

# Contracepção de longo prazo: dispositivo intrauterino (Mirena®)

Long-acting reversible contraceptive: levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®)

Ilza Maria Urbano Monteiro<sup>1</sup>

## Palavras-chave

Dispositivos anticoncepcionais  
/contraindicações  
/efeitos adversos

## Keywords

Contraceptive devices  
/contraindications  
/adverse effects

## Resumo

Atualmente, os estudos apontam para a alta eficácia dos contraceptivos de longa duração (LARCs – *Long-Acting Reversible Contraceptives*). O artigo se propôs a apresentar um breve histórico sobre o desenvolvimento de um dos mais importantes LARCs da atualidade, o dispositivo intrauterino liberador de 20 µg de levonorgestrel por dia (SIU-LNG), conhecido como Mirena®, bem como os resultados dos principais estudos publicados nas últimas décadas no que se refere à aceitabilidade, tolerância, segurança, satisfação e aspectos relacionados ao uso desse método contraceptivo.

## Abstract

Currently, studies have shown the high effectiveness of long-acting contraceptives (LARCs). This paper is aimed to present a brief history of the development of one of the most important LARCs today, the levonorgestrel intrauterine system releasing levonorgestrel 20 µg per day (LNG-IUS), known as Mirena® as well as the results of major studies published in recent decades with regard to the acceptability and tolerance and safety aspects related to the use of this contraceptive method.

<sup>1</sup>Professora Associada Livre-Docente do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) – Campinas (SP), Brasil.  
**Endereço para correspondência:** Ilza Maria Urbano Monteiro – Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária Zeferino Vaz – CEP: 13083-881 – Campinas (SP), Brasil – E-mail: ilza@unicamp.br  
**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

Após o advento da pílula anticoncepcional, mudanças na forma de planejar a família foram observadas e houve um aumento na autonomia dos casais que passaram a decidir quando e se querem ter filhos e quantos desejam ter. Atualmente no Brasil, mais de 80% das mulheres sexualmente ativas utilizam algum método contraceptivo<sup>1</sup>. O aumento no número de métodos reversíveis e a implantação da lei que regulariza a esterilização no país estiveram associados à diminuição no percentual de mulheres laqueadas nas últimas décadas.

Apesar do maior número de métodos disponíveis, o mais escolhido em nosso país (20,9% das mulheres que usam métodos contraceptivos) e em vários outros é o anticoncepcional combinado oral (ACO)<sup>1</sup>. A facilidade para obtenção do produto, que em nosso país é vendido sem receita médica, é um dos principais motivos para essa escolha. Muitas mulheres começam a utilizá-la sem ter sido previamente consultada por um médico ou orientada por um profissional de saúde. Este início sem orientação e seguimento adequados pode ser motivo para uso irregular do ACO. Os ACOs são altamente eficazes quando usados de forma correta, com taxas de falha em torno de 0,1%. Entretanto, em seu uso típico, ou seja, da forma como as mulheres realmente utilizam os ACOs, as taxas de falha sobem para 7,3 a 8,5%<sup>2-4</sup>. O resultado dessa prática é um grande número de gestações não planejadas.

Devido a essas altas taxas de falha no uso rotineiro dos ACOs, alguns pesquisadores têm estimulado o uso de métodos contraceptivos que não dependam da lembrança diária, semanal ou mensal. Esses métodos são chamados de contraceptivos de longa duração (LARC – *Long-acting reversible contraceptives*), que independem da lembrança ou atitudes frequentes das mulheres. Os métodos classificados como LARC são os dispositivos intrauterinos (DIUs), os implantes subdérmicos e alguns pesquisadores incluem nesse grupo o acetato de medroxiprogesterona de depósito. Os DIUs são utilizados há várias décadas e, apesar de reconhecidas altas taxas de eficácia, seu uso ainda é pouco difundido em quase todo o mundo<sup>5</sup>. Os representantes mais difundidos dos LARC são os dispositivos intrauterinos (DIUs). Em nosso país, menos de 5% das mulheres usam DIUs e os implantes contraceptivos nem figuram no relatório nacional<sup>1</sup>. Os DIUs podem ser facilmente inseridos ou retirados e, ao mesmo tempo, não demandam que a mulher ou seu parceiro se lembrem de usá-lo ou aplicá-lo diariamente, potencializando seu efeito

contraceptivo<sup>6</sup>. Os DIUs podem não conter hormônios, sendo os mais conhecidos os DIUs com cobre em formato T ou Multiload<sup>®</sup>. Além do DIU com cobre, encontramos o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG ou Mirena<sup>®</sup>). Lançado no Brasil há praticamente uma década, tem duração de cinco anos e libera diariamente 20 µg de levonorgestrel (LNG), um progestógeno com alto poder de supressão endometrial<sup>7</sup>.

## Objetivo

O objetivo dessa revisão foi acessar a eficácia contraceptiva, tolerabilidade e aceitabilidade do sistema intrauterino liberador de 20 µg de levonorgestrel (Mirena<sup>®</sup>) em mulheres em idade reprodutiva.

## Métodos

Foram revisados artigos relevantes sobre SIU-LNG utilizado como contracepção e apresentados os resultados mais impactantes na prática clínica. As palavras-chave utilizadas nas bases de dados científicas para essa pesquisa foram: “levonorgestrel uterine system”, “intrauterine”, “levonorgestrel-releasing intrauterine system”, “levonorgestrel intrauterine device”, “intrauterine device”, “Mirena<sup>®</sup>”.

## Sistema Intrauterino liberador de levonorgestrel

O primeiro DIU contendo levonorgestrel foi elaborado como parte de um programa para desenvolvimento de novos métodos contraceptivos financiado e coordenado pelo *International Committee for Contraception Research* e o *Population Council* na década de 1980. Dois modelos foram inicialmente utilizados, um deles liberando 20 µg por dia e outro 30 µg. Ambos apresentaram boa eficácia em estudo randomizado com mais de 8.000 meses/mulher de acompanhamento, conduzido no Brasil e Finlândia. Aos 24 meses, os índices de Pearl foram 0,0 e 0,4 para o modelo que liberou 20 e 30 µg, respectivamente<sup>7</sup>. A partir de então, o modelo escolhido foi o liberador de 20 µg. Um ano mais tarde, outro estudo comparando SIU-LNG com DIU TCu380Ag, com mais de 15.000 meses/mulher de acompanhamento, reportou a mesma taxa de gravidez 0,3 por 100 ao final de 1 ano nos 2 grupos<sup>8</sup> (A).

Estudo randomizado com SIU-LNG e DIU TCu380 observou alta efetividade dos dois métodos. Com mais de 70.000 meses/mulher de acompanhamento, o seguimento de cinco

anos encontrou taxas acumuladas de gravidez de 1,1 e 1,4 no grupo do SIU-LNG e do DIU TCu380A, respectivamente<sup>9</sup> (A). Estudos mais recentes confirmam a alta eficácia do SIU-LNG, que tem sido associado a taxas de gravidez que variaram de 0 a 0,6 mulheres/ano<sup>10</sup> (A).

Durante muito tempo, os DIUs eram recomendados apenas para mulheres que já tinham tido filhos. A preocupação com dificuldades para inserção e risco de Doença Inflamatória Pélvica (DIP) associada à infertilidade, assombravam os ginecologistas que tinha receio de utilizá-los. A experiência e alguns estudos mostraram que nuligestas usando DIU com cobre, mesmo apresentando inicialmente taxas pouco mais altas de expulsão e sangramento irregular, poderiam se beneficiar desse método, com bons resultados<sup>11</sup> (B).

Com o surgimento do SIU-LNG, que trouxe mais indicações para seu uso, além da contraceção, a prática de inserção em mulheres sem filhos passou a ser bem mais frequente. Aos poucos, o mito de que não se deveria usar contraceção intrauterina em nuligestas foi desaparecendo. Para apoiar essa prática, surgiram estudos recentes mostrando bons resultados com o uso do SIU-LNG em nuligestas. Cento e noventa e três mulheres nuligestas entre 18 e 25 anos foram randomizadas para uso de SIU-LNG (94 mulheres) ou ACO (n=99). Após 1 ano, descontinuaram o uso 19 mulheres (20%) no grupo do SIU-LNG e 27 (27%) no grupo do ACO. A principal razão de descontinuação no grupo do SIU-LNG foi dor (31%) e no grupo do ACO foram efeitos hormonais adversos. Embora as razões para descontinuação tenham sido diferentes, a segurança e aceitabilidade do SIU-LNG foram semelhantes às do ACO<sup>12</sup> (A).

Outro estudo mais recente, retrospectivo, com 149 nuligestas comparadas a 477 multíparas mostrou que mais de 80% das inserções nos dois grupos foi considerada fácil pelo profissional de saúde. Menos de 20% das inserções necessitaram de velas dilatadoras do colo uterino de forma igual nos dois grupos e houve em torno de 0,5% de falha para inserção do SIU-LNG. A taxa de gravidez foi zero nos dois grupos e mais de 90% das mulheres continuavam usando o método após 1 ano<sup>13</sup> (B).

Estudos recentes têm apontado para o fato de que não há maior dificuldade na inserção dos DIUs em nuligestas (as taxas de falha de inserção são semelhantes ao das multíparas) e que a aceitação, tolerabilidade e dor em relação ao uso do método pelas mulheres são semelhantes às mulheres com gestações anteriores<sup>13,14</sup>. Sabe-se, porém, que este é um grupo em que há um ligeiro aumento nas taxas de expulsão nos primeiros seis meses<sup>15</sup> (B). Atualmente, a Organização

Mundial de Saúde (OMS) considera categoria 2 dos critérios de elegibilidade (benefício supera possíveis malefícios)<sup>16</sup>.

Para comprovar a alta eficácia do SIU-LNG, estudos têm mostrado que mais de 80% das mulheres mantinham o seu uso após 1 ano. Essas altas taxas de aceitabilidade e baixas taxas de complicações são indicativas de satisfação das usuárias<sup>17</sup> (A).

As principais razões para descontinuação do SIU-LNG estão ligadas à mudança no padrão de sangramento, que pode ser irregular, frequente (*spotting*), abundante ou ausente (amenorreia)<sup>18</sup> (B). Nos primeiros três meses, o *spotting* é bastante frequente. Após o terceiro mês o relato de *spotting* começa a diminuir, com melhora progressiva aos 6 e 12 meses<sup>18</sup> (B). Para tentar diminuir os dias de *spotting*, alguns medicamentos têm sido utilizados, sendo os mais comuns os anti-inflamatórios não esteroides ou antifibrinolíticos. O uso de ácido mefenâmico ou ácido tranexâmico não diminuiu o número de dias de *spotting* nos primeiros três meses de uso do SIU-LNG<sup>19</sup> (A).

Entretanto, outro estudo, com tempo de avaliação de 84 dias, observou que o uso de naproxeno 500 mg, 2 vezes ao dia, nos primeiros cinco dias e repetido a cada quatro semanas, diminuiu o número de dias com *spotting* em 10%, quando comparado com placebo e estradiol<sup>20</sup> (A). Revisão sobre o uso de AINEs, ácido tranexâmico ou doxiciclina mostram fraca evidência de que esses medicamentos previnam ou melhoram significativamente o sangramento vaginal frequente das usuárias de progestágenos de uma forma geral<sup>21</sup>. A orientação sobre esse período é muito importante para a adesão ao uso do SIU-LNG. Por enquanto, ouvir e compreender o transtorno desse período, alertar a usuária sobre a necessidade de uso de tampões ao sair de casa, por exemplo, para evitar o desgaste social e emocional por estar despreparada para um sangramento inesperado podem ajudá-la a tolerar esse período. Além disso, orientá-la sobre a possibilidade de *spotting* frequente nos primeiros três a seis meses, com boas chances de controle do sangramento após esse período.

A amenorreia também pode ser causa de descontinuação porque algumas mulheres não aceitam o fato de não menstruar, referindo-se inseguras. Estudo realizado durante dois anos de uso do SIU-LNG mostrou que a amenorreia ocorreu em quase metade das mulheres ao final do primeiro ano de uso. O relato de *spotting* ocorreu em aproximadamente 25% aos 6 meses e 10% ao final de um ano. Com um ano de uso, oligomenorreia foi referida por aproximadamente um quarto das mulheres e sangramento abundante ou regular foi referido por poucas<sup>18</sup> (B).

Outro motivo para remoção do SIU-LNG, embora não muito frequente, são as razões hormonais, que ocorrem em torno de 4 a 7% das vezes<sup>7</sup> (A). As razões mais comuns são ganho de peso, acne e hirsutismo e raros casos de alopecia (0,33%) foram descritos<sup>22</sup> (C).

A expulsão é outra razão para descontinuação. As taxas de expulsão em sete anos de acompanhamento do SIU-LNG variaram entre 3,1 e 8,7%, foram mais frequentes no início do uso, nos primeiros dois anos e são menores quanto maior a experiência do profissional de saúde<sup>23</sup> (B).

Uma preocupação classicamente considerada por muitos profissionais da saúde era relacionada à hipótese de que haveria maior risco de desenvolvimento de DIP e consequentemente infertilidade em usuárias de qualquer DIU. Em virtude deste “mito”, muitos consideravam que não seria adequado oferecer o método para mulheres sem parceiro fixo ou nuligestas. No entanto, estudos têm mostrado que o uso dos métodos intrauterinos não se correlaciona com maior chance de desenvolver DIP, possibilitando a oferta do método para pacientes antes consideradas fora do grupo elegível para utilização do mesmo<sup>5,6,24,25</sup>. Com relação ao SIU-LNG, as taxas de descontinuação por infecção foram baixas (0,5 a 0,9 no Brasil e 1,6 a 2,2 na República Dominicana<sup>23</sup> (B).

## Critérios para uso dos DIUs

Como qualquer método anticoncepcional o SIU-LNG tem contraindicações e alguns mitos relacionados ao seu uso. É importante que o profissional de saúde conheça o método e suas limitações e também esteja habilitado para realizar sua inserção para que possa oferecer o mesmo às mulheres com o máximo de segurança.

Atualmente, o uso dos métodos anticoncepcionais é orientado pelos critérios de elegibilidade da OMS<sup>26</sup>. As principais contraindicações formais para o uso do SIU-LNG são semelhantes aos DIUs; e são gravidez (suspeitada ou confirmada), malformações ou distorções da cavidade uterina, suspeita ou confirmação de doença maligna no colo ou corpo do útero, sangramento vaginal de causa desconhecida, doença sexualmente transmitida (DST) diagnosticada no momento da colocação, (critério 4 de elegibilidade)<sup>26</sup>. Por ser um método hormonal, existem contraindicações como as de qualquer progestágeno, como, por exemplo, câncer de mama (confirmado ou em investigação) (critério 4 de elegibilidade). Outras situações clínicas associadas ao uso do SIU-LNG estão listadas em edição dos critérios de elegibilidade, pelo site da OMS<sup>26</sup>.

## Questões relacionadas à técnica de inserção dos DIUs

A literatura tem observado que a diminuição das complicações está intimamente relacionada com o momento da inserção. Observa-se que quanto mais fácil for a inserção, sem dor e ou intercorrências, menor é o risco de ocorrerem quaisquer das complicações ou expulsão do dispositivo, aumentado as taxas de tolerabilidade e aceitação do mesmo<sup>27</sup> (B). As complicações mais comuns relacionadas à inserção dos dispositivos intrauterinos são laceração do canal cervical, posicionamento inadequado do dispositivo (no canal cervical ou penetrando miométrio), perfuração uterina com e sem migração do dispositivo para a cavidade abdominal, expulsão do dispositivo e impossibilidade de inserção<sup>27</sup>. A taxa de perfuração entre mulheres que foram submetidas a inserção de SIU-LNG variou entre 0 e 1,3%<sup>28,29</sup>. A literatura considera como taxa de falha de inserção aceitável 1/300<sup>27</sup>.

Uma das limitações para uso dos DIUs é a dor durante a inserção, que é maior quando existem dificuldades durante o procedimento. As principais causas de dificuldade são estenose do canal cervical, útero retrovertido ou com irregularidade na cavidade (como nas cicatrizes de cesárea), intolerância à dor no momento da inserção e reação vagal durante o procedimento<sup>28,30</sup>. Uma das tentativas de alívio da dor durante a inserção é o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Apesar das expectativas, estudo randomizado e controlado mostrou que uso de ibuprofeno antes do procedimento não diminuiu a dor durante a inserção do SIU-LNG<sup>31</sup> (A). Revisão sobre a dor durante a inserção concluiu que o uso profilático dos AINEs (antes do procedimento), não diminuiu a dor da mulher. Apesar dos resultados negativos do uso de AINEs antes da inserção, o uso é justificável caso a mulher referir dor após o procedimento

A inserção do SIU-LNG torna-se mais fácil se o colo uterino não estiver muito fechado ou estenosado. Para tentar diminuir a dor da inserção, tem sido tentado o uso do misoprostol com o objetivo de tornar o colo pérvio para a passagem do dispositivo. Estudos demonstraram que, apesar do profissional relatar mais facilidade na inserção dos dispositivos nas pacientes que usaram o misoprostol, não houve diminuição na dor referida pelas pacientes<sup>32</sup> (A). Outro estudo, entretanto, não mostrou sequer maior facilidade durante a troca para o segundo SIU-LNG<sup>33</sup> (A). Ainda não temos dados suficientes para o uso do misoprostol no preparo do colo em nuligestas ou em mulheres onde a inserção foi inicialmente difícil. Também não temos dados suficientes sobre a dose, quando administrar o misoprostol ou qual via é a melhor<sup>34</sup> (A).

Além do misoprostol, outras formas de reduzir a dor durante a inserção têm sido tentadas. O uso de anestesia local antes da inserção ainda é controverso. Estudo randomizado comparou o uso de lidocaína 2% gel com placebo e não observou melhora da dor no grupo tratado em comparação com o controle<sup>35</sup> (A). Meta-análise sobre o uso de drogas para redução da dor durante a colocação dos DIUs concluiu que apenas o bloqueio paracervical com administração de lidocaína reduziu os escores de dor relatados pelas mulheres, mas que ainda faltam mais estudos para confirmar essa conclusão<sup>36</sup> (A).

Revisão sobre anestesia local concluiu que são necessários estudos que comparem diretamente anestésicos em forma de gel *versus* spray *versus* administração injetável intracervical, além das diferentes drogas anestésicas<sup>34</sup> (A).

As melhores formas de se diminuir a dor ainda são a boa técnica e o acolhimento dado durante a inserção pelo profissional que está realizando o procedimento ou por um auxiliar. Embora os estudos mostrem que a inserção causa dor ou desconforto, as mulheres relatam que concordariam em se submeter novamente ao procedimento<sup>30,37</sup> (B).

O maior grupo de usuárias dos métodos intrauterinos são as mulheres multíparas, devido à maior experiência e tranquilidade dos profissionais de saúde na indicação do mesmo para este grupo

de mulheres. Porém, se fizermos uma análise cautelosa deste grupo, podemos perceber que ao longo dos últimos anos ele vem sofrendo algumas modificações, principalmente com o aumento gradual do número de cesáreas no Brasil e no mundo. Atualmente no Brasil, a taxa de cesárea é de 45,9% de todos os partos e nos Estados Unidos está em torno de 30%<sup>38</sup>. Sabe-se que após a realização da cesárea na região do istmo ocorre a formação de um processo de fibrose decorrente da cicatrização local, que pode determinar o surgimento de irregularidade da cavidade uterina. Essa área pode dificultar a passagem do histerômetro e do DIU durante sua inserção. Apesar disso, antecedente de cesárea não pode ser considerado como um empecilho na inserção de DIU ou de SIU-LNG.

## Conclusão

Dentre os métodos contraceptivos mais eficientes, encontram-se os DIUs. O SIU-LNG é um DIU bastante eficaz, seguro, bem tolerado e com altas taxas de satisfação por parte das usuárias. O Brasil ainda apresenta baixas taxas de uso do SIU-LNG, bem como dos DIUs com cobre, em paralelo a altos índices de gestação não planejada. Aumentar o uso desses métodos tem grandes chances de melhorar o planejamento familiar e é um desafio para nosso sistema de saúde.

## Leituras suplementares

- Brasil. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher – PNDS 2006. Available from: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/index.php>>
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Long S. Unintended pregnancies and use, misuse and discontinuation of oral contraceptives. *J Reprod Med.* 1995;40(5):355-60.
- Peterson LS, Oakley D, Potter LS, Darroch JE. Women's efforts to prevent pregnancy: consistency of oral contraceptive use. *Fam Plann Perspect.* 1998;30(1):19-23.
- Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect.* 1998;30:89-92.
- Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety and efficacy. *Contraception.* 1998;58(3 Suppl):455-535.
- d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception.* 2007;75(6 Suppl):S2-7.
- Nilson C, Allonen H, Dias J, Luukkainen T. Two years's experience with two levonorgestrel-releasing intrauterine devices and one copper-releasing intrauterine device: a randomized comparative performance study. *Fertility Steril.* 1983;39(2):187-92.
- Sivin I, Alvarez F, Diaz J, Diaz S, Mahgoub S, Coutinho E, et al. Intrauterine contraception with copper and levonorgestrel: a randomized study of the TCu380Ag and levonorgestrel 20 µg/day devices. *Contraception.* 1984;30(5):443-56.
- Sivin I, Mahgoub S, McCarthy T, Mishell D, Shoupe D, Alvarez F, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20µg/day (LNG20) and the cooper T 380Ag intrauterine devices.: a five-year randomized study *Contraception.* 1990;42(4):361-78.
- Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15 Suppl 2:S19-31.
- Díaz J, Pinto Neto AM, Bahamondes L, Díaz M, Arce XE, Castro S. Performance of the copper T 200 in parous adolescents: are copper IUDs suitable for these women? *Contraception.* 1993;48(1):23-8.
- Suhonen S, Haukkamaa M, Jakobsson T, Rauramo I. Clinical performance of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and oral contraceptives in young nulliparous women: a comparative study. *Contraception.* 2004;69(5):407-12.
- Bahamondes MV, Hidalgo M, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. *Contraception.* 2011;84(5):e11-6.
- Hubacher D. Copper intrauterine device use by nulliparous women: review of side effects. *Contraception.* 2007;(75):S8-S11.
- Petersen KR, Brooks L, Jacobsen B, Skouby SO. Intrauterine devices in nulliparous women. *Adv Contracept.* 1991;(7):333-8.
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2009. Available from: <[http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family\\_planning/9789241563888/en/](http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/)>
- Backman T, Huhtala S, Luoto R, Tuominen J, Rauramo I, Koskenvuo M. Advance information improves user satisfaction with the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol.* 2002;99:608-13.
- Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception.* 2002; 65(2):129-32.
- Sørđal T, Inki P, Draeby J, O'Flynn M, Schmelter T. Management of initial bleeding or spotting after levonorgestrel-releasing intrauterine system placement a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121(5):934-41
- Madden T, Proehl S, Allsworth J, Secura G, Peiperta J. Naproxen or estradiol for bleeding and spotting with the levonorgestrel intrauterine system: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):129.e1-129.
- Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;17(4):CD003449.
- Paterson H, Clifton J, Millera D, Ashton, J, Harrison-Woolrych, M. Hair loss with use of the levonorgestrel intrauterine device. *Contraception.* 2007;76(4):306-9.

23. Faúndes A, Alvarez F, Díaz J. A Latin American experience with levonorgestrel IUD. *Ann Med*. 1993;25(2):149-53.
24. Shelton JD. Risk of clinical pelvic inflammatory disease attributable to an intrauterine device. *Lancet*. 2001;357-443.
25. Ramírez Hidalgo A, Pujol Ribera E. Use of the intrauterine device: Efficacy and safety. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2000;5:198-207.
26. WHO Reproductive Health and Research. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2004.
27. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Human Reproduction Update*. 2008;14(3):197-208.
28. Brockmeyer A, Kishen M, Webb A. Experience of IUD/IUS insertions and clinical performance in nulliparous women – a pilot study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2008;13(3):248-54.
29. Prager S, Darney PD. The levonorgestrel intrauterine system in nulliparous women. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S12-S15.
30. Veldhuis HM, Vos AG, Lagro-Janssen AL. Complications of the intrauterine device in nulliparous and parous women. *Eur J General Practice*. 2004;10(3):82-7.
31. Choremail J, Bregand-White J, Golobof A, Harwood B, Cowett A. Ibuprofen prophylaxis for levonorgestrel-releasing intrauterine system insertion: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2012;85(6):558-62.
32. Edelman AB, Schaefer E, Olson A, Van Houten L, Bednarek P, Leclair C, et al. Effects of prophylactic misoprostol administration prior to intrauterine device insertion in nulliparous women. *Contraception*. 2011;84(3):234-9.
33. Heikinheimo O, Inki P, Kunz M, Parmhed S, Anttila AM, Olsson SE, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study on the effect of misoprostol on ease of consecutive insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 2010;81(6):481-6.
34. Gemzell-Danielsson K, Mansour D, Fiala C, Kaunitz A, Bahamondes L. Management of pain associated with the insertion of intrauterine contraceptives. *Hum Reprod, Update*. 2013;19(4):419-27.
35. Allen RH, Raker C, Goyal V. Higher dose cervical 2% lidocaine gel for IUD insertion: a randomized controlled trial. *Contraception*. 2013;88(6):730-6.
36. Pergialiotis V, Vlachos DG, Protopappas A, Vlachos GD. Analgesic options for placement of an intrauterine contraceptive: a meta-analysis. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014;19(3):149-60.
37. Santos AR, Bahamondes MV, Hidalgo MM, Atti A, Bahamondes L, Monteiro I. Pain at insertion of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravida and parous women with and without cesarean section. *Contraception*. 2013;88(1):164-8.
38. Gibbons L, Belizan JM, Lauer JA, Betran AP, Merialdi M, Althabe F. Inequities in the use of cesarean section deliveries in the world. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(4):331.e1-19.