

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE RESIDÊNCIA MÉDICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Programa de Residência Médica em Endoscopia Ginecológica

DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL E ENDOMETRIOSE:
O QUE DIZEM OS ESTUDOS E COMO AS PACIENTES DA INSTITUIÇÃO
RESPONDEM A ESTE TRATAMENTO

RESIDENTE LUÍSA DE CAMPOS LORETO

ORIENTADOR PROFESSOR JOÃO SABINO LAHORGUE DA CUNHA FILHO

JANEIRO DE 2023

CIP - Catalogação na Publicação

de Campos Loreto, Luísa
DISPOSITIVO INTRAUTERINO DE LEVONORGESTREL E
ENDOMETRIOSE: O QUE DIZEM OS ESTUDOS E COMO AS
PACIENTES DA INSTITUIÇÃO RESPONDEM A ESTE TRATAMENTO /
Luísa de Campos Loreto. -- 2023.
14 f.
Orientador: JOÃO SABINO LAHORGUE DA CUNHA FILHO.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, ENDOSÓPIA GINECOLÓGICA, Porto Alegre,
BR-RS, 2023.

1. Endometriose. 2. DIU Levonorgestrel. I. SABINO
LAHORGUE DA CUNHA FILHO, JOÃO, orient. II. Título.

1. Resumo

A endometriose é uma doença crônica que atinge em torno de 10% da população feminina no menacme, com diversos fenótipos clínicos. Em muitos casos, a patologia tem efeitos deletérios importantes na qualidade de vida da população afetada. Os tratamentos são múltiplos e dependem dos sintomas causados e de quais os objetivos da doente com a intervenção.

No caso das pacientes com dor pélvica e endometriose, o uso do DIU de Levonorgestrel (DIU-LNG) mostra-se uma opção terapêutica importante dentro do arsenal disponível. Auxilia as pacientes com dismenorreia e dor crônica, com eficiência comprovada em diversos estudos.

Este trabalho visa revisar na bibliografia o papel do DIU-LNG no tratamento das mulheres com endometriose e dor e comparar esta revisão com a resposta clínica das pacientes do ambulatório da instituição a esta opção terapêutica.

2. Revisão Bibliográfica

Por definição, endometriose é a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma doença crônica que afeta significativo número de pacientes no menacme – com prevalência em torno de 6 a 10%. Em pacientes com dor pélvica crônica, este número chega a 82%. Já nas pacientes inférteis, a prevalência pode chegar a 50%. Manifesta-se de forma heterogênea na população afetada – apresenta-se em 3 fenótipos: doença peritoneal, doença profunda infiltrativa e endometrioma ovariano. É manejada conforme os sintomas e os objetivos das mulheres doentes com o tratamento instituído, pensando-se em tratamentos planejados em longo prazo.^{1, 2}

Quando analisamos as opções terapêuticas para as pacientes que apresentam sintomas algícos ocasionados pela doença, encontramos um grande arsenal para o tratamento clínico, se destacando os bloqueadores da atividade hormonal da doença: progestágenos orais, progestágenos injetáveis, pílulas combinadas, implante subcutâneo de etonogestrel e Dispositivos Intrauterinos de Levonorgestrel (DIU-LNG) – tema de estudo deste trabalho.² Os tratamentos com bloqueio hormonal citados são a primeira escolha nas pacientes sem desejo reprodutivo e dor.^{1, 2} A escolha do DIU-LNG como tratamento dessas pacientes é recomendação de diversos Guidelindes, inclusive o publicado em 2022 pela ESHER, tendo tal orientação o grau de evidência 1A, baseando-se em estudos clínicos randomizados importantes sobre o tema. Estes estudos, inclusive um deles brasileiro, mostra melhora significativa nas escalas de dor e no nível de satisfação das pacientes submetidas a este tratamento.^{22, 23, 24} Não parece haver diferença significativa na eficácia entre os tratamentos hormonais e suas diferentes vias de administração, mas, em torno de um quarto a um terço das pacientes serão refratárias à dor quando manejadas dessa forma, devendo fazer uso de outros tratamentos disponíveis (análogos do GnRh, cirurgia, moduladores da dor, etc).^{1, 2}

A escolha entre as opções de bloqueio hormonal deve ser feita com base nas preferências da paciente, nas comorbidades e no custo do tratamento. Apesar do DIU-LNG ter um custo alto inicial, o valor se dissolve no decorrer dos anos de uso, passando a ser até mais econômico que os demais progestágenos. Ele oferece segurança na contracepção e evita a tomada diária de medicações, trazendo a comodidade dos métodos de longa duração reversíveis (LARCs) e a aderência ao tratamento.²

Os DIUs são muito populares mundialmente e são os métodos reversíveis mais usados – 14,2% das mulheres os escolhem. Dentro das opções de DIUs, os de Levonorgestrel de 52mg (exemplo, o DIU da marca Mirena) apresentam efeitos adicionais à contracepção que podem auxiliar no tratamento de algumas patologias ginecológicas: provocam redução do volume de sangramento e das cólicas.¹⁴ O DIU-LNG atua liberando baixas doses de levonorgestrel diárias (em

torno de 20µg), o que resulta em menos efeitos colaterais quando comparamos este método com os progestágenos orais – estes últimos se concentram em maior quantidade no sangue.⁶ É, juntamente com os contraceptivos orais combinados, a primeira opção no manejo da endometriose causadora de dor pélvica, assim como primeira linha na busca de controle da dor e redução da recorrência de sintomas nas paciente submetidas a cirurgia, segundo o Guideline Prático da Hum Reprod de 2018.¹²

O levonorgestrel presente do DIU é um hormônio sintético pertencente à classe dos derivados da 19-nortestosterona, da segunda geração de progestágenos. Quando liberado intraútero, tal hormônio apresenta um tropismo pelo tecido endometrial e, como já citado, causa menos efeitos sistêmicos. Como contraceptivo, atua promovendo espessamento do muco cervical e reduzindo a mobilidade tubária, dificultando assim o caminho dos espermatozoides e do oócito. Causa também a decidualização endometrial, impedindo a implantação do blastocisto – o que adicionalmente reduz o volume do sangramento e a atividade dos focos ectópicos endometrióticos causadores de dor. Atua em algumas mulheres, principalmente no início do uso, inibindo a ovulação. Tal efeito não se concretiza com o passar dos meses, acredita-se que devido a redução da dose hormonal liberada pelo DIU – o efeito ovariano é, portanto, dose dependente. Para que a ovulação fosse sempre inibida, seria necessária a liberação diária de no mínimo 50 µg do hormônio, e não as 20 µg que são rotineiramente liberadas.¹⁴

Existem 4 tipos de funcionamento ovariano nas usuárias de DIU-LNG, segundo as revisões. O primeiro, seria um ovário anovulatório e que não produz estrogênio. No segundo tipo, teríamos novamente a anovulação e, desta vez, um aumento na produção do estrogênio. No terceiro comportamento ovariano, encontramos uma fase proliferativa normal, culminando na ovulação, porém, com a fase lútea inadequada. No quarto tipo, o ciclo ovulatório é normal. Os dois primeiros são observados com maior frequência quanto maior a concentração sanguínea do LNG – ou seja, no primeiro ano de uso. Neste primeiro ano, 85% das pacientes têm ciclos anovulatórios (primeiro e segundo tipo) e apenas 15% mantém a anovulação após este período. Com isso, a amenorreia parece ser mais comum nos ciclos anovulatórios, demonstrando o efeito do hormônio no endométrio – células endometriais perdem a sensibilidade ao estrogênio, atrofiando. A atrofia se mantém mesmo com o retorno dos ciclos ovulatórios, mantendo em muitos casos o controle da dor da endometriose. Portanto, a ação mais importante do DIU-LNG é na atrofia endometrial – tanto para a contracepção quanto no combate à dor da endometriose. A atrofia se mantém, dependendo menos do valor sérico de LNG do que a anovulação.^{14, 15}

O levonorgestrel liberado pelo DIU atua sistemicamente ocupando os receptores de progesterona das células endometriais, provocando a decidualização e atrofia das mesmas. Além disso, atua localmente nas lesões

pélvicas, diminuindo os fatores inflamatórios no líquido peritoneal e reduzindo também a congestão vascular pélvica e, dessa forma, combate às queixas algicas endometrióticas.⁶

No fenótipo das pacientes com endometrioma ovariano, o DIU-LNG não parece ser a melhor opção, já que o mesmo nem sempre bloqueia a ovulação e suspeita-se que os endometriomas tenham origem nos corpos lúteos ovulatórios. Parece também não ter efeito tão significativo quando a principal queixa algica é a dispareunia.^{2, 3, 4, 5} Entretanto, revisão sistemática mostra uma melhora significativa nos escores análogos visuais da dor, nos níveis de Ca 125 e na graduação ASRM da doença, confirmando sua indicação no tratamento dos fenótipos de doença profunda e peritoneal.⁶

Estudos mostram que 75% das usuárias relatam estar satisfeitas ou muito satisfeitas com o uso do método no seguimento de um ano. Os principais efeitos colaterais esperados são sangramentos de escapes e formação de cistos ovarianos, mas que não afetaram a porcentagem de pacientes satisfeitas com o método.⁷ Numa revisão de Cochrane de 2021 sobre o tema, foi identificado em um estudo aumento pequeno, mas significativo, das paciente queixando-se de melasma e de inchaço, quando comparadas com as paciente que não usaram DIU-LNG no manejo pós-operatório da endometriose.¹³ O DIU-LNG interfere muito pouco nos níveis séricos de estrogênio e progesterona, portanto, pouco efeito na massa óssea. Também não atua variando o peso das usuárias e é possivelmente um protetor do sistema cardiovascular, faltando estudos mais robustos sobre este último tema.¹⁵

Numa revisão sistemática com mais de 7000 pacientes, o DIU-LNG estava, junto com o análogo e GnRH e o dienogeste, entre os fármacos que provocavam a maior melhora no sintoma de dor pélvica. Entretanto, não estava entre os três principais métodos farmacológicos na melhora da dispareunia e da dor pélvica não associada à menstruação.¹¹ Já num estudo duplo cego randomizado com 55 pacientes submetidas a cirurgia, foi identificado uma melhora da dismenorreia (dado já bem estabelecido) e também na dor pélvica não cíclica nas paciente que usaram DIU-LNG no pós-operatório, dentro do primeiro ano. Neste estudo, também não houve melhora importante da dispareunia.⁸ Dentro duma revisão sistemática da Cochrane de 2021, identificou-se melhora significativa na qualidade de vida e maior satisfação com o tratamento proposto nas usuárias de DIU-LNG, mas, não identifica evidência de alta qualidade que suporte o uso do DIU-LNG no pós-operatório.¹³

A eficácia em 1 ano já é, no geral, bem estabelecida na literatura. Porém, menos trabalhos mostram um seguimento a longo prazo e, os que o fazem, mostram uma piora progressiva no controle da dor com o passar dos anos. Dentro duma importante revisão sistemática, nos primeiros seis meses, 85% das pacientes seguiam com o método. O índice caiu para 68% em um ano e para

62% em dois anos. Apenas 56% continuavam com o método após 3 anos de seguimento – porcentagem similar foi encontrada quando analisada a eficácia do DIU no tratamento de sangramento aumentado. Um bom fator preditor de efetividade do método é a melhora dos sintomas álgicos já nos primeiros meses da inserção.^{9,10} O uso do DIU-LNG foi também amplamente estudado como método de bloqueio hormonal a ser usado após o tratamento cirúrgico da endometriose, se mostrando eficaz em evitar a recorrência - previne uma recorrência a cada 3 pacientes tratadas.^{7, 6, 8, 10}

Este trabalho de revisão bibliográfica tem como meta, além da revisão do tema feita acima, comparar a resposta das pacientes desta instituição ao DIU-LNG com a resposta das pacientes nos estudos prévios realizados.

3. Justificativa

Visto a alta prevalência da doença, sua cronicidade, seus diversos fenótipos e a grande gama de tratamentos fornecidos pela instituição – incluindo o DIU de Levonorgestrel, se faz necessária a revisão da literatura sobre o tema e a comparação dos dados da literatura com a resposta clínica das pacientes do ambulatório do HCPA a este tratamento.

4. Objetivos

Analisar, em uma revisão da literatura, os benefícios do tratamento da endometriose com DIU de Levonorgestrel (DIU-LNG), sua durabilidade, sua eficácia em comparação aos demais tratamentos. Este trabalho também visa, como objetivo geral, analisar como as pacientes com endometriose da instituição responderam ao tratamento com DIU-LNG.

Como objetivos específicos, temos o detalhamento do perfil fenotípico da amostra e sua relação com o sucesso do tratamento, o tipo de endometriose tratada, observar se o DIU está sendo utilizado por 5 anos ou se é necessário a troca anterior, se são necessários adjuvantes no tratamento intraútero, a associação entre adenomiose e sangramento aumentado com a manutenção do tratamento com o DIU.

5. Metodologia

Revisão bibliográfica nas principais plataformas de base de dados (Pubmed, Cochrane, etc) e análise de prontuários dos atendimentos ambulatoriais do último ano de forma retrospectiva e observacional, de forma qualitativa e quantitativa a respeito resposta clínica das pacientes atendidas nos ambulatórios com endometriose que foram tratadas com DIU de levonorgestrel.

6. Resultados

No último ano, foram introduzidos 198 DIU-LNG na instituição, com vistas aos mais diversos fins, destacando-se: anticoncepção, tratamento de sangramento uterino anormal, tratamento hormonal pós-menopausa, tratamento de outras causas de dor pélvica crônica e endometriose. Dentro desse montante, 35 foram inseridos para tratamento de endometriose, especificamente, conforme os dados coletados e computados durante as inserções, demonstrando o importante uso dentro do serviço dessa opção terapêutica.

Foram analisados, a partir da agenda “ginecologia endoscópica endometriose” do ambulatório da equipe 2, 48 prontuários de pacientes com

endometriose e usuárias de DIU-LNG, que tiveram atendimento de março de 2022 até dezembro de 2022. Identificamos que a população estudada tem em média 36 anos, tendo a mais velha 50 anos e a mais jovem 21 anos. A maioria é branca - 85% da amostra, com um IMC médio de 28, caracterizando sobrepeso. Quanto à escolaridade, identificamos que a maioria apresentava ensino médio completo - 43% da amostra. Dessas 48 pacientes, 10 tiveram o DIU-LNG inserido no pós operatório, com objetivo de evitar recidiva da doença.

A identificação da classificação a endometriose de cada paciente estudada foi prejudicada pelo preenchimento deficitário do prontuário. Identificamos 21 pacientes com o fenótipo da endometriose profunda, 12 pacientes com endometrioma - sendo apenas 1 dessas sem associação de endometriose profunda e 18 pacientes com endometriose peritoneal dentre as estudadas. Não estava caracterizado o tipo de endometriose em 9 prontuários.

Dentro do total de pacientes endometrióticas estudadas, 13 apresentavam também adenomiose, ou seja, 27% da amostra, e 16 queixavam-se de menorragias em conjunto com a queixa de dor associada a endometriose, característica identificada portanto em 33% das pacientes. Os diferentes fenótipos de endometriose e a presença de adenomiose em associação não foram determinantes no sucesso do tratamento, não sendo importante na continuidade do tratamento com o DIU-LNG, apesar das associações não mostrarem significância estatística.

Características Gerais da Amostra	
Idade	média de 36 anos
IMC	média de 28 - sobrepeso
Cor	85% brancas
Escolaridade	48% com ensino superior completo
Fenótipo da endometriose	48% endometriose profunda
	21% <u>endometrioma</u> e endometriose profunda
	2% <u>endometrioma</u> isolado
	37% endometriose peritoneal
<u>Adenomiose</u>	23%
<u>Menorragias</u>	33%

O tempo de uso do tratamento foi em média de 24,5 meses. Durante o período de tratamento, 87% das pacientes relataram uma melhora dos sintomas algícos causados pela endometriose. Não foi possível avaliar com qualidade a exata melhora, já que houve uma grande deficiência no registro em prontuário do escore análogo visual (EAV) da dor nos prontuários estudados - apenas 9 prontuários contavam com o EAV antes da inserção do DIU e apenas 4 descreviam o EAV após o 6 meses do uso do DIU.

Quanto à manutenção do tratamento, identificamos que 83% das mulheres mantinham o DIU-LNG como tratamento da endometriose. Dentro das 16% que descontinuaram o tratamento, 62% suspenderam o uso por manutenção ou piora da dor, 25% por dor associada a sangramento e 1,2% das pacientes expulsou o DIU-LNG. A tabela abaixo expõem detalhadamente tais dados.

Continuaram o uso:	83% - 40
Descontinuaram o uso:	16% - 8
Motivo da descontinuação	
Dor:	62% - 5
Dor e sangramento:	25% - 2
Expulsou:	1,2% - 1

Detectamos que 43,8% das pacientes pesquisadas necessitaram de tratamentos adjuvantes ao DIU-LNG. Os principais tratamentos que foram utilizados em conjunto ao progestágeno intrauterino, em 14,5%, foram os tratamentos hormonais via oral - anticoncepcionais combinados e progestágenos. Os moduladores da dor atuantes no sistema nervoso central também foram utilizados em adjuvância do DIU-LNG - Amitriptilina, Pergabalina, Gabapentina, Desvenlafaxina, etc - utilizados em 12,3% dos casos. Foram encaminhadas para a cirurgia 6% das endometrióticas que estavam em uso do DIU-LNG. Optaram pela troca antes dos 5 anos de validade 4% das pacientes. A presença de adeniose não se mostrou correlacionada à necessidade de tratamentos complementares ao progestágeno intrauterino.

7. Discussão

O tempo médio de uso de 24,5 meses da amostra condiz com os estudos, que identificam altas taxas de descontinuidade do tratamento com o DIU-LNG no decorrer do tempo. Em 2 anos, apenas 62% da população estudada numa importante revisão sistemática mantinha o tratamento. Na amostra deste estudo, 87% das pacientes mantinham o tratamento.^{9, 10}

Foi identificado também altas taxas de tratamentos adjuvantes ao DIU-LNG: 43% das pacientes receberam algum tratamento complementar, o que também condiz com os estudos, onde cerca de 1 terço a 1 quarto das pacientes tratadas necessita de abordagens associadas.^{1, 2} O tratamento concomitante da dor crônica, na tentativa de dessensibilização do sistema nervoso central é também essencial no sucesso do tratamento. Pode ter interferido nestes dados

a brevidade do período estudado e a gravidade das pacientes encaminhadas a este serviço, já com o sistema nervoso sensibilizado na sua via nociceptiva. O atraso no diagnóstico da doença e no seu adequado manejo também pode ter influenciado no grande número de pacientes necessitando de adjuvantes.¹⁹ São necessários acompanhamentos mais longos e volumosos para conclusões mais sólidas.

Adenomiose e endometriose se apresentam em associação em até 70% dos casos, nos estudos de infertilidade, em especial. Há grande dúvidas na literatura quanto à real prevalência da endometriose. Nesta amostra, a associação foi de 27%. Tal discordância pode ter ocorrido devido às dificuldades e heterogeneidade no diagnóstico imagiológico da adenomiose na literatura e na prática clínica, sendo o diagnóstico definitivo certo apenas com o anatomopatológico, ou seja, após a histerectomia. Nos espécimes de histerectomia, o dado coletado parece concordar com as estatísticas dos grandes estudos, onde em torno de 20 a 30% dos úteros histerectomizados são adenomióticos.^{16, 21}

Quanto às características da amostra, notamos a presença do aumento de peso das mulheres estudadas, sendo o IMC médio de 28, portanto, sobrepeso. Repetidos estudos observacionais vem mostrando uma correlação inversa entre obesidade e endometriose - parece que as obesas apresentam menos endometriose. Apesar disso, a obesidade não é fator protetor da doença e, pelo contrário, parece estar associada a formas mais graves da patologia. Visto que 40% da população mundial tem sobrepeso e 13% é obesa, a amostra parece ser condizente com os demais estudos. Pesquisas mostram que a obesidade não parece interferir na efetividade do DIU-LNG ao tratar a dor da endometriose, o que concorda com este trabalho. Sabe-se que as pacientes obesas tendem a apresentar maior irregularidade menstrual e sangramento em maior volume, o que pode atrapalhar o sucesso no tratamento com DIU-LNG, ao mesmo tempo em que o DIU-LNG favorece o controle desses sintomas. Além disso, o risco aumentado para hiperplasia de endométrio e consequentemente para câncer de endométrio nas obesas favorece a escolha do DIU como tratamento, visando também a prevenção dessas patologias.^{17, 18}

A caracterização dos tipos de endometriose acometendo a amostra também foi diferente do estimado nos grandes estudos, onde acredita-se que 20% das pacientes endometrióticas sejam acometidas pela doença profunda. Nesta arguição, 45% das pacientes possui o fenótipo da endometriose profunda e 39% o fenótipo da doença peritoneal, enquanto os grandes estudos sobre os tipos de endometriose mostram índices diferentes. Provavelmente, tal dado se deve ao viés de seleção do estudo - por ser um serviço de referência cirúrgico, pacientes com endometriose profunda e doenças mais graves são encaminhadas com mais frequência.²⁰

As associações apresentadas não se mostraram significativas. Apesar disso, identificamos tendências importantes quanto aos temas, demonstrando a importância de prosseguimento dos estudos sobre endometriose e o DIU-LNG.

8. Conclusão

São necessários estudos maiores, em número de prontuários estudados e em período de tempo de acompanhamento inclusive, para identificar com significância estatística a exata resposta clínica das pacientes com endometriose em uso do DIU-LNG. Foi identificada a tendência de melhora das pacientes da nossa amostra, tanto no uso visando o tratamento primário quanto no uso visando à redução das recidivas de doença nos pós-operatórios, concordando com os demais estudos. A marcada gravidade da doença da amostra selecionada, com grande número de pacientes com endometriose profunda merece destaque.

Importante também a análise mais detalhada dos manejos adjuvantes ao tratamento intrauterino. O uso de tratamento hormonal oral em conjunto ao tratamento uterino foi uma escolha importante dentro da amostra, apesar de pouco descrita na literatura. O uso dos tratamentos moduladores da dor também parece cumprir papel importante dentro dessa população, muito provavelmente com dor crônica de longa data, com atraso no devido diagnóstico e manejo, como é o caso da grande maioria das pacientes com endometriose no mundo. As características da amostra, majoritariamente branca e com sobrepeso, não pareceu influenciar nos dados encontrados, sendo similar às demais pesquisas na área.

A qualidade do preenchimento dos prontuários é outro ponto que precisa de melhora, já que os escores análogos visuais da dor - área mais deficiente estudada - tornam palpáveis a evolução clínica dos sintomas de endometriose e facilitam o seu adequado manejo e estudo.

9. Referências

1. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. **Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis.** Nat Rev Endocrinol, 2019, Nov.
2. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. **Medical treatment of endometriosis-related pain.** Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, Ago.
3. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatraisak K, Indhavivadhana S, Leerasiri P. **Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis related pain: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol, 2012.
4. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. **“Blood on the tracks” from corpora lutea to endometriomas.** BJOG, 2009.
5. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. **Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis.** Fertil Steril, 2015.
6. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. **Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis.** J Int Med Res, 2013, Jun.
7. A. Samy, et al. **Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.** J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2020.
8. Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, et al. **Postoperative levonorgestrel-releasing intrauterine system for pelvic endometriosis-related pain: a randomized controlled trial.** Obstet Gynecol, 2012, Mar.
9. Ibraheim M, Ikomi A. **Treating endometriosis with the levonorgestrel-releasing intrauterine system: real hope or gimmick?.** J Fam Plann Reprod Health Car, 2005, Jul.
10. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. **The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up.** Hum Reprod, 2005, Mar.
11. Ahmed Samy, Ayman Taher, Sileem A. Sileem, et al. **Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.** Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, Volume 50, 2021.

12. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C, et al. **Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version.** J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018, Set.
13. Gibbons T, Georgiou EX, Cheong YC, Wise MR. **Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery.** Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021.
14. Grandi G, Farulla A, Sileo FG, Facchinetti F. **Levonorgestrel-releasing intra-uterine systems as female contraceptives.** Expert Opin Pharmacother, 2018, Mai.
15. Bahamondes L, Bahamondes MV, Monteiro I. **Levonorgestrel-releasing intrauterine system: uses and controversies.** Expert Rev Med Devices, 2008, Jul.
16. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. **Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging.** Hum Reprod, 2005, Aug.
17. Pantelis A, Machairiotis N, Lapatsanis DP. **The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity.** Scientific World Journal, 2021, Abr.
18. Bernard L, Kwon JS, Simpson AN, Ferguson SE, Sinasac S, Pina A, Reade CJ. **The levonorgestrel intrauterine system for prevention of endometrial cancer in women with obesity: A cost-effectiveness study.** Gynecol Oncol, 2021, Mai.
19. Hoffman D. **Central and peripheral pain generators in women with chronic pelvic pain: patient centered assessment and treatment.** Curr Rheumatol Rev, 2015
20. Kondo, William et al. **Endometriose profunda infiltrativa: distribuição anatômica e tratamento cirúrgico.** Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (online). 2012, v. 34, n. 6.
21. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Adenomiose.** São Paulo: FEBRASGO, 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 77/Comissão Nacional Especializada em Endometriose).
22. **Endometriosis: Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE).** 2022.
23. Petta, C. A. et al. **Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of**

chronic pelvic pain in women with endometriosis. Human Reproduction, 2005.

24. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. **A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis.** Fertil Steril. 1999, Set.