



**Câmara Técnica de Medicina Baseada em  
Evidências**

**Avaliação de Tecnologias em Saúde**

**Sumário das Evidências e Recomendações  
para a utilização de dispositivo intra-uterino  
hormonal no tratamento da endometriose**

**Porto Alegre, Dezembro de 2009**

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

Revisão da Literatura e Proposição da Recomendação

Dra. Mariana Vargas Furtado ([mvargasfurtadol@gmail.com](mailto:mvargasfurtadol@gmail.com)),

Dr. Fernando H.Wolff, Dra. Michelle Lavinsky e Dr. Jonathas Stiff

Consultores Metodológicos

Dr. Luis Eduardo Rohde

Dra. Carisi Anne Polanczyk

Médico Consultor Especialista

Dra. Jaqueline Neves Lubianca

Coordenador

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

## **Cronograma de Elaboração da Avaliação**

### **Agosto-09**

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

### **Setembro-09**

Início dos trabalhos de busca e avaliação da literatura.

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

### **Novembro-09**

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

Elaboração do protocolo inicial da Avaliação.

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

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

### **Janeiro-10**

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

Apresentação do protocolo na reunião do Colégio de Auditores.

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

## MÉTODO DE REVISÃO DA LITERATURA

### Estratégia de busca da literatura e resultados

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

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

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

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

#### Níveis de Evidência:

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

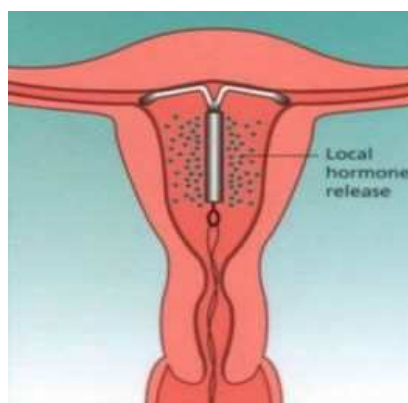
## 1. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

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

O Progestasert foi o primeiro DIU hormonal fabricado. É composto de plástico, possuindo formato em T, com haste horizontal de 32mm e vertical de 36mm. A haste vertical contém 38mg de progesterona, liberando 65 mcg de progesterona por dia quando inserida no útero. Possui ação por 12-18 meses<sup>1</sup>. O DIU LNG-20 é um dispositivo de polietileno, também em forma de T, que possui um reservatório com hormônio esteróide – levonorgestrel, que libera 20µg da droga por dia, podendo ser utilizado por 5 anos. A colocação correta dentro do útero é necessária para que o hormônio seja liberado por todo o tecido endometrial, conforme demonstrado na Figura abaixo<sup>1</sup>. Os dispositivos intra-uterinos liberadores de hormônios possuem efeitos locais e hormonais, e têm sido utilizados no tratamento da endometriose por suprimir a síntese de estrogênio, induzindo a atrofia dos implantes endometriais ectópicos ou interrompendo o ciclo de estimulação e sangramento endometrial.



(A)



(B)

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

## 2. CONDIÇÃO CLÍNICA

A endometriose é definida pela presença de glândulas endometriais e estroma fora da musculatura e da cavidade uterina. Resulta do refluxo de tecido endometrial através das trompas, com implantação na superfície peritoneal e nos órgãos pélvicos. A literatura aponta uma combinação de fatores etiológicos como genéticos, hormonais, imunológicos e anatômicos. Possui alta prevalência, atingindo cerca de 15% das mulheres e 60% das pacientes com infertilidade. A dor pélvica crônica é o sintoma mais comum, sendo atribuída ao processo inflamatório local. Entretanto, pode não causar sintomas.

## 3. TÉCNICA ATUAL E ALTERNATIVA

A terapia atual da endometriose possui como objetivo a redução da dor, o aumento da probabilidade de gestação e a redução da recorrência, visto que a cura da patologia ainda não é possível. Assim, o tratamento está baseado nos sintomas da

paciente e no objetivo de gestar quando a endometriose é definida como a causa da infertilidade.

No tratamento da infertilidade, o tratamento cirúrgico precoce com cauterização, excisão, dos focos de endometriose por videolaparoscopia parece obter os melhores resultados reprodutivos. Entretanto, muitas pacientes com endometriose possuem dor e problemas de fertilidade ao mesmo tempo, o que dificulta a escolha terapêutica.

Pacientes com endometriose sintomática podem ser tratadas com analgésicos, hormônios ou cirurgia. Os anti-inflamatórios não esteróides podem ser utilizados para controle da dor de forma intermitente ou contínua, em combinação com terapia hormonal (anticoncepcional oral ou progestágeno). Se não forem obtidos resultados, está indicado o emprego de danazol, análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH<sub>a</sub>). A terapia hormonal está baseada na redução das lesões e na supressão do estrógeno ovariano. Entretanto, a aderência a longo prazo é um desafio no manejo da endometriose. Muitas das drogas causam hipoestrogenismo, levando a redução da densidade óssea, limitando seu emprego por mais de 6 meses.

A terapêutica com progestágeno possui efetividade semelhante ao danazol e análogos do GnRH, entretanto é considerada a de primeira escolha devido ao melhor perfil de efeitos adversos. Parece não haver evidências de que um progestágeno seja superior a outro, entretanto, o acetato de medroxiprogesterona (MPA) é o agente mais estudado.

A comparação da efetividade dos DIUs hormonais como método de tratamento da endometriose com outros tratamentos farmacológicos e cirúrgico-intervencionistas é o objetivo desta recomendação e será discutida a seguir.

#### **4. RECOMENDAÇÃO QUANTO À UTILIZAÇÃO DE DISPOSITIVOS INTRA-UTERINOS HORMONAIIS NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE**

##### **4.1 Objetivo**

Avaliar se há evidências que embasem a eficácia do dispositivo intra-uterino hormonal como método de tratamento da endometriose, quando comparado a outros tratamentos farmacológicos e cirúrgico-intervencionistas.

##### **4.2 Resultados**

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

- NICE (NHS – Inglaterra) e CADTH (Canadá – Governo Federal): não encontrado
- NGC (Dept of Health – Estados Unidos): Investigação de manejo da endometrioses. Publicado em novembro de 2007.

Avaliação NGC: Descrevem que o emprego de DIU LNG possui como objetivo reduzir a dor associada à endometriose, sendo uma opção terapêutica. O documento está baseado na recomendação do Royal College of Obstetricians and Gynaecology e

da European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) que imputam Nível de Evidência I para esta indicação.

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

<b>Revisões Sistemáticas / Meta-análises</b>			
<b>ESTUDO</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Abou-Setta, 2009 Cochrane	Revisão sistemática N= 5 ECR localizados, apenas 1 ECR incluído (n=40) População: mulheres submetidas a qualquer tipo de tratamento cirúrgico para endometriose com preservação uterina, em até 3 meses antes do estudo Intervenção: uso de DIU LNG comparado com placebo, não tratamento ou tratamento medicamentoso usual.	Redução de dor pélvica Satisfação com terapêutica empregada	Redução significativa nos períodos de recorrência de dor com uso de DIU LNG: OR 0,14 IC 95% 0,02-0,75; Maior número de mulheres satisfeitas com DIU LNG (75%, 15/20) em relação ao grupo controle (50%, 10/20), mas sem diferença estatística: OR 3,00 IC 95% 0,79-11,44;
<b>Comentários:</b> Revisão da literatura realizada até fevereiro de 2009. Estudo incluído: <b>Vercellini 2003</b> .			
Varma, 2006	Revisão sistemática N = 2 ECR e 3 estudos observacionais (sem grupo controle) População: mulheres com endometriose. Intervenção: uso de DIU LNG para tratamento de endometriose	Redução da dismenorréia e dor pélvica crônica	Os ensaios clínicos reportam redução de 40% nos sintomas de dismenorréia com uso de DIU LNG em 1 ano de seguimento. Os estudos observacionais demonstram uma redução da dismenorréia e dor pélvica crônica da mesma magnitude em até 3 anos com uso de DIU LNG. Um estudo observacional relata a redução da gravidade da endometriose com uso de DIU LNG.
<b>Comentários:</b> Revisão da literatura realizada até março de 2005. Os estudos incluídos avaliaram as diferentes indicações de DIU hormonal. Entretanto, apenas os resultados referentes ao tratamento da endometriose foram relatados. A heterogeneidade da população e o pequeno tamanho da amostra dos estudos limitam a validade dos dados. Estudos incluídos: <b>Petta 2005</b> (ECR), <b>Vercellini 2003</b> (ECR), <b>Lockhat 2004/2005</b> (observacional), <b>Fedele 2001</b> (observacional) e <b>Vercellini 1999</b> (observacional).			
<b>Ensaio Clínico Randomizado comparando com tratamento farmacológico</b>			
<b>ESTUDO</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Petta, 2009/2005	ECR N=82 População: mulheres com endometriose (diagnóstico confirmado por cirurgia) entre 18-40 anos de idade Intervenção: DIU LNG-20 - Mirena (n=39) vs GnRH – Lupron depot (n=43) Seguimento: 6 meses (publicação 2005)	Dor pélvica aferida por escala análogo visual (VAS) Melhora da qualidade de vida avaliada pelo questionário PGWBI	Houve melhora significativa da escala de dor em relação ao basal em ambos os grupos, mas sem diferenças entre os grupos (P>0,99) Não houve diferença entre os grupos em relação a melhora da qualidade de vida.
<b>Comentários:</b> a publicação de 2009 é uma carta ao editor relatando os achados em 3 anos de acompanhamento – não foi descrita pois apresenta resultados resumidos, sem análise estatística e com perdas de seguimento.			

<b>Ensaio Clínico Randomizado comparando DIU hormonal com tratamento farmacológico</b>			
<b>ESTUDO</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Gomes, 2007	<p>ECR N = 22</p> <p>População: mulheres entre 18 e 40 anos com endometriose, após realização de tratamento cirúrgico e com permanência de dor pélvica</p> <p>Intervenção: DIU LNG-20 (n=11) vs antagonista GnRH 1 ampola (3,75mg) a cada 28 dias (n=11) por 6 meses</p> <p>Seguimento: 6 meses</p>	<p>Estágio da doença, de acordo com critérios estabelecidos pela Sociedade Americana para Medicina Reprodutiva (leve, moderado e grave), avaliado por laparoscopia basal e após 6 meses em segunda laparoscopia</p> <p>Dor pélvica: avaliada com escala análogo visual</p>	<p>4 pacientes negaram fazer a segunda laparoscopia (1 no grupo DIU LNG e 3 no grupo GnRH)</p> <p>Em 6 meses, o estágio da doença era menor em 60% (6/10) das pacientes no grupo DIU LNG e em 37,5% (3/8) no grupo GnRH (P=0,17). Apenas uma paciente em cada grupo aumentou o estágio da doença.</p> <p>Em ambos os grupos houve uma redução significativa nos escores de dor, sem diferença entre os grupos:</p> <p>Grupo DIU LNG: escore médio basal de <math>7,9 \pm 1,2</math> vs <math>2,1 \pm 2,7</math> em 6 meses (P&lt;0,0001)</p> <p>Grupo GnRH: escore médio basal de <math>6,5 \pm 1,1</math> vs <math>0,4 \pm 1,1</math> em 6 meses (P&lt;0,0001)</p>
<b>Comentários:</b> Mesmo grupo de pesquisadores da publicação Petta 2005, entretanto não fica claro se são os mesmos pacientes incluídos nas duas publicações.			
<b>Ensaio Clínico Randomizado comparando DIU hormonal com conduta expectante após tratamento cirúrgico</b>			
<b>ESTUDO</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b>	<b>DESFECHOS</b>	<b>RESULTADOS</b>
Vercellini, 2003	<p>ECR N = 40</p> <p>População: mulheres <math>\leq 40</math> anos com dismenorria grave a moderada, submetidas à cirurgia laparoscópica para tratamento de endometriose (excisão ou coagulação de todos os focos de endometriose)</p> <p>Intervenção: DIU LNG-20 (n=20) vs manejo expectante – apenas o procedimento cirúrgico (n=20)</p> <p>Seguimento: 1 ano</p>	<p>Recorrência de dismenorréia moderada a grave após cirurgia</p> <p>Satisfação com tratamento</p>	<p>Uma paciente apresentou expulsão do DIU durante o seguimento.</p> <p>A recorrência de dismenorréia moderada a grave foi menos freqüente no grupo do DIU LNG 10% (2/20) em relação ao grupo expectante 45% (9/20): RR 0,22 (IC95% 0,50-0,90)</p> <p>75% das pacientes no grupo DIU LNG encontravam-se satisfeitas ou muito satisfeitas com o tratamento vs 50% das pacientes no grupo apenas cirurgia</p>
<b>Comentários:</b> Incluído na revisão sistemática da Cochrane.			
ECR = ensaio clínico randomizado			

Estudos de série de casos			
ESTUDO	MATERIAL E MÉTODOS	DESFECHOS	RESULTADOS
Lockhat, 2005	Série de casos N = 34 População: mulheres (18 a 42 anos) com endometriose confirmada por laparoscopia Intervenção: DIU LNG-20 Seguimento: 3 anos	Sintomas / efeitos adversos relatados em diário; Gravidade da dor avaliada por escala análogo visual e escala de avaliação verbal; Avaliação do fluxo menstrual por escore de perda sanguínea desenvolvido por Higham	Taxa de continuação do método em 3 anos de 56% (15 pacientes); Efeitos adversos mais comuns: irregularidades menstruais (14,7%), dor abdominal (11,8%) e ganho de peso (8,8%) Escore de dor: Análogo visual: $7,7 \pm 1,3$ no basal vs $2,7 \pm 1,5$ em 36 meses ( $P < 0,002$ ) Avaliação verbal: $25 \pm 13,8$ no basal vs $8,4 \pm 3,5$ em 12 meses ( $P < 0,002$ ); Escore de perda sanguínea: $204 \pm 196$ no basal vs $70 \pm 30$ em 36 meses ( $P < 0,002$ )
<b>Comentários:</b> dados de 6 meses de seguimento já haviam sido publicados em 2004.			
Fedele, 2001	Série de casos N = 12 População: mulheres (25 - 34 anos), com endometriose retovaginal, submetidas a tratamento cirúrgico prévio e dor persistente Intervenção: emprego de DIU LNG-20 Seguimento: 12 meses	Gravidade da dismenorréia avaliada por questionário análogo multidimensional; Gravidade da dor pélvica Gravidade da dispárea profunda pela classificação de Biberoglu e Behrman Tamanho das lesões de endometriose avaliadas por ecografia transvaginal ou transretal, classificadas pelo Sistema Adamyan	Gravidade da dismenorréia: moderada a grave nas 11 pacientes na avaliação basal vs nenhuma paciente em 12 meses de seguimento Dor pélvica ausente em 6 pacientes na avaliação basal vs 11 pacientes em 12 meses Dispárea moderada a grave em 8 pacientes na avaliação basal vs nenhuma paciente em 12 meses O volume dos focos de endometriose reduziu ao longo dos 12 meses de seguimento ( $P < 0,01$ )
<b>Comentários:</b> os resultados de redução do volume dos focos de endometriose são apresentados apenas em forma gráfica, não há descrição os valores médios, apenas o valor do P. As demais tabelas de comparação não apresentam testes estatísticos.			
Vercellini, 1999	Série de casos N=20 População: mulheres $\leq$ 40 anos com dismenorréia e dor moderada a grave, após cirurgia conservadora para endometriose Intervenção: emprego de DIU LNG-20 Seguimento: 12 meses	Gravidade da dor avaliada por escala análogo visual e escala de avaliação verbal; Avaliação do fluxo menstrual por escore de perda sanguínea desenvolvido por Higham Grau de satisfação com o tratamento;	Uma paciente apresentou expulsão do dispositivo após 3 meses de inserção; uma paciente solicitou retirada do dispositivo por efeitos adversos e foi perdido seguimento de uma paciente. Dor: 5 pacientes (29%) pela escala análogo visual e 4 (24%) pela escala verbal permaneceram com dor moderada a grave após 12 meses de tratamento. Foi observada queda no escore de perda sanguínea de $111 \pm 36$ no basal para $27 \pm 26$ em 12 meses ( $P < 0,0001$ ). Grau de satisfação em 12 meses: 4 muito satisfeitas (20%), 11 satisfeitas (55%), 2 incertas (10%) e 3 insatisfeitas (15%).

**Comentários gerais:** O ensaio clínico publicado em 2006 de Sá Rosa e Silva avaliou níveis séricos de CA-125 em um subgrupo de pacientes incluído no estudo de Petta 2005. Por se tratar de um desfecho substituto não foi descrito.



Estudos observacionais avaliaram o emprego de DIU com danazol no tratamento da endometriose. Por ser um dispositivo não disponível em nosso meio, os estudos não foram descritos.

## **5. BENEFÍCIOS ESPERADOS**

### **5.1 Controle de sintomas: redução da dor pélvica melhora da dismenorréia**

Série de casos e ensaios clínicos pequenos mostram redução dos sintomas relacionados à endometriose em relação a condição basal. Os ensaios clínicos sugerem que o DIU LNG-20 possua a mesma eficácia na redução de sintomas do que o emprego de antagonista GnRH em 6 meses de tratamento.

### **5.2 Redução da gravidade dos implantes de endometriose**

Apenas um ensaio clínico pequeno, com 22 pacientes, avaliou a redução no tamanho dos implantes de endometriose com o emprego de DIU LNG-20, sugerindo ser eficaz em relação à condição basal, mas sem diferença quando comparado ao tratamento de 6 meses com antagonista GnRH.

## **6. INTERPRETAÇÃO E RECOMENDAÇÃO**

1. O emprego de DIU hormonal LNG-20 parece ser efetivo no controle de sintomas da endometriose: dor pélvica e dismenorréia.

**(Nível de Evidência A)**

2. O uso de DIU LNG-20 parece ser tão efetivo no controle de sintomas da endometriose quanto o tratamento em 6 meses com antagonista GNRH.

**(Nível de Evidência A)**

3. Não há evidências que justifiquem o emprego de DIU LNG-20 com a finalidade de redução de focos de endometriose.

**(Nível de Evidência B)**

Obs: o emprego de DIU LNG-20 não é isento de riscos, estando relacionado a efeitos adversos como perfuração uterina, expulsão do dispositivo, sangramento intermenstrual, amenorréia e mastalgia.

## Referências:

1. French RS, Cowan FM, Mansour DJA, et al. Implantable contraceptives (subdermal implants and hormonally impregnated intrauterine systems) versus other forms of reversible contraceptives: two systematic reviews to assess relative effectiveness, acceptability, tolerability and cost-effectiveness. *Health Technology Assessment* 2000; Vol. 4: No. 7
- 2.
3. Passos EP, Freitas F, Schmidt AP, et al. Endometriose, capítulo 10. *Rotinas em Ginecologia / Freitas F et al. 5ª Edição – Artemed, 2006.*
4. National Guideline Clearinghouse. The investigation and management of endometriosis. November, 2007. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). The investigation and management of endometriosis. London (UK): Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG); 2006 Oct. 14p. (Green-top guideline; no. 24).
6. The diagnosis and treatment of endometriosis. Guideline produced by European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE). 2005. [www.endometriosis.org/guidelines.html](http://www.endometriosis.org/guidelines.html)
7. Abou-Setta Ahmed M, Al-Inany Hesham G, Farquhar Cindy. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Art. No. CD005072.
8. 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* 2003;80:305-9.
9. Varma R, Sinha D, Gupta J. Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS) – A systematic enquiry and overview. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:9-28.
10. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, et al. Randomized clinical Trial of levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GNRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:1993-8.
11. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-84.
12. 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;20:789-93.

13. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-8.
14. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
15. Petta CA, Ferriani RA, Abrão MS, et al. A 3-year follow-up of women with endometriosis and pelvic pain users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143:128-129.
16. Gomes MKO, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, et al. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil Steril.* 2007;87:1231-4.
17. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril.* 1999;72: 505-508.
18. Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, et al. The levonorgestrel releasing intrauterine device reduces CA-125 serum levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:742-4.