

CONTRACEPÇÃO



USO PROLONGADO DO IMPLANTE CONTRACEPTIVO INTRAUTERINO GYNEFIX E SEUS EFEITOS SOBRE A SAÚDE DAS USUÁRIAS

*Prolonged Use of the Intrauterine Contraceptive Implant Gynefix and its
Effects Upon the Health of the Users*

Amaury Teixeira Leite Andrade

Gilberto Nogueira Andrade

Dimas Augusto Carvalho Araujo

Anthony d`Aurea Gouvea Abranches

José Paixão Souza

ANDRADE, Amaury Teixeira Leite; ANDRADE, Gilberto Nogueira; ARAUJO, Dimas Augusto Carvalho; ABRANCHES, Anthony d`Aurea Gouvêa; SOUZA, José Paixão. Uso prolongado do implante contraceptivo GyneFix e seus efeitos sobre a saúde das usuárias. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 21, p. 25-36, 2002.

Resumo: Estudo do uso prolongado do implante contraceptivo GyneFix, no período compreendido entre 1989 e 2001. Foram acompanhadas 246 pacientes, com idade de 18-45 anos, média de $28,3 \pm 0,5$ anos, com paridade de 0 a 5 partos, com média de $1,2 \pm 0,2$ partos que foram distribuídas em períodos de observação de até 2 anos, de 2 a 4 anos, de 4 a 6 anos e acima de 6 anos de uso. A inserção foi realizada por médicos especialmente treinados com este implante, e os exames de controle foram feitos com 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a inserção e, a seguir, anualmente, sendo anotados os eventos de gravidez, dor, expulsão, sangramento, processo inflamatório pélvico, dados do exame clínico e laboratorial e outras complicações. Os achados mais freqüentes foram a tricomoníase, monilíase, dor ao manuseio e palpação uterina, cistite, sangramento uterino prolongado e aumentado. As usuárias, com esses achados, foram medicadas e não tiveram o DIU removido. Entre as 210 usuárias, no período de até dois anos, 146 (69,5%) não tiveram qualquer queixa e seu exame físico foi normal. Nos períodos seguintes, de 2-4, 4-6 a acima de 6 anos não tiveram qualquer queixa 69,2%, 75%, e 72%, respectivamente. Do total de 1212 anos/mulher de observação verificou-se uma baixa incidência de efeitos colaterais com o uso deste implante contraceptivo. Este novo DIU se apresenta como um dos melhores em uso, confirmando a expectativa dos inventores em relação à expulsão, dor, sangramento e inflamação, além de uma baixa incidência de gravidez indesejada. Seu principal problema é a expulsão (rara) não percebida pela paciente, apresentando nestes casos o risco de gravidez. Ao mesmo tempo, pode-se acrescentar que este implante não altera as condições de saúde da usuária, mesmo após mais de dez anos de uso.

Palavras-chave: DIU. Implante intrauterino. Uso prolongado.

INTRODUÇÃO

São poucos os relatórios de uso prolongado de dispositivos intrauterinos (DIUs), na literatura mundial. Efeitos sobre a saúde e suas possíveis conseqüências foram descritos por Sivin e Stern (7) com o emprego dos DIUs contendo cobre e levonorgestrel. As complicações mais importantes com o uso dos DIUs têm sido relatadas em diversos trabalhos, mas principalmente limitados à gravidez ectópica, aos processos inflamatórios pélvicos, à infertilidade tubária subsequente e à hipermenorréia, além da volta à fertilidade (ORY, 1981; ANDRADE; ARAUJO, 1996). As queixas das pacientes e os achados clínicos correspondentes, que também poderiam afetar a saúde das usuárias, não têm sido descritos com freqüência. Este trabalho visa analisar o emprego por longo prazo de um novo implante intrauterino já comercializado em todos os países da União Européia e em outros países, e suas possíveis influências sobre a saúde das usuárias, abordando-se os aspectos pouco citados na literatura, mencionados acima.

MATERIAL E MÉTODOS

O novo dispositivo intrauterino é um sistema de implante (Flexigard/GyneFix) que consiste em um fio cirúrgico de polipropileno, ao qual são fixados seis anéis ou cilindros de cobre (superfície total de cobre de 330 mm²), não tendo estrutura fixa, sendo ele fixado no miométrio (Figura 1) através de um nó previamente preparado. O DIU é inserido com uma agulha de fundo falso, a qual tem a penetração máxima de um centímetro, no miométrio.

A expectativa dos inventores deste novo DIU (WILDEMEERSCH et al., 1988) seria que, pela ausência de estrutura fixa, poderia reduzir o índice de expulsão, com queda acentuada de outros efeitos colaterais, tais como sangramento, dor e processo inflamatório pélvico.

A primeira fase desta pesquisa fez parte de um estudo multicêntrico do Programa Especial de Reprodução Humana (HRP), da Organização Mundial da Saúde (OMS). Neste estudo, este DIU foi comparado de maneira randomizada com o TCu 380A (com superfície de 380 mm² de cobre) (UNDP de 9 passou para 8 na ordem alfabética (obs: não se coloca numeração na lista de referências). Este último é manufaturado por GynoPharma Inc. (Somerville, NJ, EUA) já com larga experiência mundial, que foi comparado com o FlexiGard, também produzido pela mesma empresa.

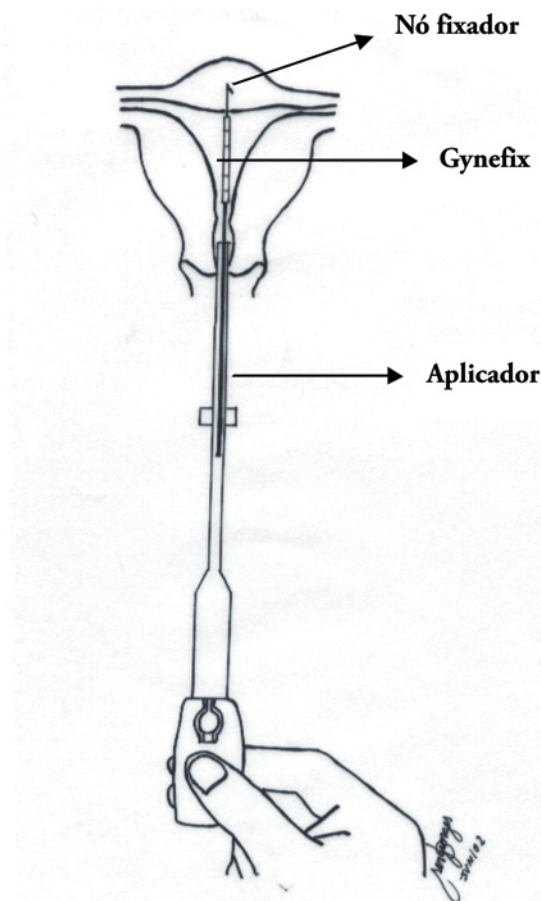


Figura 1: Gynefix inserido no miométrio da região fúndica do útero humano.

Após o estudo inicial, em que foram inseridos 100 DIUs tipo TCU 380A (Grupo 1) e 100 DIUs FlexiGard (Grupo 2), foi realizada uma modificação no aplicador do FlexiGard e, a partir de então, o implante passou a ser denominado Gynefix* e a seleção de pacientes passou a ser de forma aberta, sem comparação com o TCU 380A.

A inserção do DIU foi feita em mulheres saudáveis, que desejavam a contracepção, tinham idades entre 18 e 45 anos, paridade de zero a cinco e que, tendo conhecimento de outros métodos anticoncepcionais, preferiram o DIU.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética, da Universidade Federal de Juiz de Fora. Todas as participantes da pesquisa assinaram um termo de consentimento pós-informado. As usuárias passavam por entrevistas com psicólogo, recebiam orientação sobre contracepção e submetiam-se a exame médico completo, incluindo o exame colpo-citológico. As candidatas que tinham qualquer contra-indicação para o uso do DIU, como história prévia de doença inflamatória pélvica, hiper e polimenorréia, anemia, entre outras, eram excluídas do estudo.

A inserção foi realizada por médicos especialmente treinados com este implante e os exames de controle foram realizados com 1, 3, 6, 9 e 12 meses após a inserção e, a seguir, anualmente.

A usuárias do Gynefix foram submetidas à ultrasonografia pélvica transvaginal para medir a distância entre a serosa uterina e o 1º anel de cobre do implante, em todas as consultas, com a finalidade de verificar a posição do DIU na cavidade uterina.

A presença de dor à movimentação uterina ou palpação tubária, com suspeita de salpingite e/ou endometriose iniciais, não indicava a retirada do implante, mas foram tratadas com antibiótico por cerca de 5 dias, e se curadas, poderiam continuar na pesquisa. Caso contrário, o DIU era retirado e outro método anticoncepcional era aconselhado.

Foram inseridos 246 implantes (100 na 1a. fase-FlexiGard, e 146 na 2a. fase-GyneFix). A cada visita a usuária era submetida a anamnese geral e específica, suas queixas e exame físico eram anotados no prontuário.

As observações foram divididas nos seguintes períodos, em relação ao tempo de uso do implante: entre 1 e 2 anos, de 2 a 4 anos, de 4 a 6 anos e com mais de 6 anos de uso.

O estudo foi realizado no período de 1989-2001, sendo anotados: gravidez, dor, expulsão, sangramento, processo inflamatório pélvico, alterações ao exame clínico e outras complicações.

RESULTADOS

Características das usuárias

A idade das usuárias na época da inserção variou de 18 a 45 anos (TAB.1), com uma média de 28,3 ± 0,5 (EP) anos. Sua paridade ficou entre 0 (8 nulíparas) e 5 partos, com uma média de 1,2 ± 0,2 (EP) partos.

TABELA 1: Características das usuárias de Flexigard/ GyneFix.

Número de usuárias		246
Idade	18-45 anos	média 28,3 + 0,5 (EP) anos
Paridade	0-5 partos	média 1,2 + 0,2 (EP) partos
Observações	de 1 a 2 anos	210
	2 - 4 anos	114
	4 - 6 anos	69
	> 6 anos	40
Total de observações	1212 anos/mulher	

Em 246 inserções, 210 usuárias completaram pelo menos um ano de observação, com um total de 1212 anos/mulher.

Queixas/Achados Clínicos/Laboratoriais

Nos primeiros dois anos de observação (TAB. 2), os achados clínico/laboratoriais mais freqüentes foram a tricomoníase em 14 episódios, monilíase (11 casos), dor ao deslocamento e palpação uterina (11 casos), cistite (10 casos), sangramento prolongado (3 casos) e aumentado (2 casos), um caso de polimenorréia, um caso de doença inflamatória pélvica (DIP), um de colpíte inespecífica, um de cervicite, um com dor espontânea (sem achado clínico) e uma com vaginite repetitiva. As usuárias com esses acha-

* Gentilmente cedido pelo Grupo Internacional em Medicina Intrauterina, Hospital Universitário de Ghent, Bélgica.

dos foram medicadas e não foram excluídas do estudo. Entre as 210 usuárias, 146 (69,5%) não tiveram qualquer queixa e seu exame físico foi normal.

TABELA 2: Número de episódios de queixas/achados clínicos em mais de 10 anos de uso dos implantes.

Achados/ Tempo uso	<2 anos	2-4anos	4-6 anos	>6 anos	Total
Vulvovaginite	26	12	9	5	52
Dor movim. útero/anexo	11	3	4	2	20
Infecção urinária	10	4	0	0	14
Sangramento prol/aum	5	3	0	0	8
Marido /fios incomodam	7	0	0	0	7
DIP	1	3	0	0	4
Cervicite	1	3	0	0	4
Outros	4	4	0	0	8
Número de usuárias	210	114	69	40	
Sem queixas/ ex.normal	67,5%	69,2%	75%	72%	

Sete mulheres relataram que o parceiro queixava-se de que os fios estavam incomodando durante o ato sexual; os fios foram parcialmente cortados, com resolução do problema.

Entre os 2 e 4 anos de observação, foram encontrados 12 episódios de vaginite, 4 de disúria, 4 de dor discreta à movimentação uterina, 3 com doença inflamatória pélvica leve, 3 cervicites, 3 com sangramento aumentado mas aceitável pela usuária, 1 com sangramento pós-coito, 1 com polimenorréia e 1 com sangramento e dor. Após tratamento, nenhuma dessas queixas resultaram em descontinuação do método. Das 114 usuárias, observadas por 2-4 anos 69,2% dos casos mostraram-se assintomáticos.

No grupo de usuárias com 4 a 6 anos de estudo, houve 9 episódios de vulvovaginite, 4 de salpingite inicial, que uma vez tratadas permaneceram na pesquisa, sendo que 75% das mulheres estavam assintomáticas e com o exame clínico normal.

Das 40 mulheres com mais de 6 anos de uso do GyneFix, 5 tiveram um episódio de vulvovaginite e 2 apresentaram dor à movimentação uterina, sendo que 72% não tinham qualquer queixa.

Quando se avalia a incidência de anormalidades clínicas, laboratoriais e queixas das usuárias em relação ao total de 1212 anos/mulher de observação (Tabela. 3), verificou-se uma baixa incidência de complicações em relação ao uso deste implante contraceptivo, sendo os mais frequentes vulvovaginite, dor pélvica ao exame e infecção urinária.

TABELA 3: Episódios de queixas/achados clínicos por 100 anos/mulher.

Achados clínicos	
Vulvovaginite (tricomonas, monilia, outros)	6,3
Dor à movimentação útero/anexo	2,4
Doença inflamatória pélvica	0,5
Infecção urinária baixa	1,7
Sangramento prolongado/aumentado	1,0
Marido: fios incomodando	0,8
Cervicite	0,5
Outros	1,0

Descontinuações

Entre as razões médicas de descontinuação (Tabela 4), houve 5 gestações indesejadas (0,4 por 100 mulheres-ano) que ocorreram após 3 meses, 9 meses, 2 anos, 4 anos e 5 anos de uso, nenhuma gravidez ectópica, sendo 2 com o DIU *in situ* e 3 após a expulsão despercebida pela usuária.

TABELA 4: Índice cumulativo de descontinuações por 100 usuárias com o emprego do GyneFix.

Razões/Tempo uso	<2 anos	2-4 anos	4-6 anos	>6 anos
<u>Médicas</u>				
Gravidez	0,2	0,3	0,4	0,4
Expulsões	0,8	1,0	1,1	1,1
Sangr.prolong/excesso	0,2	0,3	0,3	0,3
DIP	0,1	0,1	0,1	0,1
Total médicas	1,3	1,7	1,9	1,9

Não médicas				
Desejo de gravidez	1,3	2,0	2,3	2,5
Não nec contcep.	0,2	0,4	0,5	0,6
Pessoal	0,1	0,1	0,1	0,1
Perda de seguimento	0,6	0,8	1,0	1,1
Continuações	84,9	74,6	72,7	59,4*
Número de usuárias	210	114	69	40

* 10 usuárias terminaram estudo de 10 anos da OMS

As expulsões ocorreram em maior número (10 casos) nos 2 primeiros anos de uso, com o antigo aplicador do Flexigard e estavam relacionadas com a aplicação incorreta do implante. Uma vez corrigido o aplicador, houve apenas 2 expulsões no grupo de usuárias de 2 a 4 anos/uso e uma no grupo de 4 a 6 anos de uso, com um total de 1,1 por 100 mulheres/ano.

Nos primeiros 4 anos de uso, houve apenas 5 casos de sangramento excessivo ou prolongado não aceitável pela usuária, que resultaram em retirada do dispositivo. A outra descontinuação (1 caso) foi por doença inflamatória pélvica.

A causa de descontinuação mais freqüente por razão não médica foi o desejo de nova gravidez (39 casos).

Perda de seguimento: houve perda de seguimento de 13 usuárias, ou seja 1,1 por 100 mulheres/ano.

O índice de descontinuação acumulado foi de 40,6%, conseqüentemente a continuidade de uso ocorreu em 59,4% de todas as admitidas na pesquisa, após 11 anos de estudo.

Distância Serosa – 1º anel: Pela ultra-sonografia transvaginal realizada em 108 mulheres, medindo a distância entre a serosa uterina e o primeiro anel de cobre do DIU, logo após a inserção, aos 3, 6, 12 meses depois e, a seguir, anualmente, verificou-se que a média dessas distâncias na admissão era de $1,2 \pm 0,2$ cm e na última consulta era de $1,1 \pm 0,2$ cm, não havendo, portanto, diferença estatística significativa.

Os fios dos implantes, apesar de cortados entre 2 a 3 cm do orifício externo do colo uterino, não estavam visíveis em cerca de 25 % dos casos durante, mas com a ultra-sonografia realizada em todos esses casos, foi possível assegurar à usuária que o DIU estava bem posicionado.

DISCUSSÃO

Sendo o DIU um método contraceptivo considerado altamente eficaz para uso em longo prazo e o DIU TCu 380A aprovado para uso por 10 anos, é interessante avaliar se um método contraceptivo empregado por tão longo tempo poderia afetar de alguma maneira a saúde das usuárias, levando-se em consideração que são mulheres saudáveis.

Este novo dispositivo intrauterino, o implante GyneFix se caracteriza por ausência de estrutura fixa e, segundo os inventores, seria capaz de diminuir a incidência de hipermenorréia, expulsão e dor (VAN KETS et al, 1997). No presente estudo, foram avaliadas mulheres de 18 a 45 anos de idade, que optaram pelo uso do GyneFix por um longo período de tempo, e as observações se prolongaram por mais de 10 anos. A maioria das usuárias foi de mulheres com 1,2 filhos, mas, em oito casos, foram empregados em nulíparas. Embora não tenha sido possível avaliar no presente estudo este grupo de usuárias, Van Kets e outros. (1995) têm já larga experiência, com bons resultados em nulíparas selecionadas.

Quanto aos achados clínicos sobre outros DIUs, na literatura (SIVIN; STERN, 1994; SIVIN et al., 1990), detectou-se que entre as alterações menstruais mais comuns são observadas com o DIU de levonorgestrel com alta incidência de amenorréia (30% das usuárias), enquanto que com o uso do GyneFix foi desprezível.

Quanto aos problemas de metrorragia, menorragia e manchas, com o DIU T de cobre foram observadas 3,0 por 100 mulheres ano (SIVIN; STERN, 1994). No presente estudo do Flexigard/GyneFix, a incidência de queixas de sangramento excessivo ou prolongado atingiu o índice de 1,0, porém a descontinuação por estas queixas foi de 0,3 por 100 mulheres/ano, cumulativas aos 11 anos de uso, demonstrando que a maior parte das usuárias considerava esta queixa como aceitável, não solicitando a remoção do DIU.

Entre as queixas e achados clínicos não relacionados com menstruação, Sivin e Stern (1994) observaram a leucorréia como a condição mais comumente observada, com índices de 15,0 por 100 anos para o DIU de levonorgestrel e de 14,1 por 100 para o TCu 380, ao passo que no presente estudo as vulvovaginites ocorreram em apenas 6,3 por 100 anos/mulher.

Para os processos inflamatórios como DIP, Sivin e Stern (1994) relatam incidência de 0,7 por 100 anos para os DIUs de levonorgestrel e de cobre, enquanto que no presente trabalho, com este novo DIU, a descontinuação por esta razão foi de 0,1 por 100 mulheres/ano, uma diferença significativa. Deve-se considerar que, no presente estudo, uma queixa de dispareunia, a observação de salpingite ou endometrite iniciais ou um simples dolorimento à movimentação uterina eram tratados por alguns dias, com antibióticos de largo espectro e, uma vez curadas, as usuárias permaneciam no estudo, sem outros problemas, resultando num baixíssimo índice de descontinuação por inflamação.

Não houve nenhuma queixa de dismenorréia com o uso do GyneFix, ao passo que com o TCU 380A Sivin e Stern (1994) relataram uma taxa de 0,2 por mulheres/ano.

Uma queixa relativamente freqüente com este implante foi a incidência de queixas urinárias como disúria e cistite em 1,7 por 100 anos, mais elevada que nas observações de Sivin e Stern com 0,1 /100 anos. No entanto nenhuma dessas usuárias foi eliminada da pesquisa, com cura após tratamento.

A incidência de gravidez foi mais baixa que em outros estudos, com uma taxa cumulativa de 0,4 por 100 anos/mulher. Sivin e Stern encontraram, aos 7 anos de estudo, uma taxa de 1,1 para o LNG 20 e de 1,4 para o TCU 380 A. Não houve nenhuma gravidez ectópica. A inserção fúndica do dispositivo permite a liberação de cobre no local apropriado, prevenindo a incidência de gravidez tópica e ectópica (WILDEMEERSCH et al., 1999).

O índice de expulsão com o DIU LNG 20 foi de 2,9 e com o TCU 380A foi de 1,8 por 100 anos. No presente estudo, o índice cumulativo foi de 1,1 porém deve ser considerado que 0,8 ocorreram nos dois primeiros anos de uso com o uso do aplicador original, que apresentou certa dificuldade durante a inserção (WU; HU; WILDEMEERSCH, 2000); a incidência com o novo aplicador foi de apenas 0,3 entre os 2 e os 11 anos.

O desconforto dos maridos com os fios, incomodando durante o coito, ocorreu em 0,8 por 100 anos de uso, apenas nos 2 primeiros anos de uso, mas APós a redução do comprimento dos fios, a queixa desapareceu.

O que mais impressiona neste estudo é que o índice de continuação é elevado – 59.4 % após mais de 10 anos de estudo – mais elevada que em estudos com outros DIUs.

Pelo estudo até o presente momento, este DIU se apresenta como um dos melhores em uso, confirmando a expectativa dos inventores em relação a expulsão, dor, sangramento e inflamação, além de uma baixa incidência de gravidez indesejada. O principal problema deste DIU é a expulsão não percebida pela paciente e a possível gravidez sem proteção. Ao mesmo tempo pode-se atestar que este implante não altera as condições de saúde das usuárias, após mais de 10 anos de uso.

CONCLUSÕES

Do total de 1212 mulheres/ano de observação verificou-se uma baixa incidência de todos os problemas apresentados pelas usuárias em relação ao uso deste novo implante contraceptivo. Este novo DIU se apresenta como um dos melhores em uso, confirmando a expectativa dos inventores em relação a expulsão, dor, sangramento e inflamação, além de uma baixa incidência de gravidez indesejada. Ao mesmo tempo pode-se acrescentar que este implante não altera as condições de saúde da usuária, mesmo após mais de 10 anos de uso.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o excelente trabalho de seleção e acompanhamento de Sonia Maria de Almeida, com dedicação exaustiva durante todo o longo estudo e a Sérgio Borges pelo desenho da Figura 1.

ANDRADE, Amaury Teixeira Leite; ANDRADE, Gilberto Nogueira; ARAUJO, Dimas Augusto Carvalho; ABRANCHES, Anthony d'Aurea Gouvêa; SOUZA, José Paixão. Prolonged use of the intrauterine contraceptive implant GyneFix and its effects upon the health of the users. *Boletim do Centro de Biologia da Reprodução*, Juiz de Fora, v. 21, p. 25-36, 2002.

Abstract: A study of prolonged use of GyneFix 330, a new copper contraceptive intrauterine implant in the period of 1989 to 2001, with 246 users, with ages between 18 and 45 years, mean of 28.3 ± 0.5 years, parity of 0 to 5, mean of 1.2 ± 0.2 deliveries, divided in groups of observation from up to 2 years, 2 - 4, 4 - 6 and more than 6 years of use. Insertions were done by specially trained physicians, controls were at 1, 3, 6, 9, 12 months after insertion and then yearly afterwards, observed for events of pregnancy, pain, expulsion, bleeding, inflammatory disease, clinical complaints and laboratory findings and other complications. The

most frequent clinical complaints and laboratory findings were, trichomoniasis, moniliasis, tenderness of uterine manipulation, cystitis, prolonged or increased bleeding. The users with these findings were medicated and they were often cured and not discontinued. Among the 210 users of the period until 2 years, 146 (69.5%) did not have any complaint and their examinations were normal. In the subsequent periods of 2 - 4, 4 - 6 and more than 6 years, no complaints were observed in 69,2%, 75.5%, and 72% respectively. Of the total of 1212 women/years of observation, there was a low incidence of all problems related to the use of this contraceptive method. This new IUD is one of the best in use, confirming the expectancy of the inventors in relation to low expulsion, pain, bleeding and inflammation rates, including the low incidence of undesired pregnancy, despite its main problem that is the unnoticed expulsion of the IUD. At the same time, it can be added that this implant/IUD do not alter the conditions of the health of the user even after more than 10 years of study.

Keywords: IUD. Intrauterine copper contraceptive implant. Prolonged use.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, A. T. L.; ARAUJO, D. A. C.; ANDRADE, G. N. Study of menstrual blood loss and iron stores in women wearers of two IUDs: TCu 380A and Flexigard - final report. **Boletim do Centro de Biologia da Reprodução**, Juiz de Fora, v. 15, p. 7-14, 1996.
- BURKMAN, R.T. Women's Health Study. Association between intrauterine contraceptive devices and pelvic inflammatory disease. **Obstet. Gynecol.**, n. 57, p. 269-276, 1981.
- FARLEY, T. M. M.; ROSENBERG, M. J.; ROWE, P. J.; CHEN, J. H.; MEIRIK, O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. **Lancet**, n. 339, p. 785-788, 1992.
- MISHELL, Jr., D. R. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety and efficacy. **Contraception**, n. 58, p. 455-535, 1998.
- ORY, H.W. Women's Health Study. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: new perspectives. **Obstet. Gynecol.**, n. 57, p. 137-144, 1981.
- SIVIN, I. et al. Long-term contraception with the Levonorgestrel 20mcg/day (LNg20) and the Copper T 380 Ag intrauterine devices: A five-year randomized study. **Contraception**, n. 42, p. 361-378, 1990.
- SIVIN, I.; STERN, J. Health during prolonged use of levonorgestrel 20 ug/d and the Copper TCu 380Ag intrauterine contraceptive devices: a multicenter study. **Fertil Steril.**, n. 61, p. 70-77, 1994.
- UNDP, UNFPA, AND WHO SPECIAL PROGRAMME OF RESEARCH, DEVELOPMENT AND RESEARCH TRAINING IN HUMAN REPRODUCTION, WORLD BANK. IUD Research Group. The TCu 380A IUD and the frameless IUD "the FlexiGard": interim three-year data from an international multicenter trial. **Contraception**, n. 52, p. 77-83, 1995.
- VESSEY, M.; YEATES, D.; FLAVEL, R. Risk of ectopic pregnancy and duration of use of an intrauterine device. **Lancet**, n. 2, p. 501-502, 1979.
- WILDEMEERSCH, D. et al. The Copper-Fix (Cu-Fix): a new concept in IUD technology. **Adv. Contraception**, n. 4, p. 197-205, 1988.
- _____. The frameless intrauterine contraceptive implant for interval, emergency and postabortal contraception - an update. **Br. J. Fam. Plann.**, n. 24, p. 149-259, 1999.
- WU, S.; HU, J.; WILDEMEERSCH, D. Performance of the frameless GyneFix and the TCu380A IUDs in a 3-year multicenter, randomized, comparative trial in parous women. **Contraception**, n. 61, p. 91-98, 2000.

