

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

***O efeito do Sistema Intra-uterino de levonorgestrel (SIU-LNG) no fluxo das artérias uterinas, volume uterino e espessura endometrial em pacientes com endometriose pélvica: estudo comparativo com o análogo de GNRH (GnRHa)***

***Luiz Alberto Manetta***

**RIBEIRÃO PRETO**

**2007**

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

***O efeito do Sistema Intra-uterino de levonorgestrel (SIU-LNG) no fluxo das artérias uterinas, volume uterino e espessura endometrial em pacientes com endometriose pélvica: estudo comparativo com o análogo de GnRH (GnRHα)***

***Luiz Alberto Manetta***

*Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de Ribeirão Preto  
da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), para  
obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia.*

***Orientador: Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani***

**RIBEIRÃO PRETO**

**2007**

“ O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade em que elas acontecem. Por isso, existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

***Fernando Pessoa***

## **Dedicatória**

A minha esposa **Renata**,

Fiel companheira, que se tornou o alicerce dos meus passos diários e que muito me incentivou para a conclusão deste sonho, respeitando nossas diferenças, sem a qual este trabalho não teria chegado a esta etapa....

Aos meus filhos **Gustavo e Gabriela**,

Sempre presentes em meu dia a dia, motivos de minha vida, pela paciência de aguardar momentos livres para as suas brincadeiras, suas dúvidas, seus medos, suas conquistas....

Aos meus **pais**

Que com muita luta, exemplo e dedicação me ensinaram a trilhar por esta vida.

Á minha **família**

Que apesar de distante, sempre está presente no meu dia a dia.

## Agradecimentos

À minha esposa **Renata**, pela paciência, carinho, dedicação e apoio na elaboração deste trabalho, sempre me confortando nos momentos mais difíceis.

Aos meus **filhos**, por se tornarem o combustível do meu dia a dia.

Aos meus **pais**, por terem propiciado as condições para minha formação pessoal e profissional.

À minha **família**, pelos incentivos na busca deste ideal.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Rui Alberto Ferriani**, pela sua participação ímpar na minha formação profissional, pela paciência e pela oportunidade de mais uma vez trilharmos pelo lado científico

Ao **Prof. Dr. Júlio César Rosa e Silva**, pelo seu coleguismo imensurável e grande estímulo para reiniciar os trabalhos de pós graduação, e pela sua paciência e dedicação na elaboração e execução deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Marcos Dias de Moura**, grande irmão e companheiro, pela oportunidade concedida, pelo convívio diário, responsável por grande parte da minha formação profissional, por sua disponibilidade, paciência, tolerância, respeito e dedicação, não medindo esforços para auxiliar-me na busca deste ideal.

Ao **Prof. Dr. Francisco Mauad Filho**, pela oportunidade concedida, em um momento de transição em minha vida profissional.

À **Profa. Dra. Maria Matheus de Sala** pelo incentivo para a realização da pós graduação

À **Profa. Dra. Rosana Maria dos Reis** por sua tolerância para os problemas do dia a dia e pelo incentivo diário para realização deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Wellington de Paula Martins**, pela sua paciência e colaboração na execução deste manuscrito.

Aos **Docentes do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia** da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (DGO-FMRP-USP), pelos seus ensinamentos durante minha formação profissional.

Aos **Colegas pós-graduandos, médicos assistentes e residentes** do DGO-FMRP-USP pela disposição, coleguismo, profissionalismo e companheirismo.

À **Sra. Iza Rezende Mazzocato**, pela sua disposição e profissionalismo ao longo da minha vida profissional.

À todas **as pacientes**, sem as quais este estudo não teria sido realizado.

Ao **Laboratório Schering** pela cessão dos medicamentos utilizados para este estudo.

## **Lista de Abreviaturas**

<b>IP</b>	Índice de Pulsatilidade
<b>IR</b>	Índice de Resistência
<b>SIU-LNG</b>	Sistema intra-uterino de levonorgestrel
<b>LNG-IUD</b>	Levonorgestrel intra-uterine device
<b>GnRHa</b>	Análogo do Hormônio liberador de Gonadotrofina
<b>ASRM</b>	American Society of Reproductive Medicine
<b>HCFMRP-USP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
<b>SD</b>	Desvio padrão
<b>VEGF</b>	Fator vascular de crescimento endotelial
<b>bFGF</b>	Fator de crescimento de fibroblastos
<b>EGF</b>	Fator de crescimento endotelial

**Resumo**



**Objetivos:** O objetivo deste estudo foi comparar os índices de Pulsatilidade (IP) e Resistência (IR) das artérias uterinas, o volume uterino e a espessura endometrial após o uso do Sistema Intra-uterino de Levonorgestrel (SIU-LNG) ou do agonista do GnRHa (GnRHa) em pacientes portadoras de endometriose pélvica.

**Pacientes e métodos:** Setenta e nove mulheres voluntárias, com idade entre 18 e 40 anos, foram incluídas neste ensaio clínico comparativo, prospectivo, randomizado e controlado. Dezoito foram eliminadas do estudo baseadas nos critérios de exclusão, As 61 pacientes remanescentes foram divididas em dois grupos: 31 pacientes fizeram parte do grupo SIU-LNG (uma foi excluída antes da inserção por apresentar-se grávida) e 30 fizeram parte do grupo GnRHa. Foram submetidas a exame ultra-sonográfico transvaginal bidimensional no dia em que iniciaram o tratamento (inserção do SIU-LNG ou administração de uma ampola de 3,75 mg de GnRHa por via intra-muscular) e seis meses após, avaliando a espessura endometrial, o volume uterino e os IR e IP das artérias uterinas.

**Resultados:** Ambos tratamentos promoveram redução da espessura endometrial ( $6.08 \pm 3.00$ mm para  $2.70 \pm 0.98$ mm e  $6.96 \pm 3.82$ mm para  $3.23 \pm 2.32$ mm - média  $\pm$ SD, grupo SIU-LNG e grupo GnRHa, respectivamente). O volume uterino teve redução no grupo usuário do GnRHa ( $86.67 \pm 28.38$ cm<sup>3</sup> para  $55.27 \pm 25.52$ cm<sup>3</sup>) sem alteração significativa nas usuárias do SIU-LNG ( $75.77 \pm 20.88$ cm<sup>3</sup> para  $75.97 \pm 26.62$ cm<sup>3</sup>). Em relação à vascularização uterina, notamos incremento dos IP das artérias uterinas em ambos os grupos (grupo SIU-LNG: artéria uterina direita de  $2.38 \pm 0.72$  para  $2.76 \pm 0.99$  (média  $\pm$ SD) e artéria uterina esquerda  $2.46 \pm 0.70$  para  $2.87 \pm 0.96$ , e grupo GnRHa:

artéria uterina direita  $2.04 \pm 0.59$  para  $3.12 \pm 0.98$  e artéria uterina esquerda  $2.24 \pm 0.59$  para  $3.15 \pm 0.89$ ). Em relação ao IR das artérias uterinas, observamos incremento no grupo GnRHa em ambas artérias e somente na artéria uterina esquerda no grupo SIU-LNG (grupo SIU-LNG - artéria uterina direita de  $0.85 \pm 0.08$  para  $0.88 \pm 0.07$  e artéria uterina esquerda de  $0.86 \pm 0.07$  para  $0.89 \pm 0.06$ , e grupo GnRHa: artéria uterina direita de  $0.81 \pm 0.07$  para  $0.93 \pm 0.09$  e artéria uterina esquerda  $0.84 \pm 0.06$  para  $0.93 \pm 0.09$ ). No entanto, ao compararmos as diferenças, a elevação foi significativamente maior nas usuárias do GnRHa.

**Conclusões:** Ambos GnRHa e SIU-LNG promoveram redução na espessura endometrial e aumento no IP das artérias uterinas. Houve redução do volume uterino nas usuárias do grupo GnRHa, não se alterando no grupo SIU-LNG. Em relação ao IR, houve incremento em ambas as artérias nas usuárias de GnRHa e somente na artéria uterina esquerda nas usuárias do SIU-LNG.

**Palavras-chave:** Endometriose Pélvica, Sistema intra-uterino de levonorgestrel (SIU-LNG), Análogo do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRHa), Doppler

**Abstract**

**Objectives:** The objective of the present study was to compare the uterine arteries pulsatility index (PI) and resistance index (IR), uterine volume and endometrial thickness changes promoted by the use of the levonorgestrel intrauterine device (LNG-IUD) and the gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) in patients with endometriosis.

**Methods:** Seventy nine women aged 18 to 40 years were included in this randomized controlled trial. Eighteen was excluded based on the exclusion criteria. The patients were randomly allocated in two groups: 31 women who used the LNG-IUD (since one became pregnant before insertion and was excluded) and 30 who used monthly GnRHa injections. They were submitted to a transvaginal two dimensional ultrasound scan on the day the treatment started and 6 months later, for the evaluation of uterine arteries PI, uterine arteries RI, uterine volume and endometrial thickness.

**Results:** The use of LNG-IUD promoted an endometrial thickness decrease ( $6.08 \pm 3.00$ mm to  $2.7 \pm 0.98$ mm; mean $\pm$ SD) as does the use of GnRHa ( $6.96 \pm 3.82$ mm to  $3.23 \pm 2.32$ mm). The uterine volume decreased in the GnRHa group ( $86.67 \pm 28.38$ cm<sup>3</sup> to  $55.27 \pm 25.52$ cm<sup>3</sup>), but not in the LNG-IUD group ( $75.77 \pm 20.88$ cm<sup>3</sup> to  $75.97 \pm 26.62$ cm<sup>3</sup>). Uterine arteries PI increased in both groups : **Uterine arteries PI** : LNG-IUD right uterine arterie  $2.38 \pm 0.72$  to  $2.76 \pm 0.99$  and left uterine arterie  $2.46 \pm 0.70$  to  $2.87 \pm 0.96$ , and GnRHa right uterine arterie  $2.04 \pm 0.59$  to  $3.12 \pm 0.98$  and left uterine arterie  $2.24 \pm 0.59$  to  $3.15 \pm 0.89$ . Uterine arteries RI increased in both arteries in GnRHa and only in the left uterine arterie in the LNG-IUD :**Uterine arteries RI** : LNG-IUD right uterine arterie  $0.85 \pm 0.08$  to  $0.88 \pm 0.07$  and left uterine arterie  $0.86 \pm 0.07$  to  $0.89 \pm 0.06$ , and GnRHa right uterine arterie  $0.81 \pm 0.07$  to  $0.93 \pm 0.09$  and left uterine arterie

0.84 ± 0.06 to 0.93 ± 0.09 . However, the increase was significant higher in the GnRHa group.

**Conclusions:** Both GnRHa and LNG-IUD promoted an endometrial thickness decrease and an increase in the uterine arteries PI. The uterine volume decreased in women who used GnRHa, but not in those who used LNG-IUD.

**Keywords:** Endometriosis, Levonorgestrel Intrauterine Device, Gonadotropin Releasing Hormone, Doppler Ultrasonography.

**Índice**

<b>1)</b>	<b>Introdução</b>	<b>02</b>
<b>2)</b>	<b>Objetivos</b>	<b>09</b>
<b>3)</b>	<b>Pacientes e Métodos.</b>	<b>11</b>
<b>4)</b>	<b>Resultados</b>	<b>17</b>
<b>5)</b>	<b>Discussão</b>	<b>26</b>
<b>6)</b>	<b>Conclusão</b>	<b>34</b>
<b>7)</b>	<b>Referências bibliográficas</b>	<b>36</b>
<b>8)</b>	<b>Manuscrito</b>	<b>anexo</b>

## **Introdução**



A endometriose é caracterizada pela presença de tecido endometrial, seja estromal ou glandular, fora da cavidade uterina (Sampson, 1927). A conhecida teoria de Sampson postulava que o refluxo de células endometriais viáveis através de tubas uterinas patentes no período menstrual seria a causa da enfermidade. O refluxo menstrual é observado em grande parte das mulheres em idade reprodutiva, atingindo 76% em mulheres que foram submetidas à salpingectomia para esterilização e 97% das portadoras de endometriose (Liu and Hitchcock, 1986). Sendo assim, iniciou-se uma série de questionamentos a respeito dos possíveis fatores etiopatogênicos da endometriose. Nos dias atuais é considerada patologia crônica e recorrente, induzindo uma reação inflamatória local (Child and Tan 2001).

A endometriose é hoje reconhecida como uma doença de aspecto multifatorial, com envolvimento de fatores genéticos, imunológicos, endócrinos e ambientais. A incidência na população varia com o grupo estudado, sendo de aproximadamente 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva (Eskenazi and Warner, 1977) e de 25 a 35% das mulheres inférteis (Jamieson and Steege, 1996). Nas pacientes com algia pélvica crônica estes valores chegam a 90%, com 42% de incidência nas portadoras de dispareunia e 39% das pacientes com algia pélvica acíclica, sem relação com o período menstrual (Jamieson and Steege, 1996). O aumento da sua prevalência está, provavelmente relacionado à melhoria dos recursos diagnósticos, já que tem havido maior acesso a videolaparoscopia diagnóstica e cirúrgica.

A abordagem da mulher com endometriose visa em geral diminuir os processos dolorosos, aumentar as taxas de sucesso quanto a gestação e permitir uma melhor qualidade de vida com intervalos livres da morbidade (Abrão et al, 1997). O quadro clínico é variável, sendo que a intensidade da sintomatologia nem sempre reflete a gravidade da doença e vários casos têm seu diagnóstico retardado por falta de uma

abordagem mais dirigida. A anamnese e o exame físico detalhados são partes importantes da propedêutica inicial. Na maior parte dos casos, as queixas clínicas principais se relacionam a dismenorréia de caráter progressivo, algia pélvica crônica, infertilidade conjugal, irregularidade menstrual e dispareunia. Com menor incidência, observamos as alterações urinárias como a polaciúria e disúria no período perimenstrual, associadas ou não a urgência miccional, e hematúria. As alterações intestinais devem ser questionadas, como a dor à evacuação, enterorragia e diarreia no período menstrual. Ao executar o exame físico, idealmente realizado na fase pré menstrual, pode-se detectar a dor em fundo de saco de Douglas, nódulos em região do septo reto-vaginal, dor a mobilização uterina, retroversão uterina fixa e detecção de massas anexiais, que irão delinear a propedêutica auxiliar para elucidação diagnóstica.

Mesmo com o advento de novos exames subsidiários, a laparoscopia ainda é considerada nos dias atuais como padrão ouro para o diagnóstico correto e estadiamento da endometriose, pois a mesma permite uma avaliação pélvica e abdominal detalhada, inclusive nos casos de endometriose profunda, informando o grau de acometimento da patologia, ajudando a indicar o processo terapêutico na maioria dos casos. Outros métodos não invasivos podem ser utilizados, como os marcadores séricos (CA 125 é o mais utilizado nos primeiros dias do ciclo menstrual, servindo como marcador da atividade da patologia e da doença pélvica avançada), ultra-sonografia pélvica (preferencialmente transvaginal na primeira fase do ciclo menstrual, podendo identificar os endometriomas ovarianos e acometimento do septo reto-vaginal), a ressonância nuclear magnética e a ecocolonosopia (ecoendoscopia retal que permite avaliar o grau de comprometimento intestinal).

A ultra-sonografia pélvica transvaginal associada ao estudo dos vasos uterinos e anexiais (Doppler) destaca-se como método de investigação não invasivo, inócuo e com

elevada sensibilidade e especificidade para a detecção de endometriomas, com sensibilidade de 85% e especificidade de 98% (Bonilla-Musoles et al, 1995). Na avaliação dos implantes focais e aderências pélvicas, a sensibilidade da ultrasonografia é baixa, em virtude dos sinais ecográficos diversos e inespecíficos, como a retroversão uterina fixa, hiper-refringência pélvica difusa e limites imprecisos dos órgãos pélvicos. Em contrapartida, os endometriomas apresentam sinais característicos à ultrasonografia, como as formações císticas, de formato arredondado, margens regulares, ecotextura homogênea e hipoecogênica, com ecos internos difusos de baixa ecogenicidade ou *debris* (“powder burn ou ground glass”). A avaliação morfológica da lesão associada ao estudo Doppler colorido resulta em maior especificidade e sensibilidade (Bonilla-Musoles et al, 1995). O estudo Doppler é importante na seleção dos possíveis tratamentos medicamentosos propostos e no seguimento dos mesmos, pois avalia o grau de supressão da estimulação sobre os vasos uterinos e ovarianos. Tem sido observado elevação dos índices de Resistência e Pulsatilidade das artérias uterinas e ovarianas nas usuárias de análogos de GnRH-a. (Battaglia et al, 1995; Jarvelä et al, 1998)

Diversos tratamentos têm sido propostos com o intuito de reduzir as manifestações clínicas e o grau de endometriose pélvica, de forma clínica e cirúrgica. O objetivo primordial do tratamento é permitir um alívio importante das manifestações clínicas e promover, preservar ou restaurar a fertilidade. A opção cirúrgica quando indicada tem como objetivo principal remover os focos da doença, retornar a normalidade anatômica dos órgãos pélvicos, melhorar de forma drástica a sintomatologia dolorosa e facilitar a ocorrência da gestação. Levando-se em consideração tais aspectos, são inúmeras as vantagens da abordagem laparoscópica em comparação à abordagem laparotômica, tais como a melhor avaliação e manuseio

dos focos da doença, menor formação de aderências, maior recuperação da normalidade anatômica e avaliação da funcionalidade dos órgãos pélvicos, melhora do efeito estético, melhor recuperação pós-cirúrgica e retorno rápido às atividades diárias. A terapia combinada clínico-cirúrgico é opção freqüente nos estágios mais avançados e em mulheres com infertilidade.

A opção pelo tratamento clínico da endometriose se faz na maior parte dos casos para o controle da dor pélvica. A utilização de antiinflamatórios associado ao controle do fluxo menstrual pode melhorar as manifestações clínicas da doença em casos mais leves e com manifestações clínicas não tão intensas, mas em pacientes portadoras de quadros clínicos mais acentuados, a preferência se faz por drogas que permitam uma supressão da função ovariana de forma mais expressiva. O efeito das drogas sobre as lesões endometrióticas é variado, podendo atuar de forma direta sobre o tecido ectópico ou indiretamente por meio de bloqueio hipofisário. O objetivo da terapia clínica é reduzir a atividade estrogênica, promover a atrofia do tecido endometrial e reduzir o processo inflamatório pélvico. As drogas comumente utilizadas para tratamento desta afecção incluem progestogênios tais como danazol e gestrinona, que possuem um efeito anti-estrogênico, e drogas que possam induzir um estado de pseudo-menopausa (e.g. GnRHa)(Prentice et al, 2000) ou um estado de pseudo-gravidez (e.g. contraceptivos hormonais combinados) (Vercellini et al 1996).

A utilização do GnRHa tem resultado satisfatórios em relação a algia pélvica em pacientes com endometriose (Bergqvist et al. 1998), porém, sua utilização por um período acima de seis meses não é recomendada em virtude dos efeitos colaterais associados ao hipoestrogenismo promovidos pela medicação (Friedman et al. 1994). Embora efetivos, a maioria das opções estão associadas a efeitos colaterais sistêmicos, que comprometem a adesão e limitam o seu uso a longo prazo.

Recentemente tem sido reportado o uso do sistema intra-uterino de levonorgestrel (SIU-LNG) como opção terapêutica para o tratamento da algia pélvica em pacientes com endometriose por um período de tempo mais extenso (Vercellini et al, 2003; Lockhat et al, 2005; Petta et al, 2005). O SIU-LNG é um dispositivo intra-uterino que libera levonorgestrel (LNG- progestogênio) na cavidade uterina, em doses constantes de 20µg/dia, por um período de 5 anos (Luukkainen et al, 1990), com níveis plasmáticos de levonorgestrel de 425pg/ml no primeiro mês, 330 pg/ml nos seis meses subseqüentes com manutenção em níveis plasmáticos acima de 200pg/ml, com estabilidade do padrão hormonal. Inicialmente utilizada como importante e eficiente método contraceptivo, apresenta efeitos adicionais nas pacientes portadoras de hemorragia vaginal e como adjuvante na terapia de reposição hormonal em contraposição aos efeitos estrogênicos sobre o tecido endometrial (Luukkainen and Kauppila, 1999). Sua atividade progesterônica na cavidade uterina leva a atrofia e inatividade endometrial, apesar da manutenção da função ovulatória em mais de 70% dos casos (Xiao et al, 1995). Com isso, ocorre redução do fluxo menstrual, com estágios de amenorréia em até 70% das usuárias após 12 meses de sua inserção (Hidalgo et al, 2002). Quando utilizado em pacientes com endometriose e adenomiose, tem efeitos similares aos obtidos pelo uso de GnRHa, com redução acentuada da dor pélvica profunda e da dismenorréia (Petta et al, 2005), além de reduzir o estadiamento da endometriose depois de seis meses de uso (Lockhat et al, 2004) e melhorar os sintomas, mesmo três anos após sua inserção (Lockhat et al, 2005). Além disso, a melhora clínica da dor associada à endometriose está associada à redução nos níveis séricos de CA-125, marcador de atividade da doença (Rosa e Silva et al, 2006).

Tanto os GnRHa quanto o SIU-LNG induzem mudanças uterinas, relacionadas ao tempo de exposição. A utilização do GnRHa por um ano promoveu redução no volume

uterino de 36% em pacientes com miomatose uterina (Friedman et al. 1991), e em pacientes pré-histerectomia com sangramento incontrolável o uso por oito semanas promoveu 34% de redução no volume uterino (Weeks et al., 1999). O SIU – LNG parece exercer efeito similar, já que em pacientes na pré-menopausa reduziu o volume uterino em 30% e a espessura endometrial em 25%, em um período de 12 meses. No entanto sem apresentar alterações significativas nos índices de pulsatilidade das artérias uterinas (Haberal et al. 2006).

O mecanismo pelo qual o SIU-LNG age sobre as lesões endometrióticas ainda não está claro. Parece ter efeito sobre a vascularização uterina, principalmente sobre o fluxo sub-endometrial (Zalel et al, 2002), além de promover um aumento na resistência vascular das artérias uterinas (Haberal, 2006), provavelmente devido ao seu efeito progestacional. Pacientes com endometriose apresentam um aumento nos fluxos intra e sub-endometriais na fase lútea (Xavier et al, 2005). Portanto, pode-se especular que o SIU-LNG teria efeitos benéficos em relação à dor pélvica associada a endometriose promovendo um aumento da resistência vascular, ou seja, reduzindo o fluxo uterino, que está aumentado nestas pacientes (Haberal, 2006), com conseqüente controle da atividade da doença.

**Objetivos**

Neste estudo, objetivamos comparar os efeitos do SIU-LNG aos efeitos do GnRHa em pacientes portadoras de endometriose, avaliando o efeito Doppler sobre o fluxo das artérias uterinas (através dos Índices de Resistência - IR e Pulsatilidade - IP das artérias uterinas), o volume uterino e a espessura endometrial



## **Pacientes e Métodos**

Um total de 79 mulheres voluntárias, com idade entre 18 e 40 anos, foram incluídas neste ensaio clínico comparativo, prospectivo, randomizado e controlado, conduzido desde fevereiro de 2002 até maio de 2005 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). Do total, dezoito foram excluídas, já que doze não atendiam aos critérios exigidos pelo estudo e seis desejavam gestação nos próximos meses. As 61 pacientes remanescentes (Figura 1) apresentavam diagnóstico cirúrgico e histológico de endometriose segundo os critérios da ASRM (*The American Society for Reproductive Medicine*, revisada em 1997), realizado entre três meses e dois anos antes do recrutamento para este estudo, dor pélvica crônica com escala analógica de dor  $\geq 3$  durante o ciclo pré tratamento (escala com variação de zero a 10), ciclos menstruais regulares (intervalos de 25 a 35 dias) nos últimos três meses antes de participar do estudo e não utilizavam medicações hormonais por pelo menos três meses antes do início do estudo sendo nove meses para progestágenos de depósito ou análogos do GnRH. Foram utilizados como critérios de exclusão a presença da amamentação, desejo ou vigência de gravidez, presença de osteoporose, distúrbios de coagulação ou qualquer evento que pudesse ser considerado como contra-indicação ao uso de SIU-LNG ou GnRHa, definidas pela Organização Mundial da Saúde. (2004).

As pacientes foram randomizadas por um sistema computadorizado, dividindo-se em dois grupos de forma equitativa, com exclusão de uma do grupo SIU-LNG por ter apresentado diagnóstico de gestação previamente à inserção do SIU-LNG. Portanto, permanecemos com um grupo de 30 mulheres em que foi inserido o SIU-LNG (Mirena®; Schering Oy, Finland) no período menstrual e em outras 30 mulheres foi administrado mensalmente GnRHa (Lupron depot 3,75mg; TAP Pharmaceuticals, USA) por via intra-muscular ( $28 \pm 3$  dias), durante seis meses consecutivos. A inserção do

SIU-LNG foi realizada nos primeiros sete dias da menstruação, assim como a administração da primeira ampola do GnRHa. Não houve ocorrência de efeitos adversos ou acidentes durante a inserção do SIU-LNG, assim como da administração do GnRHa, e as pacientes foram orientadas a não utilizar outras medicações durante o período de estudo.

Em ambos os grupos, as pacientes foram submetidas à avaliação ecográfica pélvica transvaginal, em aparelho Advanced Technologie Laboratories, modelo HDI-3500 (Ultramark HDI 3500; ATL, Bothwell, WA, USA), com sonda endocavitária com transdutores convexos com freqüências que variam de 5 a 9MHz, pelo mesmo examinador (LAM), no dia da inserção do SIU-LNG ou da administração da primeira ampola do GnRHa e após 6 meses de utilização dos mesmos, tendo as pacientes visitas mensais para avaliação clínica.

Foram avaliados o volume uterino ( $\text{cm}^3$ ), calculado após a obtenção dos diâmetros longitudinal (LG), ântero-posterior (AP) e transversal (T), em centímetros (cm), que multiplicados entre si e pela constante do elipsóide rotatório ( $\pi/6= 0,5236$ ) resultavam no referido volume, assim como o volume de ambos os ovários, realizados da mesma forma (Bonilla-Mussoles & Pérez-Gil, 1988; Fleischer et al, 1991; Yaman et al, 2003). A espessura endometrial (mm) era obtida em corte longitudinal na porção mais espessa incluindo ambas as camadas endometriais, sendo que no grupo do SIU-LNG a referida medida era obtida ao lado do braço vertical do dispositivo, a fim de excluir o sistema ou a sombra acústica por ele produzida. Na figura 2 observamos a imagem característica do SIU-LNG na cavidade endometrial



**FIGURA 2** – Avaliação do SIU-LNG na cavidade endometrial

Para avaliação da vascularização uterina, localizou-se o transdutor em corte longitudinal na região da transição do colo com o corpo uterino, para detecção do ramo ascendente da artéria uterina de ambos os lados. Após obtenção do sinal vascular adequado, o espectro foi emitido, e com a visualização de três ondas consecutivas de boa qualidade os Índices de Resistência\* e o Índice de Pulsatilidade\* das artérias uterinas direita e esquerda foram obtidos, com cálculo por parte do programa do aparelho, realizando-se a média das três curvas obtidas(Thompson et al, 1988). Os padrões do fluxo sanguíneo foram obtidos com uma abertura setorial de 90°. A média da intensidade do pico temporal do fluxo foi  $< 100\text{mW}/\text{cm}^2$ . O filtro “high-pass” foi ajustado na menor posição (para eliminar sinais de baixa frequência originários de movimentos das paredes vasculares) com volume da amostra entre 2-4 mm.

Para análise estatística, foi utilizado o programa GraphPad Prism® 4.0 for Windows (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). Após os testes de normalidade, os valores do volume uterino, espessura endometrial, IR e IP das artérias uterinas direita e esquerda foram comparados entre os grupos pelo teste t não pareado. A comparação entre os valores do pré-tratamento ao pós-tratamento entre os grupos foi realizada através do teste t pareado. As diferenças entre os valores do pré-tratamento e o pós-tratamento (diferença = pós-tratamento – pré-tratamento) foram comparados através do teste t não pareado. Foi considerado estatisticamente significativo quando  $p < 0,05$

As pacientes assinaram o termo de consentimento informado e o protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

### \*Índices

$$\text{*IR ou Pourcelout} = \frac{\text{Velocidade sistólica máxima} - \text{Velocidade diastólica final}}{\text{Velocidade sistólica máxima}}$$

$$\text{*IP ou Gosling} = \frac{\text{Velocidade sistólica máxima} - \text{Velocidade diastólica final}}{\text{Média das velocidades}}$$

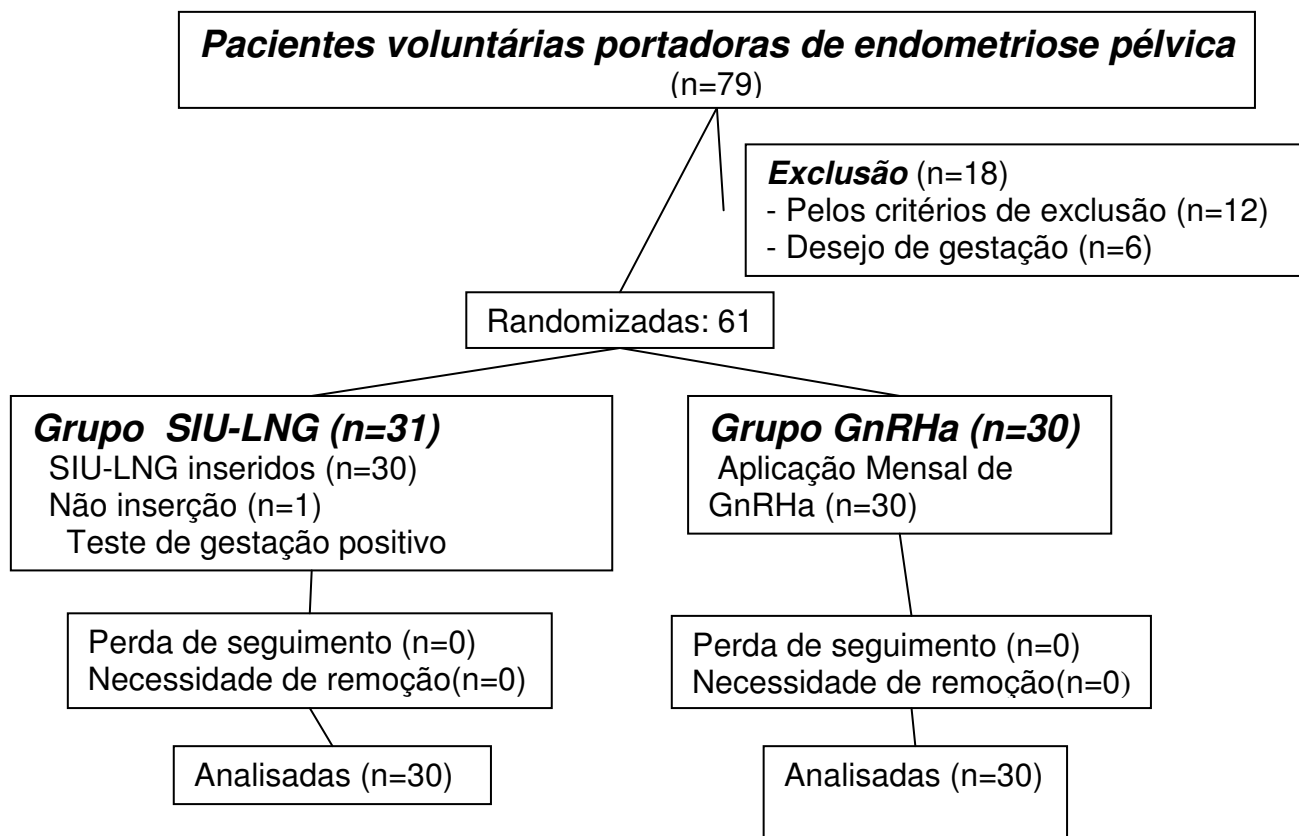


Figura 1 – Organograma do estudo comparativo entre SIU-LNG e GnRHa

## **Resultados**

A média da idade das pacientes foi de  $28,8 \pm 4,4$  anos para as usuárias do SIU-LNG e  $30,2 \pm 4,8$  anos para as usuárias de análogo de GnRH ( $p=0,45$ ). Os grupos de estudo não apresentavam diferenças nos valores pré-tratamento da espessura endometrial, volume uterino e IR e IP dos vasos uterinos, assim como no estadiamento da endometriose, como é demonstrado na Tabela 1.

**Tabela 1:** Valores pré-tratamento do estadiamento da endometriose, volume uterino ( $\text{cm}^3$ ), espessura endometrial (mm) e Índices de Resistência e Pulsatilidade das artérias uterinas direita e esquerda.

	SIU-LNG (N=30)	GnRHa (N=30)	P
Endometriose de grau II* – n(%)	5 (16)	4 (14)	NS <sup>a</sup>
Endometriose de grau III* – n(%)	8 (27)	10 (33)	NS <sup>a</sup>
Endometriose de grau IV* – n(%)	17 (57)	16 (53)	NS <sup>a</sup>
Volume Uterino ( $\text{cm}^3$ )	$75.77 \pm 20.88$	$86.67 \pm 28.38$	NS <sup>b</sup>
Espessura Endometrial (mm)	$6.08 \pm 3.00$	$6,96 \pm 3.82$	NS <sup>b</sup>
Artéria Uterina Direita (IR)	$0,85 \pm 0,08$	$0,81 \pm 0,07$	NS <sup>b</sup>
Artéria Uterina Esquerda (IR)	$0,86 \pm 0,07$	$0,84 \pm 0,06$	NS <sup>b</sup>
Artéria Uterina Direita (IP)	$2.38 \pm 0.72$	$2.04 \pm 0.59$	NS <sup>b</sup>
Artéria Uterina Esquerda (IP)	$2.46 \pm 0.70$	$2.24 \pm 0.59$	NS <sup>b</sup>

\*baseado nos critérios de diagnóstico e estadiamento de endometriose propostos pelo ASRM (*The Revised American Society for Reproductive Medicine classification for endometriosis*)

Média  $\pm$ SD

NS = não significativo

a = p - valores obtidos pelo teste exato de Fisher

b = p – valores obtidos pelo teste t não pareado

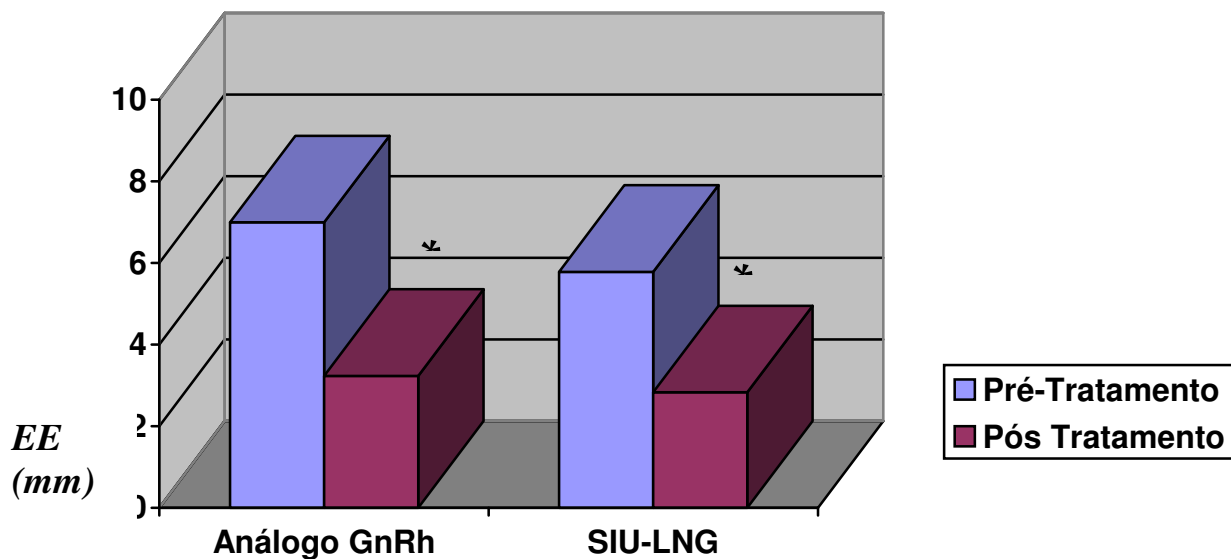


Houve diminuição da espessura endometrial após o tratamento em ambos os grupos ( $p < 0,05$ ) como é demonstrado na Tabela 2 e figura 3. O volume uterino sofreu diminuição somente no grupo GnRHa, não sendo observada a diminuição no grupo SIU-LNG, como é apresentado na Tabela 2 e figura 4.

**Tabela 2:** Comparação entre os grupos SIU-LNG e GnRHa antes e após o tratamento em relação a espessura endometrial e volume uterino de ambos os grupos

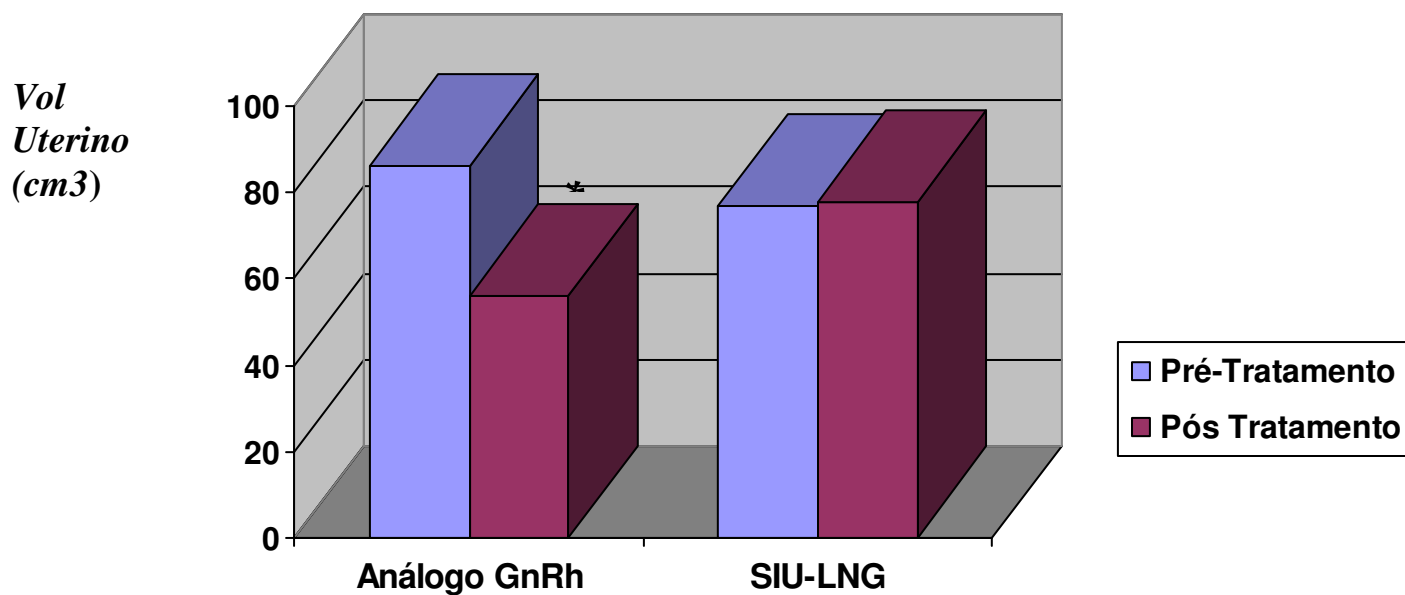
	<i>SIU-LNG</i> (N=30)			<i>GnRHa</i> (N=30)		
	Pré	Pós	<i>p</i>	Pré	Pós	<i>p</i>
<b>VU</b> (cm <sup>3</sup> )	75,77±20,88	75,97±26,62	0,45	86,67±28,38	55,27±25,52	$p < 0,05$
<b>EE</b> (mm)	6,08±3,00 <sup>a</sup>	2,70±0,98	$p < 0,05$	6,96±3,82	3,23±2,32	$p < 0,05$

VU= Volume uterino; EE= espessura endometrial



**Figura 3:** Valores da espessura endometrial (EE)(mm) entre as usuárias de GnRHa e SIU-LNG nas fases pré e pós tratamento

(\*p<0,05)



**Figura 4:** Avaliação do volume uterino (cm³) nas fases pré e pós tratamento das usuárias de análogo de GnRh e SIU-LNG

(\*p<0,05)

Houve um incremento na resistência uterina nas pacientes submetidas aos dois tratamentos, com aumento do IP das artérias uterinas em ambos os grupos. Em relação às artérias uterinas, houve incremento nos índices no Grupo GnRHa em ambas as artérias, e somente na artéria uterina esquerda no Grupo SIU-LNG, (Tabela 3 e Figuras 5 e 6),

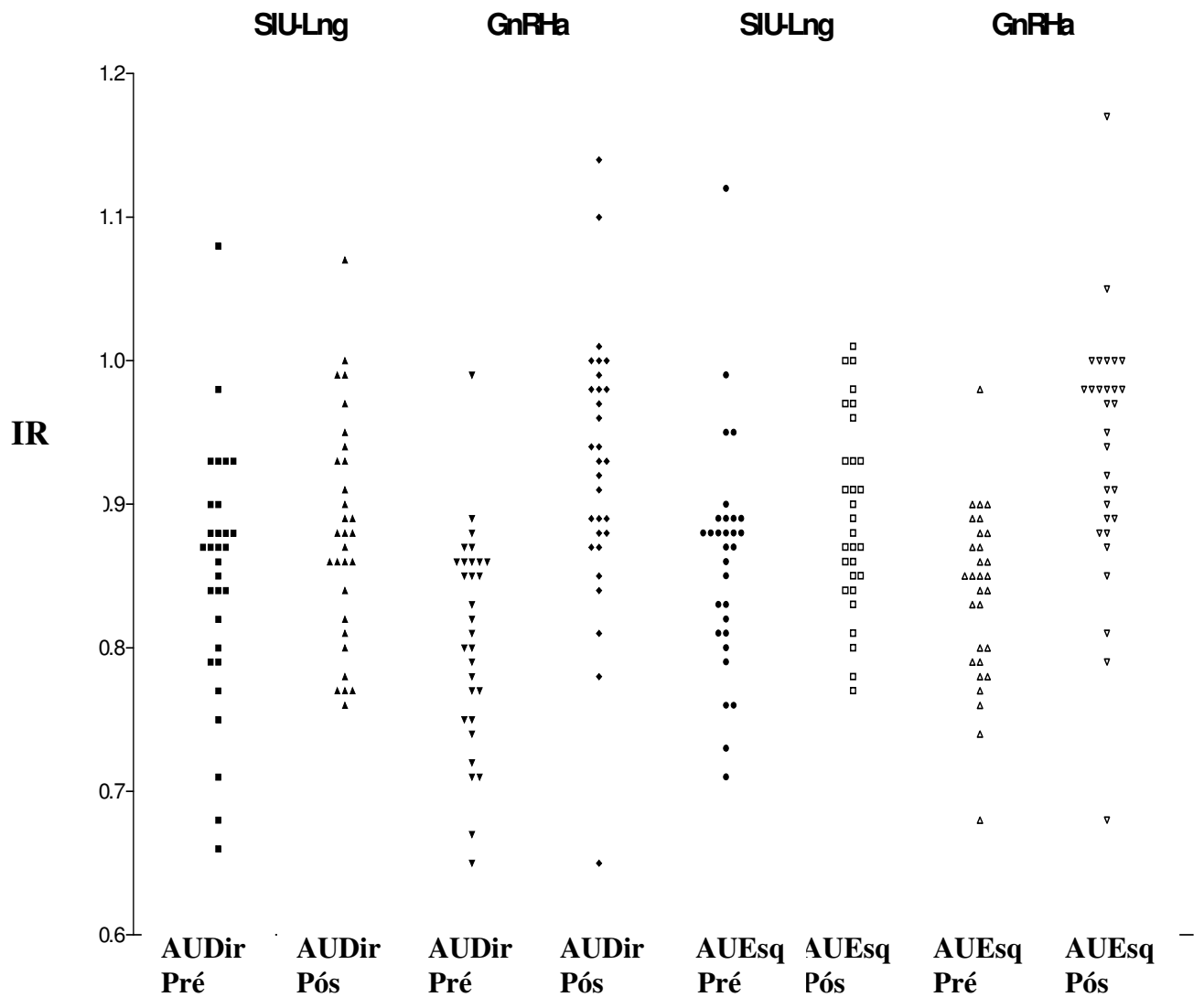
**Tabela 3:** Comparação dos valores dos Índices de Resistência e de Pulsatilidade das Artérias Uterinas Direita e Esquerda entre os grupos SIU-LNG e GnRHa.

	<b>SIU-LNG (N=30)</b>		<b>GnRHa (N=30)</b>	
	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>	<i>Pré</i>	<i>Pós</i>
<b>IR Direita</b>	0,85±0,08	0,88±0,07 <sup>e</sup>	0,81±0,07 <sup>c</sup>	0,93±0,09 <sup>d, f</sup>
<b>IR Esquerda</b>	0,86±0,07 <sup>a</sup>	0,89±0,06 <sup>b, e</sup>	0,84±0,06 <sup>c</sup>	0,93±0,09 <sup>d, f</sup>
<b>IP Direita</b>	2,38±0,72 <sup>a</sup>	2,76±0,99 <sup>b</sup>	2,04±0,59 <sup>c</sup>	3,12±0,98 <sup>d</sup>
<b>IP Esquerda</b>	2,46±0,70 <sup>a</sup>	2,87±0,96 <sup>b</sup>	2,24±0,59 <sup>c</sup>	3,15±0,89 <sup>d</sup>

IR= Índice de Resistência da artéria uterina;

IP= Índice de Pulsatilidade da artéria uterina

*a e b* p<0,05; *c e d* <0,001; *e e f* p<0,05

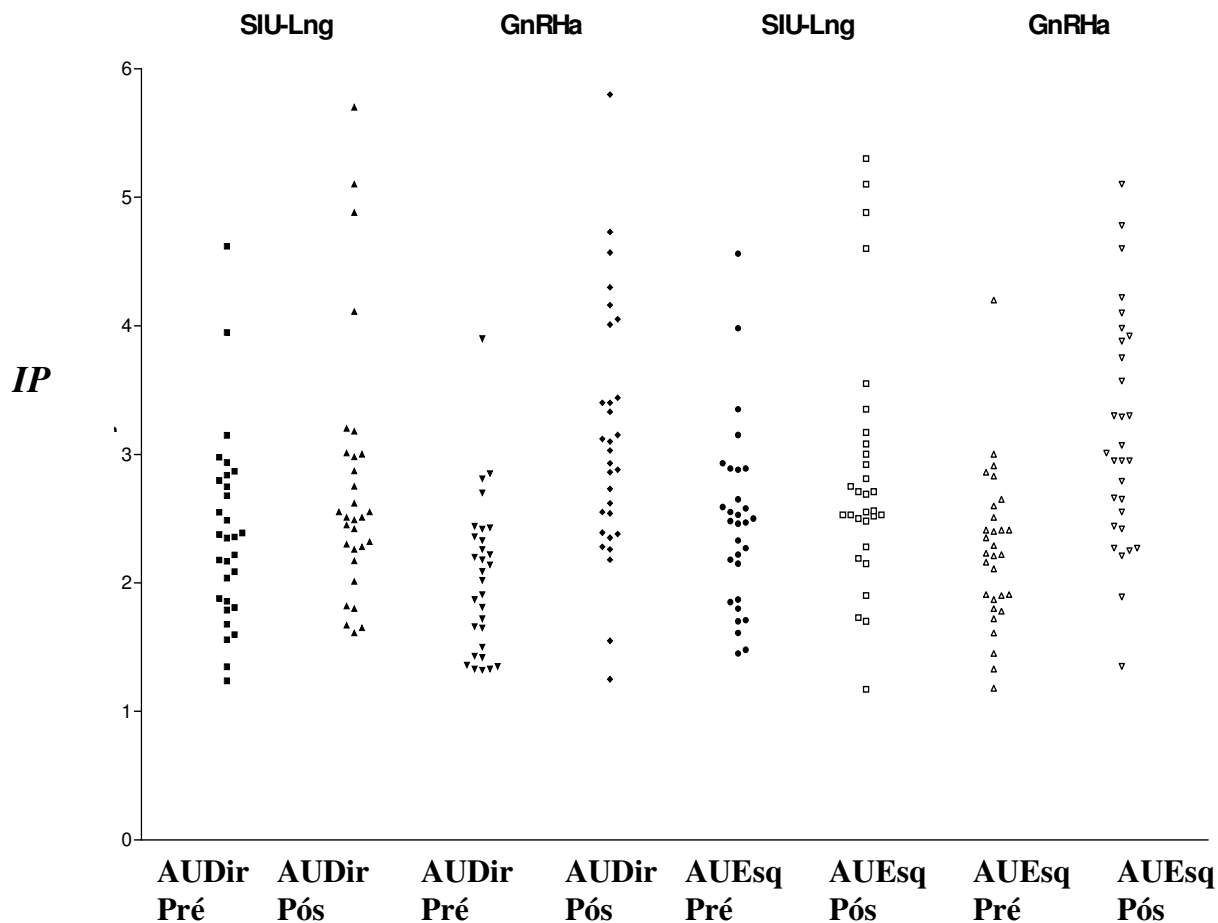


**Figura 5:** Distribuição dos valores do Índices de Resistência Pré e Pós Tratamento em relação ao GnRH-a e SIU-LNG

IR - Índice de Resistência das Artérias Uterinas

AUDir – Artéria Uterina Direita Pré e Pós

AUEsq – Artéria Uterina Esquerda Pré e Pós



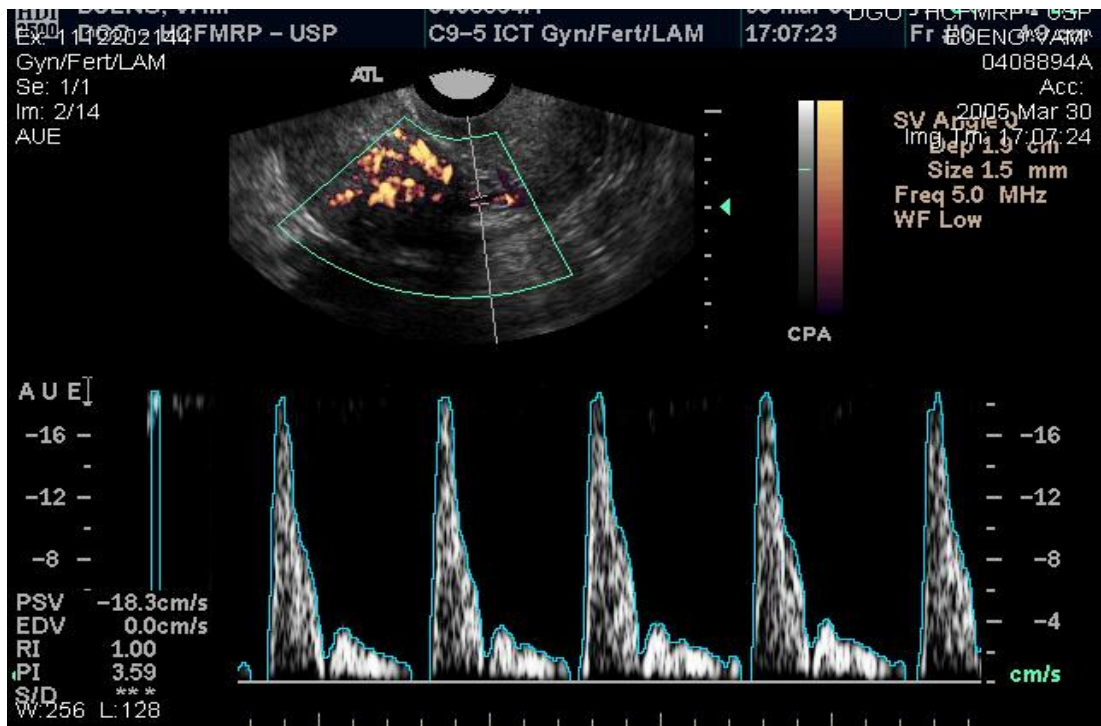
**Figura 6:** Distribuição dos valores dos Índices de Pulsatilidade Pré e Pós Tratamento em relação ao GnRHa e SIU-LNG.

IP - Índice de Pulsatilidade das Artérias Uterinas

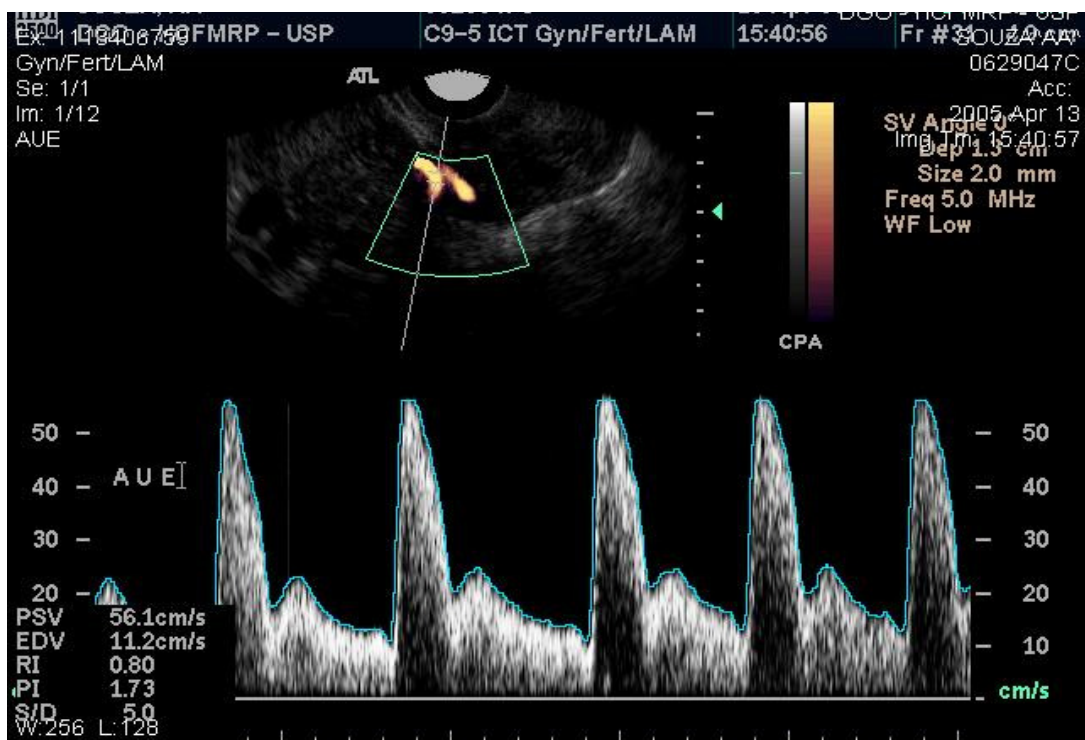
AUDir – Artéria Uterina Direita Pré e Pós

AUEsq – Artéria Uterina Esquerda Pré e Pós

Na figura 7, observamos a curva da artéria uterina esquerda em uma paciente usuária do GnRha (A) e em uma paciente usuária do SIU-LNG (B), seis meses após o início do tratamento.



A



**Figura 7** – Avaliação do efeito do GnRH (A) e do SIU-LNG (B) em relação a vascularização uterina seis meses após o início do tratamento, avaliando-se a vascularização da artéria uterina esquerda (OVF).

Foi analisada a diferença da intensidade dos tratamentos sobre as variáveis medidas entre os grupos, caracterizando como a subtração dos resultados obtidos no pós tratamento reduzidos do pré-tratamento, como é demonstrado na Tabela 4 Quando se comparou as diferenças entre os grupos, observou-se que o grupo GnRHa apresentou um aumento significativamente maior dos IP das artérias uterinas em relação ao grupo SIU-LNG (valores pós tratamento desse grupo superiores aos valores pós tratamento do grupo SIU-LNG), com efeitos similares na espessura endometrial.

**Tabela 4** Avaliação das diferenças entre volume uterino, espessura endometrial e Índice de Pulsatilidade entre os entre os grupos SIU-LNG e GnRHa.

	<i>SIU-LNG</i> (N=30)	<i>GnRHa</i> (N=30)	<i>P</i>
Diferenças espessura endometrial	-3,4±2,8	-3,8±3,6	0,633
Diferenças entre Volume Uterino	0,2±16,3	-31,4±23,7	P<0,001
Diferenças entre IP direito	0,38±0,87	1,08±0,89	0,003
Diferenças entre IP esquerdo	0,41±0,79	0,91±0,77	0,016
Diferenças entre IR direito	0,062±0,198	0,119±0,095	0,1631
Diferenças entre IR esquerdo	0,069±0,190	0,13±0,184	0,2106

Média ± SD

Diferenças = (pós-tratamento) – (pré-tratamento).

‡ = Teste t não pareado

**Discussão**



O tratamento da endometriose tem sido motivo de especulação. A vasta gama de opções terapêuticas existentes indica a dificuldade em identificar uma alternativa realmente eficaz e de fácil aplicação, claramente relacionada às dificuldades de elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e etiopatogênicos envolvidos. De modo geral, os tratamentos propõem o controle da doença e/ou dos sintomas, mas não a cura, e muitas vezes o mecanismo exato pelo qual esta resposta é produzida não fica claramente explicitado.

O uso de GnRHa para tratamento da endometriose pélvica é considerado efetivo para o controle da doença, principalmente quando relacionado à dor pélvica, sendo considerado uma forma terapêutica importante no combate para esta patologia (Dlugi et al, 1990; Petta et al, 2005). Entretanto, os efeitos colaterais decorrentes do hipoestrogenismo limitam esta opção terapêutica por tempo prolongado, notadamente as alterações na arquitetura óssea (Matta et al, 1987; Surrey et al, 1992; Sugimoto et al, 1993). Localmente, estes compostos promovem redução e atrofia do endométrio e das lesões endometrióticas (Schriok et al, 1985; Howell et al, 1994). Além disso, produzem um incremento na resistência vascular pélvica e redução do volume uterino (Matta et al 1988; Moghissi et al, 1991; Hirata et al, 1993), refletindo a diminuição estrogênica sistêmica (Howell et al, 1995).

A utilização de compostos progestogênicos para o controle da endometriose baseia-se na indução de decidualização seguida de atrofia dos focos de endometriose (Hull et al, 1987; Fedele et al, 1989). A decidualização é um processo onde há aumento do calibre das arteríolas espiraladas, aumento na densidade estromal e glandular e na capacidade de secreção (formando um tapete de células de aspecto cubóide), com estabilização local e baixo risco de sangramento. No processo de pseudodecidualização induzido pelos progestogênios, a redução dos receptores de

progesterona pela menor concentração dos estrogênios, leva a uma proliferação glandular e estromal reduzida, com glândulas atróficas, hiposecretoras, associada ao não aumento na vascularização, com arteríolas espiraladas delgadas (Hejmadi et al, 2007). Tais fatores poderiam levar a um maior risco de sangramento. Porém, há evidências de um incremento na expressão estromal de actina, propiciando um citoesqueleto estável, com baixo risco de sangramento, como ocorre no período gravídico (Jondet et al, 2005)

Muitas são as vias de administração dos progestogênios. O SIU-LNG foi desenvolvido com a finalidade de contracepção e do controle do fluxo menstrual, sendo que na atualidade outras finalidades terapêuticas têm sido propostas, como o controle da endometriose pélvica, das hemorragias uterinas disfuncionais, da miomatose uterina entre outras (Vercellini et al, 2003; Lockhat et al, 2005; Petta et al, 2005). O seu exato mecanismo de ação é ainda discutido. Acredita-se que o efeito do mesmo possa ser decorrente da ação local do progestogênio, levando a alterações morfológicas no endométrio (pseudodecidualização) ou pela ação sobre a vascularização uterina, ou até mesmo a uma associação dessas ações.

Nosso objetivo foi avaliar os efeitos vasculares locais do SIU-LNG em uma população de pacientes com endometriose que apresentou melhora da dor após o seu uso (Rosa e Silva et al, 2006), à semelhança das tratadas com GnRHa, sabidamente causador de um hipoestrogenismo sistêmico e com repercussões vasculares nos órgãos pélvicos.

No presente estudo, as pacientes que utilizaram o SIU-LNG ou o GnRHa mostraram uma evidente redução da espessura endometrial, comprovada no período de seis meses. Nas usuárias de GnRHa este efeito é atribuído ao ambiente

hipoestrogênico (Weeks, et al, 1999). De fato, em estudo anterior, demonstrou-se que cerca de 70% das usuárias do SIU-LNG e a quase totalidade das pacientes usuárias dos análogos evoluíram para amenorréia num seguimento de seis meses (Petta et al, 2005), atribuídos ao potente efeito gonadal e na vascularização uterina. Porém, os mecanismos pelos quais o SIU-LNG leva à atrofia endometrial permanecem ainda obscuros. Existem evidências de que a presença do composto de levonorgestrel na cavidade uterina promove atrofia glandular endometrial por efeito localizado, pseudodecidualização do estroma associado a vasodilatação, com vasos em menor densidade numérica e menos calibrosos (Jondet et al, 2005). O efeito de pseudodecidualização induzido pelo SIU-LNG é similar ao estado gravídico (ritchley et al, 1998), onde não temos a presença de sangramentos irregulares, mesmo com fragilidade vascular, provavelmente relacionado a maior expressão da actina na musculatura lisa, que permitiria uma maior estabilidade dos vasos, apesar de apresentarem calibres mais delgados (Jondet, et al 2005). Este efeito de redução na espessura endometrial da cavidade uterina pode ser extrapolado para a cavidade pélvica, levando à redução na atividade dos focos de endometriose por contigüidade, e por conseqüência, melhora na algia pélvica.

Na avaliação do estudo Doppler, tanto nas usuárias do SIU-LNG como nas usuárias do GnRH $\alpha$ , foi verificado um aumento da resistência vascular local. Houve tanto um aumento do IP das artérias uterinas e elevação do IR da artéria uterina esquerda, não sendo observado o mesmo na artéria uterina direita. Os mecanismos pelos quais estas alterações ocorrem parecem ser diferentes para cada classe de droga. Está bem determinado que a presença de um ambiente hipoestrogênico leva a modificação importante na vascularização pélvica (Battaglia et al, 1995). Foi observado que, em mulheres menopausadas, ocorre redução global nos fluxos vasculares das

artérias uterinas, traduzido principalmente pelo aumento dos índices IP e IR destes vasos, além de redução no fluxo subendometrial (Kurjak et al, 1991; Grow et al, 1991; Luzi et al, 1993; Creighton et al, 1994). Esses mesmos efeitos também foram observados com o uso de GnRHa, em virtude do ambiente hipoestrogênico.

Os efeitos vasculares do SIU-LNG foram primeiro reportados por Pakarinen et al (1995), que utilizaram o sistema como dispositivo contraceptivo por um período de três meses, não encontrando alterações nos IP das artérias uterinas após este curto período. Posteriormente, foi demonstrado um aumento no IP das artérias uterinas, diretamente proporcional aos níveis plasmáticos de levonorgestrel, em mulheres submetidas à terapia de reposição hormonal estrogênica com associação do SIU-LNG no esquema terapêutico após 6 meses de sua inserção (Jarvelä et al 1997) e em mulheres no menacme com indicação contraceptiva após 3 meses (Jarvelä et al, 1998). Por outro lado, Zalel et al (2002 e 2003) não demonstraram alterações no IR das artérias uterinas nas usuárias do SIU-LNG, mas observaram uma ausência de fluxo nas porções subendometriais das artérias espiraladas em 75% das pacientes usuárias deste dispositivo após seis meses de tratamento, quando comparados às usuárias de dispositivo Cooper T, demonstrando que estas alterações locais verificadas em usuárias do SIU-LNG provavelmente se devem à presença do levonorgestrel e não à presença de um dispositivo intra-cavitário (Zalel et al, 2002). Segundo Hague et al (2002), o uso a longo prazo de doses de levonorgestrel semelhantes às liberadas pelo SIU-LNG promove redução na angiogênese local, o que também poderia explicar a interferência desta droga sobre os vasos e a redução do fluxo menstrual em usuárias do sistema.

Sabe-se que doses baixas de progesterona estimulam uma angiogênese peculiar, caracterizada pela neovascularização e aspecto em mosaico da superfície endometrial

(Hickey & Fraser, 2002). Vários fatores angiogênicos também parecem estar envolvidos nos efeitos locais do SIU-LNG, evidenciado por alterações das suas expressões endometriais (Roopa et al, 2003). O VEGF (fator vascular de crescimento endotelial) se encontra aumentado no tecido endometrial nos primeiros seis meses de uso do SIU-LNG (Roopa et al, 2003) e exerce seu efeito atuando diretamente sobre os receptores de progesterona, que estão reduzidos nas usuárias de SIU-LNG (Zhu et al, 1999). O VEGF é um estimulador da liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais, levando a potente vasodilatação e um auxiliar nos processos de reparação vascular, aumentando a densidade vascular (Papapetropoulos et al, 1997). Outros fatores angiogênicos como o fator de crescimento endotelial (EGF) e o fator de crescimento de fibroblastos (bFGF) sofrem elevação nos extratos endometriais de usuárias de SIU-LNG, apesar de inalterados nas avaliações plasmáticas. Exercem efeito sinérgico ao VEGF, com suporte no padrão de sangramento intermenstrual. Assim, observa-se que o SIU-LNG, a par de induzir uma atrofia endometrial, tem uma ação paradoxal sobre a angiogênese endometrial, o que justifica um padrão menstrual não totalmente amenorreico em algumas usuárias.

As usuárias de GnRHa apresentaram uma diminuição do volume uterino, refletindo o hipostrogenismo sistêmico, ao contrário das usuárias de SIU-LNG, o que reforça o conceito de que a ação desse se faça predominantemente pelo efeito progestacional. De fato, não foram observadas alterações do volume uterino em pacientes com miomatose uterina (Rosa e Silva et al, 2005). A utilização do GnRHa por um ano promoveu redução no volume uterino de 36% em pacientes com miomatose uterina (Friedman et al. 1991), e em pacientes pré-histerectomia com sangramento incontrolável o uso por oito semanas promoveu 34% de redução no volume uterino (Weeks et al., 1999). O SIU – LNG parece exercer efeito similar, já que em pacientes na

pré-menopausa reduziu o volume uterino em 30% e a espessura endometrial em 25%, em um período de 12 meses. Já Haberal et al (2006) observaram redução significativa no volume uterino após doze meses de inserção do SIU-LNG, associado a um aumento no IR das artérias uterinas, sem alterações no IP, o que não afasta o efeito progestacional localizado. A redução do volume uterino parece estar associado ao tempo de exposição ao SIU-LNG e a patologia (Magalhães et al, 2007). Tais autores observaram redução volumétrica do útero, sem alterações significativas nos volumes dos nódulos miomatosos.

**Conclusões**

Com base nestes achados, consideramos que, tanto os análogos do GnRH quanto o SIU-LNG promovem aumento da resistência vascular uterina e diminuição da espessura endometrial. Entretanto, o hipoestrogenismo secundário ao uso do GnRHa acarreta também atrofia dos órgãos pélvicos, enquanto o SIU-LNG apresenta pouca ou nenhuma influência sobre o volume uterino e ovariano. Esses resultados inéditos em pacientes com endometriose reforçam o uso dessa modalidade terapêutica a longo prazo nessas pacientes, pois a ausência de um ambiente hipoestrogênico acentuado diminui a possibilidade de efeitos colaterais.



## **Referências Bibliográficas**

- Abrão MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1997;12(11):2523-2527.
- Bahamondes L, Petta CA, Fernandes A, Montero I. Use of levorgestrel-releasing intra-uterine system in women with endometriosis, chronic pelvic pain and dysmenorrhea. *Contraception* 2007; 75:134-139
- Battaglia C, Artini PG, Bencini S, Bianchi R, D'Ambrogio G, Genazzani AR. Doppler analysis of uterine blood flow changes in spontaneous and medically induced menopause. *Gynecol Endocrinol* 1995;9:143-148.
- Bergqvist A, Berg T, Hogstrom, L Mattson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:702-708.
- Bonilla-Mussoles F, Pérez-Gil M. Endosonografía transvaginal en Obstetricia y Ginecología. Editorial Salvat;1988.Barcelona.
- Bonilla-Mussoles F, Marti MC, Ballester MJ, Raga F, Osborne NG. Normal uterine blood flow in postmenopausal women assessed by transvaginal color doppler sonography: the effect of hormone replacement therapy. *J Ultrasound Med* 1995;14:497-501.
- Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61:1733-1750.

- Creighton S, Bourne TH, Lawton FG, Crayford TJB, Vyas S, Campbell S, Collins WP. Use of transvaginal ultrasonography with color Doppler imaging to determine an appropriate treatment regimen for uterine fibroids with a GnRH-agonist before surgery: a preliminary study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:494-498.
- Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006;12:179-189.
- Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron-depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Fertil Steril* 1990;54:419-427.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-258.
- Fedele L, Bianchi S, Viezzoli T, Arcaini L, Candiani GB. Gestrinone versus danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1989;51:781-783.
- 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; 75:485-488.
- Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, James JR. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Appleton & Lange, New York, 1991.
- Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolid acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicentre study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720-725.

- Gritchley HOD, Wang H, Jones RL. Morphological and functional features of endometrium decidualization following long-term intrauterine levonorgestrel delivery. *Hum Reprod* 1998;13:1218-1224.
- Grow, D R, Filer R B. Treatment of adenomyosis with long-term analogues: A case report. *Obstet Gynecol* 1991; 78:538-539.
- Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27:316-319.
- Hague S, Mackenzie IZ, Bicknel R, Rees MC. In-vivo angiogenesis and progestogens. *Hum Reprod* 2002;17:786-793.
- Hejmadi RK, Chaudhri S, Rollason TP. Morphologic changes in the endometrium associated with the use of Mirena Coil: a retrospective study of 106 cases. *Int J Sur Pathology* 2007; 15:148-154.
- Hickey M, Fraser IS. Surface vascularization and endometrial appearance in women with menorrhagia or using levonorgestrel contraceptive implants. Implications for the mechanisms of breakthrough bleeding. *Hum Reprod* 2002;17:2428-2434.
- Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro CM, Petta CA. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up two years. *Contraception* 2002; 65:129-132.
- Hirata JD, Moghissi KS, Ginsburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993; 59:444-445.

- Howell RJ, Edmonds DK, Dowsett M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriosis: heterogeneity of different sites. *Hum Reprod* 1994;9:1752-1757.
- Howell RJ, Edmonds DK, Dowsett M, Crook D, Lees B, Stevenson JC. Gonadotropin-releasing hormone analogue (goserelin) plus hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1995;64:474-477.
- Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1987;47:40-44.
- Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996;87:55-58.
- Jarvelä I, Raudaskoski T, Tekay A, Jouppila P. Effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on the uterine artery pulsatility index in postmenopausal hormone replacement therapy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:350-355.
- Jarvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentration and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998; 12:3379-3383.
- Jondet M, Letellier B, Verdys MT. Endometrial vascularization in levonorgestrel device users; computerized microvessel measurement study. *Contraception* 2005; 71:60-64
- Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D, Alfirevic Z, Miljan M. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68:131-135.

- Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991;56:870-873.
- Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Brit J Obst Gynecol* 1986;(93):859-862.
- Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progesterone (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-184.
- 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.
- Luukkainen T, Lahteenmaki P, Toivonen J. Levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Ann Med* 1990; 22:85-90.
- Luzi G, Coata G, Cucchia GC, Cosmi EV, Di Renzo GC. Doppler studies of uterine arteries in spontaneous and artificially induced menopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3:354.
- Magalhães J, Aldrighi JM, Lima GR. Uterine volume and menstrual pattern in users of levonorgestrel intra-uterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception* 2007; 75:193-198.

- Matta WH, Shaw RW, Hesp R, Katz D. Hypogonadism induced by luteinizing hormone releasing hormone agonist analogue: effects on bone density in premenopausal women. *Br Med J* 1987;294:1523-1524.
- Matta WH, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988;49:1083-1085.
- Moghissi KS,. Hormonal therapy before surgical treatment for uterine leiomyomas. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:497-502.
- Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmaki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995;10:2390-2394.
- Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri A, Sessa WC. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cell. *L. Clin Invest* 1997;100:3131-3139.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, Bahamondes L. 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.
- Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD 000346.

- Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996 Fertil Steril 1997;67:817-821.
- Roopa B A, Loganath A , Singh K. The effect of a levonorgestrel intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium. Hum Reprod 2003; 18:1809-1819.
- Rosa e Silva, JC, Rosa e Silva ACJS, Reis FJC, Manetta LA, Ferriani RA, Nogueira A . Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device for the symptomatic treatment of uterine myomas. J Reprod Med 2005;50(8):613-617.
- Rosa e Silva ACJS, Rosa e Silva JC, Nogueira AA, Petta CA, Abrao MS, Ferriani RA. The levonorgestrel intrauterine-device reduces CA-125 serum levels in patients with endometriosis. Fertil Steril 2006;124(4):233-237.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927;14:422.
- Schriock E, Monroe SE, Henzl M, Jaffe RB. Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (nafarelin). Fertil Steril 1985;44:583-588.
- Sugimoto A, Hodsman A, Nisker J. Long –term gonadotropin-releasing hormone with standard postmenopausal estrogen replacement failed to prevent vertebral bone loss in pre-menopausal women. Fertil Steril 1993;60:672-674.
- Surrey E, Judd H. 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;75:558-563

- Thompson RS, Trudinger BJ, Cook CM. Doppler ultrasound waveforms indices: A/b ratio, pulsatility index and Pourcelot ratio. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:581-588.

- Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;72:505-508.

- 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.

- Weeks AD, Duffy SR, Walker JJ. Uterine ultrasonographic changes with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:8-13.

- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use – 3<sup>rd</sup> edition. 2004

- World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Int bioethique* 2004;15:124-129.

- Yaman C, Jesacher K, Polza W. Accuracy of three dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements: comparison with two dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1681-1684

- Xavier, P , Beires J, Barros H, Martinez-de-Oliveira J. Subendometrial and intraendometrial blood flow during the menstrual cycle in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:52-59.
- Xiao B, Zeng T, Wu S, Sun H , Xiao N. Effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on hormonal profile and menstrual pattern after long-term use. *Contraception* 1995; 51:359-365.
- Zalel Y, Shulman AL, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic an Doppler flow study. *Hum Reprod* 2002: 17:2878-2880.
- Zalel Y, Gamzu R, Shulman A, Achiron R, Schiff G, Lidor A . The progestative effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system – when does it manifest? *Contraception* 2003;67:473-476.
- Zhu P, Liu X, Luo H, Gu Z, Cheng J, Xu R, Lian S, Wu S, Wang J. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system on human endometrial oestrogen and progesterone receptors after one year of use. *Hum Reprod* 1999; 14:97

**Manuscrito**

***Uterine ultrasonographic changes during endometriosis treatment: comparison between levonorgestrel-releasing intrauterine device and gonadotropin-releasing hormone agonist.***

***Manetta LA***, Martins WP, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva ACJS, Leite SP, Nogueira AA, ***Ferriani RA***

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil.*

**Short title:** Endometriosis treatment.

**Correspondence to:**

Rui Alberto Ferriani

*Departamento de Ginecologia e Obstetrícia*

*Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto*

*Universidade de São Paulo*

*CEP 14049-900*

*Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Tel: +551636022818; Fax +551636330946

e-mail: raferria@fmrp.usp.br

## **Abstract**

**Objectives:** We aimed to compare the uterine arteries pulsatility index (PI), uterine volume and endometrial thickness changes induced by the use of levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) and gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) in patients with endometriosis.

**Methods:** Sixty women aged 18 to 40 years were enrolled on this trial. The patients were randomly allocated in two groups: 30 women who used the LNG-IUD, and 30 who used monthly GnRHa injections. They were submitted to a transvaginal two dimensional ultrasound scan on the day the treatment started and 6 months later, for the evaluation of uterine arteries PI, uterine volume and endometrial thickness.

**Results:** The use of LNG-IUD promoted endometrial thickness decrease ( $6.08 \pm 3.00\text{mm}$  to  $2.7 \pm 0.98\text{mm}$ ; mean  $\pm$  SD) as does the use of GnRHa ( $6.96 \pm 3.82\text{mm}$  to  $3.23 \pm 2.32\text{mm}$ ). The uterine volume decreased in the GnRHa group ( $86.67 \pm 28.38\text{cm}^3$  to  $55.27 \pm 25.52\text{cm}^3$ ), but not in the LNG-IUD group ( $75.77 \pm 20.88\text{cm}^3$  to  $75.97 \pm 26.62\text{cm}^3$ ). Uterine arteries PI increased in both groups; however the increase was significant higher in the GnRHa group.

**Conclusions:** Both GnRHa and LNG-IUD promoted an endometrial thickness decrease and an increase in the uterine arteries PI. The uterine volume decreased in women who used GnRHa, but not in those who used LNG-IUD.

**Keywords:** Levonorgestrel, Hormone-Releasing Intrauterine Device, Gonadotropin-releasing Hormone, Endometriosis, Doppler Ultrasonography.

## **Introduction**

Endometriosis, presence and proliferation of functional endometrial glands and stroma outside the uterine cavity, is a chronic and recurrent disease that induces inflammatory reaction (Child and Tan 2001). The relationship between endometriosis and chronic pelvic pain is widely accepted (Vercellini 1997). It is estimated to occur in up to 10% of women of reproductive age (Eskenazi and Warner 1997). When considering women complaining of pelvic pain the prevalence is higher: 90% of women who suffered from dysmenorrhoea, 42% from those who suffer from deep dyspareunia and 39% from those who complained of non-menstrual pelvic pain (Jamieson and Steege 1996).

Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) is proven to relieve the pain in patients with endometriosis (Bergqvist et al. 1998). However, the use of GnRHa for more than 6 months is not recommended because of concerns regarding adverse sequelae of prolonged hypoestrogenism (Friedman et al. 1994). The levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) has been recently reported as an option for endometriosis pelvic pain treatment (Lockhat et al. 2005; Petta et al. 2005; Vercellini et al. 2003) to be used for an extended period.

Both GnRHa and LNG-IUD induce uterine changes, especially uterine volume reduction. The use of GnRHa for one year promoted a 36% uterine volume decrease in patients with uterine fibroids (Friedman et al. 1991), and, when used for only 8 weeks before hysterectomy for nonfibroid-related uterine bleeding, a 34% decrease on uterine volume (Weeks et al. 1999). In addition a 20% increase on uterine arteries pulsatility index (PI) was noticed. The LNG-IUD seems to have similar effect on uterus: when used by pre-menopausal women complaining of menorrhagia during one year, the LNG-IUD promoted a 25% decrease in the uterine volume and 30% decrease in the endometrial thickness; however no significant changes on uterine arteries PI was found (Haberal et

al. 2006). The objective of the present study was to compare some uterine ultrasonographic changes produced by LNG-IUD and GnRHa when treating endometriosis.

## **Methods**

### Subject selection

79 women aged from 18 to 40 years, complaining from pelvic pain, who had been submitted to laparoscopy with histological findings of endometriosis, were invited to this study. Exclusion criteria were use depot medroxyprogesterone acetate or GnRHa on the last nine months, use of any other hormonal medication on the last three months, breast-feeding, being pregnant or wishing to become pregnant, presence of osteoporosis, clotting disorders, or any event that might be considered a contraindication for the use of LNG-IUD as defined by the World Health Organization medical eligibility criteria for contraceptive use (World Health Organization 2004). The research protocol was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki (World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects 2004) and was approved by the local Institutional Review Board. Written informed consent was obtained from all selected subjects.

Using a computer-generated system of sealed envelopes, 61 patients were randomized to receive either LNG-IUD (Mirena; Schering Oy, Finland – 31 women) or GnRHa (Lupron depot 3.75 mg; TAP Pharmaceuticals, USA – 30 women), 6 ampoules, 1 ampoule i.m. every  $28 \pm 3$  days. The LNG-IUD was inserted within the first 7 days of the menstrual cycle on 30 women, since one became pregnant before insertion. GnRHa treatment was initiated on 30 women (Figure 1). No adverse events occurred during insertion of the LNG-IUD. Users of the GnRHa were advised to use a barrier method of

contraception to prevent pregnancy during treatment. Patients were instructed to use no medication other than that provided during the study.

### Ultrasound

Women from both groups were submitted to transvaginal ultrasound scans using the 5-9MHz vaginal probe of the HDI-3500 ultrasound machine (Ultramark HDI 3500; ATL, Bothwell, WA, USA). All exams were performed by the same observer (LAM). The first vaginal scan was performed on the day of the LNG-IUD insertion or on the day of the first GnRHa injection. The second scan was performed 6 month later on the GnRHa group. On the LNG-IUD group, the patients were also evaluated approximately 6 months after the first exam: 28 patients on the cycle days 10–12 and 2 patients after 60 days of the last menstrual period.

The uterine diameters were assessed on the ultrasound scans, in order to calculate the uterine volume ( $\text{cm}^3$ ) = length (cm) X height (cm) X width (cm) X 0.5236 (Yaman et al. 2003). The uterine length was measured as a straight line from the external cervical os to the uterine fundus on the longitudinal plane, but when the angle between corpus uteri and uterine cervix was  $< 120^\circ$ , the sum of the distances - from the internal to the external cervical os and from the internal os to the uterine fundus - was used; the height was assessed in the thickest uterine segment by tracing a line perpendicular to the endometrium on the same plane; and the width was measured in the widest portion of the uterus on the uterine transversal plane. Endometrial thickness was measured in the thickest portion of a longitudinal section including both endometrial layers, but not the LNG-IUD. For the uterine arteries evaluation, a 2–4 mm Doppler gate was positioned on the ascending branch of the uterine artery at the level of the internal cervical os in a longitudinal plane on the both uterine sides (Haberal, Kayikcioglu et al. 2006). The



uterine arteries PI were calculated by the ultrasound system inbuilt software, using at least three similar consecutive waveforms:  $PI = (\text{peak systolic velocity} - \text{end diastolic velocity}) / \text{time averaged maximum velocity}$  (Gosling et al. 1971)

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using GraphPadS 4.0 for Windows PSS 10.0 for Windows (GraphPad Software, San Diego, California, USA). After tests of normality, pre-treatment values for uterine volume, endometrial thickness and uterine arteries PI were compared between the two groups by the unpaired t test. Pre-treatment and post-treatment values within each group were compared by the paired t test. The differences between pre-treatment and post-treatment values (post-treatment value – pre-treatment value) were compared between the groups by the unpaired t test. A p value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

There was no significant difference between the two groups regarding endometrial thickness, uterine volume or PI of the uterine vessels before admission (Table 1). The uterine volume decreased on the GnRHa group but not on the LNG-IUD group. The endometrial thickness had a similar decrease on both groups. The uterine arteries PI increased in both groups, but the increase was significant higher on the GnRHa group (Table 2).

## References

Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:702-8.

Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001;61:1735-50.

Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.

Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Gleason R, Rein MS, LeBoff M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 1994;9:1618-25.

Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group. *Obstet Gynecol* 1991;77:720-5.

Gosling RG, Dunbar G, King DH, Newman DL, Side CD, Woodcock JP, Fitzgerald DE, Keates JS, MacMillan D. The quantitative analysis of occlusive peripheral arterial disease by a non-intrusive ultrasonic technique. *Angiology* 1971;22:52-5.

Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:316-9.

Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996;87:55-8.

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.

Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, Bahamondes L. 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.

Vercellini P. Endometriosis: what a pain it is. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:251-61.

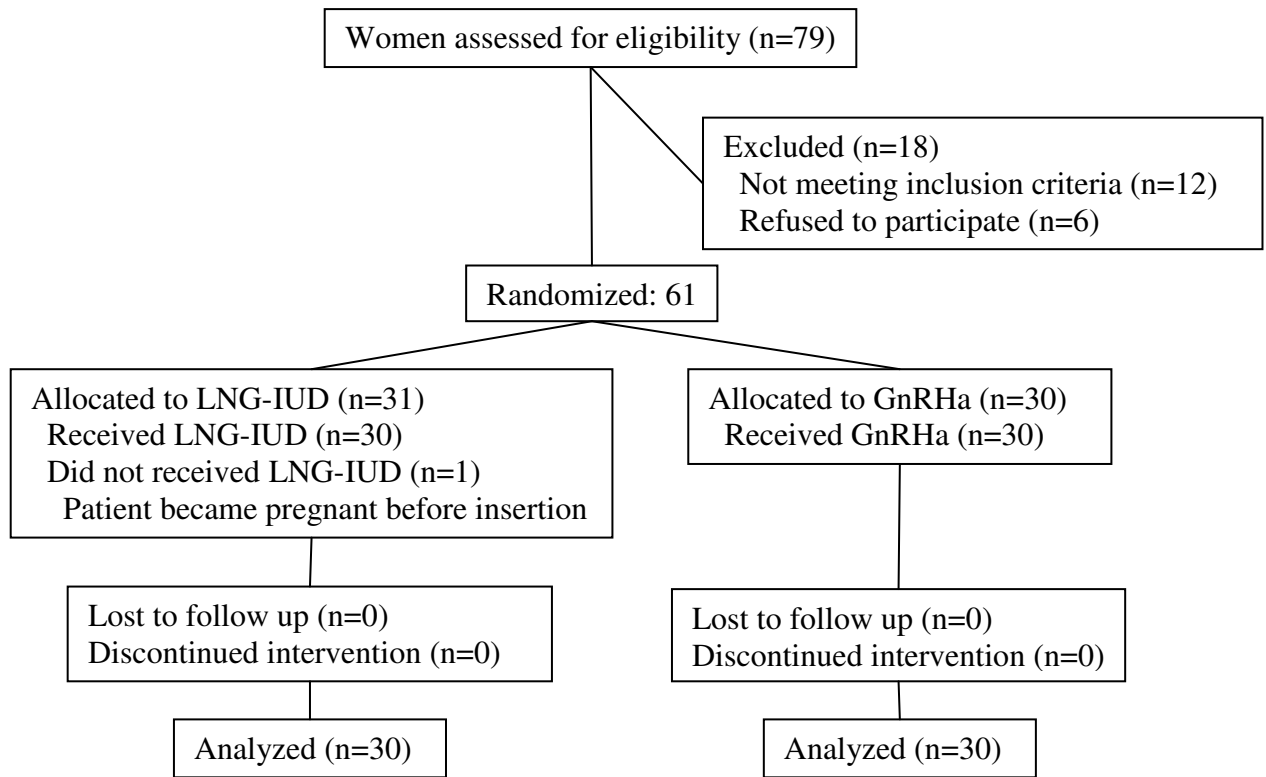
Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-9.

Weeks AD, Duffy SR, Walker JJ. Uterine ultrasonographic changes with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:8-13.

World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use - 3rd edition. 2004;<http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf>:

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Int Bioethique* 2004;15:124-9.

Yaman C, Jesacher K, Polz W. Accuracy of three-dimensional transvaginal ultrasound in uterus volume measurements; comparison with two-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003;29:1681-4.



**Figure 1** Study flow chart.

**Table 1** Pre treatment endometriosis stage, uterine volume, endometrial thickness and uterine arteries Pulsatility Index (PI) of the patients enrolled in this study.

	<i>LNG-IUD (N=30)</i>	<i>GnRHa (N=30)</i>	<i>P Value</i>
Uterine Volume -	75.8±20.9cm <sup>3</sup>	86.7±28.4 cm <sup>3</sup>	0.096
Endometrial thickness	6.1±3.0mm	7.0±3.8mm	0.313
Right uterine artery PI	2.38±0.72	2.04±0.59	0.051
Left uterine artery PI	2.46±0.70	2.24±0.59	0.193

P value obtained by unpaired t test. (mean±SD)

**Table 2** Uterine volume, endometrial thickness and uterine arteries Pulsatility Index (PI). Comparison between the values found during the pre-treatment evaluation (Pre) and 6 months after LNG-IUD or GnRH (Post).

	<b>LNG-IUD (N=30)</b>			<b>GnRHa (N=30)</b>		
	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P Value</i>	<i>Pre</i>	<i>Post</i>	<i>P value</i>
<b>Uterine volume</b> (cm <sup>3</sup> )	75.8±20.9	76.0±26.6	0.946 <sup>†</sup>	86.7±28.4	55.3±25.5	<0.0001
<b>Change*</b>	0.2±16.3			-31.4±23.7		<0.0001
<b>Endometrial thickness</b> (mm)	6.1±3.0	2.7±1.0	<0.0001 <sup>†</sup>	7.0±3.8	3.2±2.3	<0.0001
<b>Change*</b>	-3.4±2.8			-3.8±3.6		0.633 <sup>‡</sup>
<b>Right uterine arter PI</b>	2.38±0.72	2.76±0.99	0.027 <sup>†</sup>	2.04±0.59	3.12±0.98	<0.0001
<b>Change*</b>	0.38±0.87			1.08±0.89		0.003 <sup>‡</sup>
<b>Left uterine artery PI</b>	2.46±0.70	2.87±0.96	0.016 <sup>†</sup>	2.24±0.59	3.15±0.89	<0.0001
<b>Change*</b>	0.41±0.79			0.91±0.77		0.016 <sup>‡</sup>

Data are given as mean±SD

\* Change = (post-treatment value) – (pre-treatment value).

<sup>†</sup> = P value was obtained by paired t test; <sup>‡</sup> = P value was obtained by unpaired t test.