menos abandonos do que os ACO e maior *compliance*. Assim se explicaria o menor índice de gravidezes. O controlo do ciclo é pelo menos tão bom como o conseguido com ACO<sup>6,7</sup>. As contra-indicações são as mesmas que para os ACO. O Índice de Pearl é de cerca de 0,83 (uso perfeito)<sup>7</sup>.

### 3. IMPLANTES SUBCUTÂNEOS

Em Portugal temos disponível o implante subcutâneo *Implanon*<sup>®</sup>. A nível mundial, já foram colocados mais de 2.500.000 implantes deste tipo, pelo que a experiência é já extensa. Considerando todos os tipos de implantes contraceptivos, a experiência já ultrapassou os 11.000.000 no ano 2000<sup>8</sup>.

Trata-se de um bastão com 40 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro, contendo 68 µg de etonogestrel, destinado a contracepção de longa duração (até 3 anos)<sup>1,9</sup>. O etonogestrel (3-ceto-desogestrel) é a forma activa do desogestrel. Pode ser usado por mulheres com contra-indicação aos estrogénios. Ao fim do 3º dia são atingidos níveis sanguíneos capazes de garantir efeitos contraceptivos, pelo que deverão ser usados cuidados adicionais nos três primeiros dias após a inserção<sup>10</sup>. As concentrações plasmáticas do desogestrel vão decaindo lentamente ao longo dos três anos preconizados para o seu uso<sup>11</sup>.

O principal mecanismo de acção é a supressão da ovulação, por supressão do pico de LH. Outros factores são as alterações do muco cervical (mais escasso e mais espesso, formando uma barreira à progressão espermática) e a supressão do desenvolvimento endometrial (levando, eventualmente, à sua atrofia)<sup>12</sup>. Os níveis de estradiol (endógeno) variam bastante

entre as mulheres utilizadoras deste método, sendo que um aumento gradual dos seus níveis vai acontecendo ao longo do tempo<sup>8</sup>. Os dois primeiros mecanismos previnem a fecundação e o último (caso estes não tenham funcionado) impede a implantação.

Podem ocorrer ciclos ovulatórios, mas mesmo nestes a fase lútea é deficiente. Os ciclos ovulatórios são muito raros nos primeiros 30 meses de utilização. Contudo, é frequente o desenvolvimento de quistos ováricos (dado que a função ovárica não é totalmente frenada – produção continuada e variável de estrogénios, mas supressão da hormona luteinizante - LH); habitualmente não excedem os 30 mm e desaparecem num espaço de 1 a 2 meses<sup>13</sup>.

A eficácia contraceptiva dos implantes em geral é muito elevada (tão eficazes como as técnicas de esterilização e os DIUs medicados). Parece ser globalmente menor nas mais jovens (<25 anos) e mais pesadas (>70 Kg) –estes dados são relativos ao *Norplant*<sup>®</sup> e ainda não há dados referentes ao *Implanon*<sup>®</sup>. Croxatto, em 1999<sup>14</sup>, apresentava dados relativamente ao seguimento de 635 mulheres portadoras de *Implanon*<sup>®</sup> durante 2 anos (147 até aos três anos), não tendo registado nenhuma gravidez. Actualmente há séries muito superiores (70.000 mulheres) em que igualmente não se registaram gravidezes.

Com este método há uma interrupção do ciclo menstrual fisiológico; as hemorragias de privação são inesperadas, oscilando entre metrorragias abundantes e frequentes até longos períodos de amenorreia – sendo possíveis todos os cenários intermédios. A tendência às perdas abundantes é mais frequente nos primeiros meses de utilização. Ainda assim, os estudos apontam para que os níveis de hemoglobina se mantenham ou inclusivamente aumentem ao longo do tempo<sup>15,16</sup>. Está preconizado o seu uso em caso de anemia motivada por perdas hemáticas genitais (de etiologia conhecida). Nos primeiros meses, surgindo metrorragias graves, podem ser adicionados estrogénios ou estroprogestativos (ACO) para melhor controlo destas. Habitualmente, os padrões de hemorragia estabilizam a partir do primeiro ano<sup>16,17</sup>.

Em termos de desvantagens, salienta-se a necessidade de uma pequena cirurgia para a sua introdução e remoção.

As contra-indicações absolutas, segundo L. Speroff<sup>18</sup>, são as tromboflebitides agudas ou doença tromboembólica, hemorragia genital não esclarecida, doença hepática aguda, tumores hepáticos e cancro da mama. Podem ser usados em mulheres maiores de 35 anos e fumadoras, antecedentes de gravidez ectópica, diabetes *mellitus*, hipercolesterolemia, hipertensão arterial, história de doença cardiovascular, litíase vesicular e doentes imunodeprimidos.

O acne e a depressão podem ser algumas das complicações possíveis<sup>19</sup>. Contudo, a presença de acne não é contra-indicação absoluta ao seu uso<sup>18</sup>.

O seu uso deve ser feito com cautela em mulheres a fazerem fármacos indutores das enzimas microsossomais hepáticas (carbamazepina<sup>20</sup>, fenobarbital), anti-retrovíricos (nevirapina) e alguns tuberculostáticos (rifampicina) – mais por precaução do que por dados objectivos. Por outro lado, os progestativos têm efeito sedativo, pelo que podem ajudar a diminuir a frequência das crises convulsivas<sup>18</sup>.

As vantagens do método são óbvias. A primeira das quais é, talvez, a mais frequente indicação para a sua colocação, é o facto de não estar dependente do utilizador. Pode ser um método ideal para mulheres com esquecimentos frequentes da toma de ACO, por exemplo.

Contrariamente aos progestativos injectáveis, este método é rapidamente reversível<sup>14</sup> (níveis de etonogestrel praticamente indetectáveis uma semana após a sua remoção). A libertação é continuada, evitando-se assim as flutuações diárias (caso do desogestrel - *Cerazette*<sup>®</sup>) ou os picos iniciais (acetato de medroxiprogesterona - *Depo-provera*<sup>®</sup>).

Pode ser inserido imediatamente pós-parto, sem efeitos deletérios na qualidade ou quantidade do leite materno<sup>83</sup>. Dadas as características deste método, a eficácia teórica e a real são praticamente sobreponíveis e muito elevadas (taxa de gravidez praticamente nula)<sup>8</sup>.

Na nossa experiência, a grande desvantagem têm sido os padrões hemorrágicos insuportáveis por elevada percentagem das mulheres e que acabam por levar ao abandono do método. Este método é útil, sobretudo, em mulheres com perturbações mentais ou oligofrenia, adolescentes, contra-indicação aos estrogénios ou nas mulheres oriundas de classes sociais desfavorecidas,

com dificuldade de acesso aos cuidados de saúde. Pode ser um dos métodos de escolha (a par com outros métodos exclusivamente progestativos) em mulheres com anemia de células falciformes<sup>18</sup>, dado que tudo aponta para que possam reduzir as crises.

Seja nestes casos ou no das mulheres que optam pelo seu uso, a explicação exaustiva do método e suas complicações são sempre essenciais. Assim, evitamos muita ansiedade, elevadas taxas de descontinuidade e muitos testes de gravidez (negativos). Se a inserção for feita para além dos 7 primeiros dias do ciclo, deve ser usado outro método nos três primeiros dias<sup>10</sup>.

#### 4. ANEL VAGINAL

O anel vaginal (*NuvaRing*<sup>®</sup>) trata-se de uma das mais recentes aquisições em termos de contracepção. Dentro do espírito da contracepção com estroprogestativo, ultrapassa algumas das desvantagens ou inconvenientes dos métodos prévios, como a necessidade de tomas diárias, o efeito de primeira passagem ou a necessidade da via oral.

Liberta 15 µg de etinilestradiol por dia e 120 µg de etonogestrel. Destina-se a ser aplicado no fundo-de-saco da vagina (ainda que não aplicado no sítio correcto, acaba por migrar até ele) e usado durante 3 semanas. Pode fazer-se uma pausa semanal, de modo a que se dê uma hemorragia de privação, semelhante à que se faz tradicionalmente com os ACO e *Evra*<sup>®</sup> ou optar por um uso contínuo<sup>21</sup>. O anel contém hormonas suficientes para uma eficácia contraceptiva mantida durante cerca de 5 semanas.

Os níveis plasmáticos atingidos são muito inferiores aos picos atingidos após uma toma de ACO<sup>22</sup>, sendo igualmente eficazes na supressão da ovulação<sup>23</sup>.

O período de tempo que o anel pode estar fora da vagina é de cerca de 3 horas. Se superior a esse período, o fabricante recomenda o uso de outro método concomitante<sup>22</sup>. Tem aqui alguma desvantagem em relação aos sistemas transdérmicos, que permitem uma margem mais alargada.

A exposição ao etinilestradiol é de cerca de metade, em relação aos ACO<sup>24</sup>. Para além do uso de menores doses, contorna alguns dos efeitos adversos dos ACO, como as náuseas e a tensão mamária. Pode ser uma

boa opção para mulheres que têm *spotting* ou metrorragias sob ACO, pela incidência bastante inferior destes eventos<sup>25</sup>. O uso de *NuvaRing*<sup>®</sup> deve ser evitado em mulheres com anomalias anatómicas ou vaginoses frequentes. A sua implementação nas camadas da população de menor instrução é muito difícil, aparentemente por relutância na manipulação dos genitais, desconhecimento da anatomia e receios vários (não compreensão do mecanismo contraceptivo, medo de sentirem o anel ou que incomode o parceiro, medo de expulsão). Nas camadas mais instruídas, a aceitação é muito superior e a maioria das que experimentam, não pretendem outro método<sup>26</sup>.

O índice de Pearl é de 0,37-1,80<sup>22,27</sup>. A eficácia contraceptiva não é alterada pelo uso de tampões<sup>28</sup>.

## 5. SIU COM LEVONORGESTREL

O *Mirena*<sup>®</sup> é um dispositivo intra-uterino (DIU), medicado com levonorgestrel e que o fabricante prefere denominar pelo acrónimo de SIU – sistema intra-uterino, reforçando assim as diferenças no seu mecanismo de acção em relação aos DIUs clássicos. Este sistema contém 52 mg de levonorgestrel. Liberta diariamente 15-20 µg de levonorgestrel, com declínio progressivo, sendo o prazo de utilização recomendado pelo laboratório de 5 anos<sup>29</sup>. Contudo, há dados que apontam para que a sua eficácia contraceptiva se mantenha até aos 10 anos<sup>18</sup> (nem que seja por efeito de corpo estranho). Este dado pode ter implicações quando se pondera a sua substituição numa mulher pré-menopáusicas<sup>1</sup>. Numa mulher mais nova, será preferível não ultrapassar os prazos recomendados, por questões médico-legais.

O seu mecanismo de acção é essencialmente local, dado que a percentagem de levonorgestrel absorvida para a circulação sistémica não é suficiente para inibir sistematicamente a ovulação. O mecanismo geral dos DIUs é o facto de criarem um ambiente intra-uterino espermicida – através de uma reacção inflamatória estéril, devida à presença de um corpo estranho. Adicionalmente ao efeito referido, o levonorgestrel leva a uma reacção de decidualização e atrofia do endométrio. Vai ainda alterar as características do muco cervical, diminuindo a sua permeabilidade aos

espermatozóides<sup>30</sup>. Levanta-se ainda a hipótese de o levonorgestrel ser capaz de alterar as capacidades de capacitação dos espermatozóides<sup>31</sup>.

O mecanismo é assim duplo: a atrofia endometrial impede a implantação; a reacção inflamatória e as alterações do muco cervical impedem a fertilização.

Em caso de perfuração da cavidade uterina, os níveis de levonorgestrel encontrados em circulação são cerca de dez vezes superiores a quando este se encontra intra-uterinamente – são assim suficientes para inibir a ovulação<sup>32</sup>.

O *Mirena*<sup>®</sup> está especialmente indicado nas mulheres pré-menopáusicas, com transtornos menstruais (quer da regularidade, quer da quantidade), dado que na maior parte dos casos consegue induzir um estado de amenorreia<sup>33</sup>. Se a mulher entrar em menopausa, permite a realização de terapêutica hormonal apenas com estrogénios<sup>34</sup>, o que, à luz das conclusões do WHI pode ter vantagens<sup>35</sup>. Pode assim permitir uma transição suave para a menopausa.

O seu uso é também preconizado como forma de protecção do endométrio nas mulheres a fazerem tamoxifeno<sup>36</sup>, ainda que nem todos os estudos apontem para tal benefício<sup>37</sup>. Contudo, a principal indicação do tamoxifeno é o cancro da mama, o qual, por sua vez, é contra-indicação ao uso deste sistema<sup>38</sup>. Assim, só poderemos eventualmente colocar esta hipótese se conhecermos o estado dos receptores da neoplasia – mais concretamente, se os receptores dos progestativos forem negativos.

Pode ser uma forma sensata de prevenir e tratar as hiperplasias endometriais<sup>33,39</sup>, após exclusão de malignidade. Tem a capacidade de reverter a maioria destas hiperplasias, com maior comodidade, menores efeitos adversos e maior eficácia do que os progestativos *per os*. O uso de DIUs com cobre ou progestativo diminui a incidência de cancro do endométrio<sup>40</sup>. Tem eficácia comprovada na diminuição da dismenorreia<sup>1</sup>.

Cada vez mais, este sistema é uma alternativa à histerectomia ou à ablação endometrial para tratamento das menometrorragias. O fluxo menstrual, ao fim de um ano, em termos médios, é de cerca de 10% do valor prévio. Cerca de 50% das utilizadoras estão amenorreicas ao fim de um ano; as restantes, na sua maioria, estão oligomenorreicas<sup>41,42</sup>.

Apesar da baixa dose absorvida de levonorgestrel, podemos encontrar na literatura recente um caso de dermatite seborreica grave, que surgiu após a introdução de um *Mirena*<sup>®</sup> e que resolveu com a sua remoção<sup>43</sup>. Após a sua remoção, o retorno das condições basais do meio intra-uterino é rápido, bem como o retorno da fertilidade<sup>44</sup>.

Na nossa experiência tem boa aceitação, sendo ainda melhor entre as mulheres com menometrorragias ou hipermenorreia. A reacção inicial à probabilidade de amenorreia é, habitualmente, de apreensão. Esta deve-se a vários motivos: “como vou saber se não estou grávida?”, “e para onde vai o sangue?”, “não menstruar vai-me piorar as varizes”, “se não menstruo vou aumentar de peso”, “vou ter muitas infecções”, “a minha vizinha disse-me que não vou poder usar tampões”, “carrego muitos pesos e o aparelho vai deslocar-se” ou “o sangue não me vai subir à cabeça?”. Para além disso, muitas delas, desafiando as probabilidades, referem saber de alguém que engravidou enquanto usava um DIU. Desfeitos estes mitos e explicado o mecanismo, assegurada a eficácia do método, a taxa de satisfação é elevada.

A longo prazo, o *Mirena*<sup>®</sup> poderá oferecer alguma protecção em relação à doença inflamatória pélvica<sup>45</sup> – mas esta conclusão poderá estar enviesada, pela exclusão de mulheres com múltiplos parceiros ou relações instáveis, para o seu uso. Nem todos os estudos sustentam esta afirmação<sup>46</sup>.

A taxa de gravidezes ao fim de um ano de utilização é de 0,2% (vs 0,5-0,8% para o *NovaT*<sup>®</sup>); a taxa de expulsão é de 6% no mesmo período<sup>47,48</sup>. A eficácia tem tendência a aumentar ainda mais com a duração do uso.

Uma questão controversa é a das gravidezes ectópicas. Dada a elevada eficácia contraceptiva do sistema, a taxa absoluta de gravidezes ectópicas é mais baixa do que nas mulheres que não fazem contracepção; contudo, quando uma portadora de DIU engravida, tem uma probabilidade superior de que a gravidez seja ectópica<sup>48</sup>. Com o *Mirena*<sup>®</sup> há muito poucas gravidezes descritas na literatura e o seu uso não é contra-indicado por uma gravidez ectópica prévia.

As contra-indicações são poucas e semelhantes às dos outros DIUs: múltiplos parceiros ou parceiro com múltiplos parceiros; doença inflamatória pélvica recente

ou presente; malformações uterinas; miomas que deformem a linha endometrial ou imunodepressão (apesar de começar a ser proposto como um possível método de eleição para mulheres infectadas com o VIH<sup>49</sup>). A presença de uma lesão do colo não parece ser um factor para descontinuar o uso ou para adiar a sua inserção. Parece não haver maior prevalência de displasias do colo em portadoras de DIUs<sup>50-52</sup>, ainda que haja dados controversos<sup>53</sup> – especialmente os mais antigos, da era “pré-papilomavirus humano”.

A presença do SIU não aumenta o risco de alterações citológicas<sup>55</sup> (apesar de descrito que o tratamento progestativo pode aumentar a incidência de citologias classificadas como *ASC-US*<sup>54</sup>) nem a sua probabilidade de progressão<sup>55</sup>.

O *Mirena*<sup>®</sup> tem sido referido como uma boa opção nas doentes com antecedentes de endometriose, podendo aliviar eficazmente a dismenorreia<sup>56,57</sup>. O seu uso parece ser especialmente útil nos casos de endometriose do septo recto-vaginal<sup>58</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. Guillebaud J. Contraception: Your Questions Answered, 4<sup>th</sup> edition, Oxford 2004
2. Evra – RCM do produto, 2002
3. Abrahams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. Pharmacokinetics of a contraceptive patch (Evra/Ortho Evra) containing norelgestromin and ethinylloestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol* 2002 Feb;53(2):141-6
4. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA et al. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol delivered by a contraceptive patch (Ortho Evra/Evra) under conditions of heat, humidity, and exercise. *J Clin Pharmacol* 2001 Dec;41(12):1301-9
5. Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertil Steril* 2002 Feb;77(2):S3-12
6. Audet MC, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher AC, Creasy GW. Evaluation of contraceptive efficacy and cycle control of a transdermal contraceptive patch vs an oral contraceptive: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 May 9;285(18):2347-54
7. Archer DF, Cullins V, Creasy GW, Fisher AC. The impact of improved compliance with a weekly contraceptive transdermal system (Ortho Evra) on contraceptive efficacy. *Contraception* Mar 2004; 69(3) :189-95
8. Meirik O, Fraser IS, d’Arcangues C. Implantable contraceptives for women. *Hum Reprod Update* 2003 Jan-Feb; 9:49-59
9. Berek JS. Novak’s Gynecology, 13<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins 2002
10. Brache V, Blumenthal PD, Alvarez F, Dunson TR, Cochon L, Faundes A. Timing of onset of contraceptive effectiveness in Norplant implant users. Effect on the ovarian function in the

- first cycle of use. *Contraception* Apr 1999; 59(4) :245-51
11. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception* Nov 1998; 58(5) :283-8
  12. Bennink HJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Implanon, a single-rod etonogestrel contraceptive implant. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Sep 2000; 5(2) :12-20
  13. Hidalgo MM, Lisondo C, Juliato CT et al. Ovarian cysts in users of Implanon and Jadelle subdermal contraceptive implants. *Contraception* 2006 May; 73:532-6
  14. Croxatto HB, Urbanscsek J, Massai R et al. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. *Hum Reprod* 1999, 14, 976-981
  15. Task Force for Epidemiological Research on Reproductive Health, United Nations Development Programme/United Nations Population Fund/World Health Organization/World Bank Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, World Health Organization, Geneva, Switzerland. Effects of contraceptives on hemoglobin and ferritin. *Contraception* Nov 1998; 58(5) :262-73
  16. Affandi B. An integrated analysis of vaginal bleeding patterns in clinical trials of Implanon. *Contraception* Dec 1998; 58(6) :99S-107S
  17. Funk S, Miller MM, Mishell DR, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* May 2005; 71(5) :319-26
  18. Speroff L, Fritz M. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005
  19. Bitzer J, Tschudin S, Alder J. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Dec 2004; 9(4) :278-84
  20. Schindlbeck C, Janni W, Friese K. Failure of Implanon contraception in a patient taking carbamazepin for epilepsy. *Arch Gynecol Obstet* 2006 Jan; 273:255-6
  21. Gaspard U, Van Den Brûle F. Extended oestrogen-progestin contraceptive regimens: towards a contraception without menses. *Rev Med Liege* Jan 2006; 61(1) :23-6
  22. www.contraceptiononline.org
  23. Duijkers IJ, Klipping C, Verhoeven CH, Dieben TO. Ovarian function with the contraceptive vaginal ring or an oral contraceptive: a randomized study. *Hum Reprod* Nov 2004; 19(11) :2668-73
  24. van den Heuvel MW, van Bragt AJ, Alnabawy AK, Kaptein MC. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* Sep 2005; 72(3) :168-74
  25. Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Dec 2002; 7(2) :19-24
  26. Novak A, Loge C, Abetz L, van der Meulen EA. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003;67, 187-194
  27. Sarkar NN. The combined contraceptive vaginal device (NuvaRing): a comprehensive review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* Jun 2005; 10(2) :73-8
  28. Verhoeven CH, Dieben TO. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing, and tampon co-usage. *Contraception* Mar 2004; 69(3) :197-9
  29. Luukkainen T, Allonen H, Haukkamaa M, Lahteenmake P, Nilsson CG, Toivonen J. Five years' experience with levonorgestrel-releasing IUD's. *Contraception* 33:139, 1986
  30. Barbosa I, Olsson SE, Odland V, Goncalves T, Coutinho E. Ovarian function after seven years' use of a levonorgestrel IUD. *Adv Contracept* Jun 1995; 11(2) :85-95
  31. Munuce MJ, Nascimento JA, Rosano G, Faundes A, Bahamondes L. Doses of levonorgestrel comparable to that delivered by the levonorgestrel-releasing intrauterine system can modify the in vitro expression of zona binding sites of human spermatozoa. *Contraception* Jan 2006; 73(1) :97-101
  32. Haimov-Kochman R, Amsalem H, Adoni A, Lavy Y, Spitz IM. Management of a perforated levonorgestrel-medicated intrauterine device-a pharmacokinetic study: case report. *Hum Reprod* 2003 Jun;18(6):1231-3.
  33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. No. 337:Noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol* Jun 2006; 107(6) :1479-82
  34. Wollter-Svensson LO, Stadberg E, Andersson K, Mattsson LA, Odland V, Persson I. Intrauterine administration of levonorgestrel 5 and 10 microg/24 hours in perimenopausal hormone replacement therapy. A randomized clinical study during one year. *Acta Obstet Gynecol Scand* May 1997; 76(5) :449-54
  35. Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Haugen KL, Voigt LF, Simon MS, Daling JR, Norman SA, Bernstein L, Ursin G, Marchbanks PA, Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Doody DR, Wingo PA, McDonald JA, Malone KE, Folger SG, Spirtas R. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. *Obstet Gynecol* Dec 2002; 100(6) :1148-58
  36. Gardner FJ, Konje JC, Abrams KR, Brown LJ, Khanna S, Al-Azzawi F, Bell SC, Taylor DJ. Endometrial protection from tamoxifen-stimulated changes by a levonorgestrel-releasing intrauterine system: a randomised controlled trial. *Lancet* Nov 2000; 356(9243) :1711-7
  37. Espié M. Tamoxifen, endometrial cancer and levonorgestrel intra-uterine device. *Gynecol Obstet Fertil* Oct 2003; 31(10) :867-71
  38. Peterson HB, Kurtis KM. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med* 353;20, 2005
  39. Brun JL, Descat E, Boubli B, Dallay D. Endometrial hyperplasia: A review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* Oct 2006; 35(6) :542-50
  40. Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: a population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* Nov 2006; 119(9) :2142-7
  41. Koh SC, Singh K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the haemostatic, fibrinolytic/inhibitor systems in women with menorrhagia. *J Thromb Haemost* Sep 2006
  42. Luukkainen T, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception* Nov 1995; 52(5) :269-76
  43. Karri K, Mowbray D, Adams S, Rendal JR. Severe seborrhoeic dermatitis: Side-effect of the Mirena intra-uterine system, *Eur J Contracept Reprod Health Care* Mar 2006;11(1):53-4
  44. Guillebaud J. The levonorgestrel intrauterine system: a clinical perspective from the UK. *Ann N Y Acad Sci* Nov 2003; 997 :185-93
  45. Rönnerdag M, Odland V. Health effects of long-term use of the intrauterine levonorgestrel-releasing system. A follow-up study over 12 years of continuous use. *Acta Obstet Gynecol Scand*

- Sep 1999; 78(8) :716-21
46. Tinelli A, Tinelli R, Malvasi A, Cavallotti C, Tinelli FG. The intrauterine device in modern contraception: Still an actuality? *Eur J Contracept Reprod Health Care* Sep 2006; 11(3) :197-201
47. Sivin I Schmidt F. Effectiveness of IUDs: a review. *Contraception* Jul 1987; 36:55-84
48. Lähteenmäki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* ; 65(10-11) :693-7
49. Heikinheimo O, Lehtovirta P, Suni J, Paavonen J. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in HIV-infected women-effects on bleeding patterns, ovarian function and genital shedding of HIV. *Hum Reprod* Nov 2006; 21(11) :2857-61
50. Mossa B, Marziani R, Galeano C, Magnanti G, Domenici R. Epidemiologic study of cervico-vaginal pathology in IUD users. *Minerva Ginecol*; 45(1-2) :27-30
51. Misra JS, Engineer AD, Das K, Tandon P. Cervical carcinogenesis and contraception. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(4) :346-52
52. Medhat I, Boyce J, Sillman F, Waxman M, Fruchter R. A colposcopic study of the effect of IUDs on cervical epithelium. *Int J Gynaecol Obstet* ; 17(5) :440-3
53. Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cytopathological changes in human cervix and endometrium following prolonged retention of copper-bearing intrauterine contraceptive devices. *Diagn Cytopathol* 1989; 5(3) :237-42
54. Cox JT. Management of women with cervical cytology interpreted as ASC-US or as ASC-H. *Clin Obstet Gynecol* Mar 2005; 48(1) :160-77
55. Misra JS, Engineer AD, Tandon P. Cervical cytology associated with levonorgestrel contraception. *Acta Cytol* ; 39(1) :45-9
56. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* Aug 2003; 80(2) :305-9
57. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005072
58. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* Mar 2001; 75(3):485-8
-