

Endometriose em Mulheres com Dor Pélvica Crônica: Tratamento Clínico

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetrícia*

Elaboração Final: 10 de outubro de 2011

Participantes: Ruano JMC, Lemos NLBM, Tso LO, Rodrigues FP,
Kati LM, Noguti A, Narimatsu E, Rizzo TF,
Tcherniakovsky M, Mieli MPA, Simões R

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos desta diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE, Cochrane e SciELO. A busca de evidências partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (*MeSH terms*) agrupadas nas seguintes sintaxes: *Endometriosis; Endometrioma; Pelvic Pain; Contraceptives, Oral, Combined; Gonadotropin-Releasing Hormone; Danazol; Triptorelin; Estrogen Antagonists; Intrauterine Devices, Medicated; Levonorgestrel; Aromatase Inhibitors; letrozole; Drug Combinations; Ovarian Diseases*. Os artigos foram selecionados após avaliação crítica da força de evidência científica por especialistas das Sociedades participantes, sendo utilizadas para as recomendações as publicações de maior força. As recomendações foram elaboradas a partir de discussão com o grupo elaborador. Toda a diretriz foi revisada por grupo especializado, independente, em diretrizes clínicas baseadas em evidências.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Apresentar as diretrizes fundamentais para o tratamento clínico da endometriose pélvica superficial e infiltrativa na dor pélvica crônica.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela implantação e crescimento do tecido endometrial fora do útero. Acomete cerca de 10% a 15% de todas as mulheres em idade reprodutiva, estando significativamente associada à infertilidade (20% a 50% dos casos), dor pélvica crônica e outras comorbidades¹(D). Os sintomas associados podem ter impacto sobre a saúde física geral, emocional e bem-estar social, entretanto, como em outras condições crônicas, algumas portadoras de endometriose não apresentam sintomas. Portanto, é essencial avaliar as queixas da mulher, e dar-lhe tempo para expressar suas preocupações e ansiedades, de maneira a individualizar o tratamento.

Os sintomas da endometriose são variáveis e dependem, em parte, da localização da doença. As queixas mais comuns são representadas pela dor pélvica crônica, especialmente dismenorrea e dispareunia, bem como infertilidade. Outros sintomas associados à endometriose são a dor periovulatória (dor do meio); sintomas irritativos cíclicos ou perimenstruais; sangramento anormal e fadiga crônica. Quando acomete outros tratos, disfunções urinárias (menúria, sinais irritativos da bexiga) ou intestinais (disquezia) podem ser relatadas. Portanto, estabelecer o diagnóstico da endometriose com base em sintomas pode ser dificultado, na medida em que estes se apresentam de forma variável, ocorrendo considerável sobreposição com outras condições, tais como a síndrome do intestino irritável, doença inflamatória pélvica e presença de varizes pélvicas. Sendo assim, muitas vezes o tratamento é indicado erroneamente, tornando-se insatisfatório e limitado apenas ao alívio dos sintomas. Por outro lado, sabe-se que casos de endometriose podem apresentar progressão em aproximadamente 23% a 64% das mulheres quando não submetidas à terapia, sendo, entretanto, possível reduzir essa frequência para 20%, mediante instalação de medidas terapêuticas adequadas²(D).

Nas últimas duas décadas, o interesse pela instituição de medidas terapêuticas medicamentosas que possibilitem anovulação, hipostrogenismo e amenorrea tem aumentado como uso do danazol, anti-inflamatórios não-esteroidais, contraceptivos orais (combinados ou não), agonistas do GnRH e dispositivos libera-

dores de progesterona (SIU-LNG), entretanto possibilitando melhora apenas temporária nos sintomas dolorosos (a recorrência dos sintomas dolorosos é observada em mais da metade das pacientes, logo após suspensão da terapia)³(A). Consequentemente, o uso prolongado dos medicamentos muitas vezes se faz necessário, porém, estando associado a eventos adversos inaceitáveis.

Dessa maneira, o estabelecimento precoce do diagnóstico correto da endometriose e o início do tratamento medicamentoso mais adequado da doença em questão perfazem medidas imprescindíveis para a melhora da queixa algica da paciente.

1. CONTRACEPTIVOS HORMONAIS ORAIS COMBINADOS DE USO CONTÍNUO OU CÍCLICO: QUAL É A MELHOR ABORDAGEM VISANDO À PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA DE ENDOMETRIOMA?

O comprometimento ovariano da endometriose, por meio de tumor cístico denominado endometrioma, perfaz uma das mais comuns lesões endometrióticas de ocorrência localizada, afetando aproximadamente 55% das mulheres portadoras dessa doença¹(D). A etiologia do endometrioma ovariano é controversa, admitindo-se tratar de um pseudocisto formado pela deposição de sangue menstrual na superfície do órgão, sendo a invaginação deste material dependente de seu envolvimento por aderências. As opções de tratamento incluem a conduta expectante, a terapêutica medicamentosa ou cirúrgica, a depender da clínica e da gravidade da doença. Na literatura, consenso existe de que a cirurgia é o tratamento de escolha, na medida em que o emprego isolado da terapia medicamentosa

é inadequado⁴(B)^{5,6}(C)⁷(D). Todavia, aspecto intrínseco à excisão cirúrgica é representado pela recorrência, atingindo taxa cumulativa de 12% a 30%, após seguimento de dois a cinco anos^{8,9}(B). Dessa forma, modalidades terapêuticas adjuvantes têm sido estudadas, com vistas à redução nas taxas de recorrência pós-operatória, dentre as quais, os contraceptivos hormonais orais combinados proporcionam melhor opção em termos de custo, segurança e tolerabilidade.

A influência dos contraceptivos hormonais orais combinados na recorrência dos endometriomas tem sido investigada, principalmente por meio da sua administração cíclica, observando-se resultados controversos^{10,11}(B). Dessa maneira, surge a administração contínua do contraceptivo hormonal combinado, por meio do qual, inibindo-se o fluxo menstrual, poder-se-ia potencialmente evitar o surgimento da endometriose.

Em estudo prospectivo, mulheres na faixa etária média dos 30 anos (com idade variando dos 20 aos 40 anos) foram submetidas à excisão laparoscópica de endometrioma ovariano com diâmetro médio de 4,0 cm, diagnosticados por meio da ultrassonografia pélvica. Após randomização, foram submetidas à conduta expectante (sem administração de medicamento), a tratamento cíclico (uso por 21 dias com pausa de sete dias) ou contínuo (sem a pausa de sete dias) de contraceptivo hormonal oral combinado monofásico de baixa dose (etinilestradiol 0,02 mg/dia associado ao gestodeno 0,075 mg/dia), pelo período de 24 meses. No seguimento, as taxas observadas de recorrência de endometrioma ovariano foram de 29% para as não usuárias de contraceptivo e 14,7% e 8,2%, respectivamente, para o uso

cíclico e contínuo, entretanto sem demonstrar, entre estas últimas duas abordagens, diferença estatisticamente significativa¹²(A).

Recomendação

Tanto o uso cíclico quanto o uso contínuo de contraceptivo hormonal oral combinado monofásico de baixa dose no período de 24 meses demonstra redução significativa na frequência de recorrência dos endometriomas. A prescrição dos contraceptivos hormonais seguirá as recomendações de elegibilidade dos mesmos, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS).

2. NAS PACIENTES QUE APRESENTAM RECORRÊNCIA DOS SINTOMAS DOLOROSOS RELACIONADOS À ENDOMETRIOSE APÓS CIRURGIA, QUAL É A MELHOR ABORDAGEM TERAPÊUTICA: USO DO GnRH ISOLADO OU ASSOCIADO À TERAPIA “ADD-BACK”?

Após tratamento cirúrgico ou medicamentoso, são grandes as possibilidades de recorrência da endometriose, estando frequentemente associada à gravidade da doença, sendo observada, nos estádios I e II, aproximadamente 37% de recorrências e, nos estádios III e IV, taxa que chega a atingir 70%¹³(A)^{2,14}(D). Mesmo reduzidos níveis de estrogênio estão associados à regressão das lesões endometrióticas e, por conseguinte, dos sintomas dolorosos. Dessa maneira, surge a possibilidade de utilização dos análogos do GnRH (a-GnRH) que, atuando por meio da dessensibilização dos receptores de GnRH na hipófise, determina um ambiente de hipoestrogenismo. Todavia, seu emprego deve-se fazer por período limitado a seis meses, sob pena de eventos adversos, tais como sintomatologia climatérica e osteoporose¹⁵(B). Sendo assim,

surge a terapia de suplementação ao a-GnRH com estrogênios e progestagênios “add back”, o que permitiria um prolongamento no tratamento com uso dos a-GnRH e, por conseguinte, melhor controle de dor e qualidade de vida.

Em estudo clínico randomizado, mulheres na faixa etária dos 35 anos submetidas inicialmente a tratamento cirúrgico para endometriose grave (diagnosticada cirurgicamente), e que apresentaram recorrência nos sintomas dolorosos (dispareunia, dor pélvica e dismenorreia), foram submetidas a tratamento com uso do a-GnRH isolado (acetato de leuprolida na dose de 11,25 mg/a cada três meses pelo período de 12 meses) ou a-GnRH associado à terapia “add back” (estradiol transdérmico na dose de 25 µg/dia e ao progestagênio acetato de noretindrona 5 mg/dia). Utilizando-se da escala visual analógica (VAS), para avaliar intensidade dos sintomas dolorosos (dismenorreia, dor pélvica e dispareunia); do questionário SF-36 (*Survey Short Form 36*) para abordagem da qualidade de vida e satisfação e da densitometria mineral óssea de coluna lombar (L1-L4) realizada após seis e 12 meses de tratamento e nova densitometria realizada após período de seis meses da interrupção do mesmo, observou-se que, no seguimento de seis e 12 meses, ambos os tratamentos apresentaram redução significativa na intensidade dos sintomas dolorosos sem, no entanto, demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre as duas abordagens¹⁶(A).

Ao se analisar a perda de massa óssea, observou-se que tanto as mulheres tratadas com o análogo do GnRH isolado quanto aquelas que o receberam associado à terapia “add back” apresentaram perda significativa da massa óssea nos 12 meses de tratamento e no seguimento de

seis meses após interrupção do mesmo (DMO pré-tratamento de 1,040 g/cm², sendo que nos 12 meses de tratamento e seis meses de seguimento após interrupção DMO de 0,995 g/cm² e 1,010 g/cm², respectivamente, para o uso do a-GnRH + terapia “add back” enquanto que para o uso do a-GnRH isolado, de uma densidade mineral óssea pré-tratamento de 1,050 g/cm², após 12 meses de tratamento e seis meses de seguimento após interrupção, DMO de 0,981 g/cm² e 0,995 g/cm², respectivamente). Entretanto, pode-se observar menor perda de massa óssea nas pacientes que receberam a terapia “add back”. Com relação à avaliação da satisfação com o tratamento, mulheres tratadas com o a-GnRH associado à terapia “add back” reportaram melhor qualidade de vida quando comparado ao uso isolado do a-GnRH¹⁶(A).

Recomendação

Tanto o uso da terapia com o análogo do GnRH isolado quanto associado à terapia “add back” permitem o tratamento de mulheres que apresentam recorrência da endometriose, com melhora nos sintomas dolorosos e qualidade de vida. Com relação à perda de massa óssea, ambos os tratamentos não demonstraram diferença significativa.

3. O USO DO DANAZOL POR PACIENTES PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE TRATADA CIRURGICAMENTE REDUZ A RECORRÊNCIA DA DOR PÉLVICA CRÔNICA?

O emprego de terapia medicamentosa que possibilite atingir estado de hipoestrogenismo ou mesmo estados hiperandrogênicos, associados à cirurgia, poderia de certa forma contribuir para a erradicação dos implantes profundos da endometriose, promovendo atrofia dos focos de

endometriose, entretanto com uso por curto período de tempo, em virtude dos eventos adversos associados¹⁷(A). O danazol, derivado sintético do esteroide etisterona, atuando por meio da inibição da esteroidogênese nos ovários, determina, por conseguinte, redução na produção de estrogênios, podendo contribuir com elevação nos níveis de androgênios. Aprovado nos anos 1970 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) como a primeira droga indicada para o tratamento da endometriose, apresenta o seu uso limitado em virtude dos efeitos virilizantes, incluindo ganho de peso, acne, hirsutismo e alteração do metabolismo lipídico¹⁸(D). Estudos prévios têm reportado que o uso em baixas doses do danazol, mesmo que por períodos prolongados, além de apresentar discretos eventos adversos, impede que implantes endometrióticos se proliferem¹⁹(C).

Mulheres na faixa etária média dos 30 anos e diagnóstico laparoscópico e anatomopatológico para endometriose (42,8% estágio III da *American Fertility Society* e 57,2% estágio IV) foram submetidas a procedimento cirúrgico laparoscópico, incluindo lise de aderências, excisão ou coagulação de implantes endometrióticos e esvaziamento ou excisão de endometriomas ovarianos. Após terapêutica cirúrgica, receberam análogo do GnRH (a-GnRH) pelo período de seis meses (triptorelin na dose de 3,75 mg a cada quatro semanas) e, então, foram randomizadas para tratamento ou não por mais seis meses com danazol (100 mg/dia). Exames de seguimento incluindo ultrassonografia pélvica, exame ginecológico, densitometria mineral óssea e avaliação da dor acessada por meio da escala verbal para dor pélvica e dismenorrea foram utilizados nos 6, 12 e 24 meses de seguimento²⁰(B).

Após período de seis meses com uso do a-GnRH, todas as pacientes apresentaram redução da dor. Com 12 meses de seguimento, mulheres submetidas ao tratamento com danazol apresentaram diferença significativa no escore de dor quando comparado ao não-tratamento ($p < 0,01$). Aos 24 meses de seguimento, a tendência de melhora da dor foi mantida para aquelas que fizeram uso do danazol, sendo que a taxa de recorrência dos sintomas dolorosos foi de 44% *versus* 67% para tratamento e não-tratamento, respectivamente²⁰(B).

Ao se analisar os eventos adversos, nota-se que estes foram poucos e bem tolerados, restringindo-se a *spotting* (12% *versus* 7%), cefaleia (21% *versus* 13%) e ganho de peso (22% *versus* 14%) para uso e não uso do danazol, respectivamente²⁰(B).

Recomendação

O uso do danazol em baixas doses, por período de seis meses após emprego do análogo do GnRH, por mulheres portadoras de endometriose submetidas a tratamento cirúrgico prévio está significativamente relacionado tanto à redução quanto à menor recorrência da dor pélvica.

4. ANÁLOGO DO GnRH *VERSUS* SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (SIU-LNG): QUAL É A ABORDAGEM MAIS INDICADA PARA MELHOR CONTROLE DA DOR PÉLVICA CRÔNICA RELACIONADA À ENDOMETRIOSE?

Diversas formas de tratamento, dentre as quais se incluem a abordagem cirúrgica e medicamentosa, têm sido indicadas na dor pélvica crônica associada à endometriose. Dentro do tratamento medicamentoso, as drogas mais comu-

mente utilizadas perfazem os anti-inflamatórios não-esteroidais, análogos do GnRH, derivados androgênicos, contraceptivos hormonais orais combinados e progestagênicos^{21,22}(D). Em virtude dos vários eventos adversos associados ao emprego das terapias medicamentosas apresentadas anteriormente, novas opções terapêuticas têm sido investigadas, como o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG), o qual possibilita a liberação constante de 20 $\mu\text{g}/\text{dia}$ de levonorgestrel (derivado da 19-nortestosterona) pelo período de cinco anos, favorecendo a ocorrência de alterações endometriais, tornando-o atrófico²³(C)²⁴(D).

Mulheres com idade variando dos 18 aos 40 anos e diagnóstico de endometriose confirmado por meio de exame anatomopatológico (cirurgia realizada entre três meses a dois anos antes do início do estudo) e queixa de dor pélvica crônica cíclica com ou sem presença de dismenorreia e escore de dor acessado por meio da escala visual analógica (VAS) \geq três, foram randomizadas para tratamento com uso do (SIU-LNG) ou análogo do GnRH (acetato de leuprolida 3,75 mg a cada 28 dias pelo período de seis meses). Após seguimento de seis meses, redução dos sintomas dolorosos foi observada nos dois tratamentos, sem, no entanto, demonstrar diferença significativa entre as duas abordagens²⁵(B).

Recomendação

Tanto o uso do análogo do GnRH quanto o emprego do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) demonstraram, no período analisado de seis meses, resultados positivos quanto à redução de dor pélvica crônica associada à endometriose sem, no entanto, apresentar diferença significativa entre as duas abordagens.

5. QUAL É O PAPEL DESEMPENHADO PELOS INIBIDORES DA AROMATASE NO TRATAMENTO DOS SINTOMAS DOLOROSOS RELACIONADOS À ENDOMETRIOSE?

As terapias hormonais atualmente disponíveis não possuem a propriedade de erradicar as lesões endometrióticas, sendo a recorrência da sintomatologia dolorosa uma constante frente à interrupção das mesmas. Os inibidores da aromatase, largamente utilizados no tratamento de pacientes portadoras de câncer de mama, têm sido, nos últimos 10 anos, propostos como tratamento da endometriose. Estudos têm hipotetizado que a administração de inibidores da aromatase poderia erradicar os focos da doença, representando, dessa maneira, cura definitiva da endometriose²⁶(B). Essa observação se originou de estudos que se utilizando da imunistoquímica demonstraram expressão da enzima esteroideogênica aromatase P450 (P450 arom) em pacientes portadoras de endometriose, tanto no endométrio tópico quanto no ectópico, não sendo, entretanto, observada sua expressão no endométrio tópico de mulheres sem a doença²⁷⁻²⁹(C). No entanto, essas observações não foram confirmadas em estudos subsequentes³⁰(C).

Em estudo prospectivo não randomizado, mulheres com persistência da queixa de dor pélvica, após terem sido submetidas à laparoscopia ou laparotomia por endometriose, foram tratadas com acetato de noretisterona (2,5 mg/dia) ou associação de acetato de noretisterona (2,5 mg/dia) e inibidor da aromatase (letrozol na dose de 2,5 mg/dia). Após período de três e seis meses de tratamento, a intensidade da dor pélvica, analisada por meio da escala visual analógica (VAS), apresentou-se significativamente reduzida em ambos os grupos, quando comparada aos valores iniciais de dor³¹(B).

Com relação aos eventos adversos, mulheres submetidas ao tratamento com letrozol queixaram-se mais frequentemente e, principalmente, de dor nas articulações e mialgia³¹(B).

Recomendação

Tanto o emprego do letrozol associado ao acetato de noretisterona quanto o uso isolado da noretisterona demonstraram redução significativa na queixa de dor pélvica crônica, em mulheres portadoras de endometriose profunda.

REFERÊNCIAS

1. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:360-72.
2. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102:397-408.
3. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:243-55.
4. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996;65:1235-7.
5. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanovas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11:641-6.
6. Sutton CJ, Ewen SP, Jacobs SA, White-law NL. Laser laparoscopic surgery in the treatment of ovarian endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1997;4:319-23.
7. Jones KD, Sutton CJ. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:309-15.
8. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(3 Pt 1):519-23.
9. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Reprod* 2006;21:2171-4.
10. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:588-92.
11. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:504.e1-5.
12. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010;93:52-6.
13. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070-4.
14. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
15. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-

- acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:558-63.
16. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303-8.
 17. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD000068.
 18. Dmowski WP, Scholer HF, Mahesh VB, Greenblatt RB. Danazol: a synthetic steroid derivative with interesting physiologic properties. *Fertil Steril* 1971;22:9-18.
 19. De Leo V, Morgante G, Lanzetta D, D'Antona D, Bertieri RS. Danazol administration after gonadotrophin-releasing hormone analogue reduces rebound of uterine myomas. *Hum Reprod* 1997;12:357-60.
 20. Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:2371-4.
 21. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72.
 22. Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2004;9:167-77.
 23. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-8.
 24. Odland V. Long-term experience of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1996;1:319-23.
 25. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgac S, 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. *Hum Reprod* 2005;20:1993-8.
 26. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;81:290-6.
 27. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-9.
 28. Kitawaki J, Kusuki I, Koshihara H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999;72:1100-6.

29. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997;57:514-9.
30. Colette S, Lousse JC, Defrère S, Curaba M, Heilier JF, Van Langendonck A, et al. Absence of aromatase protein and mRNA expression in endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:2133-41.
31. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:3033-41.