

SIMPOSIO: DOLOR PÉLVICO CRÓNICO

¹ Ginecología – Cirugía Laparoscópica,
Past Presidente Sociedad Peruana de
Endoscopia Ginecológica,
Centro de Endometriosis y Dolor Pélvico
Clínica Montesur, Lima, Perú

Conflicto de Intereses: El autor expresa
no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:
Dr. José Negrón Rodríguez.
Av. El Polo 505, Monterrico-Surco, Lima-
Perú.

✉ joxiva@hotmail.com

MANEJO DEL DOLOR PÉLVICO CRÓNICO EN PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

José Negrón Rodríguez¹

RESUMEN

La endometriosis, una enfermedad de etiología desconocida, sigue siendo causa de morbilidad significativa en mujeres en edad reproductiva, dando como resultado dolor pélvico crónico. Varios mecanismos podrían explicar la relación entre endometriosis y dolor pélvico y son blancos potenciales para los tratamientos. El dolor asociado a endometriosis puede manejarse con medicamentos o cirugía, tanto en forma conservadora como radical. Los tratamientos médicos inducen a un estado de equilibrio hormonal, no propicio para el desarrollo de la endometriosis. Los tratamientos quirúrgicos para el dolor asociado a endometriosis incluyen formas conservadoras, tales como la remoción de los implantes endometriósicos, nódulos y adherencias, con el restablecimiento de la anatomía normal de la pelvis. La cirugía radical involucra la remoción no solo del útero con o sin los ovarios en mujeres que han completado su paridad, sino también todas las lesiones endometriósicas residuales.

Palabras clave: Endometriosis, Dolor Pélvico Crónico, Endometriosis Infiltrativa Profunda, Terapia Médica, Tratamiento Quirúrgico.

MANAGEMENT OF CHRONIC PELVIC PAIN IN PATIENTS WITH ENDOMETRIOSIS

ABSTRACT

Endometriosis, a disease of unknown etiology, causes significant morbidity in reproductive-age women as a result of chronic pelvic pain. Several mechanisms could explain the relationship between endometriosis and pelvic pain, with potential therapeutic targets. Endometriosis-associated pain can be treated medically or with surgery either conservative or radical. Medical therapies induce a steady hormonal status unfavorable for endometriosis development. Surgical therapies for endometriosis-associated pain include conservative treatments such as removal of endometriotic implants, nodules, and adhesions with restoration of normal pelvic anatomy. Radical surgery involves both removal of the uterus with or without the ovaries in patients who have completed childbearing, and removal of all residual pelvic lesions.

Keywords: Endometriosis, chronic pelvic pain, deep infiltrating endometriosis, medical therapies, surgical treatment.



INTRODUCCIÓN

Se estima que 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva sufre de endometriosis^(1,2). La endometriosis es una enfermedad inadecuadamente diagnosticada y tratada. Varios estudios han mostrado que toma entre siete y doce años en ser diagnosticada (especialmente en adolescentes), desde el tiempo de inicio de los síntomas hasta el diagnóstico laparoscópico⁽³⁻⁶⁾. Esta demora en el diagnóstico puede contribuir al deterioro de la calidad de vida y tener implicancias negativas sobre la fertilidad.

Es conocida la asociación entre endometriosis y dolor, y siempre se la deberá tener en mente como parte de una exhaustiva evaluación en el diagnóstico diferencial del dolor pélvico. Aunque es conocida la asociación entre dolor y endometriosis, la relación causal exacta es poco clara. De hecho, gran parte de la literatura relacionada con endometriosis utiliza el sistema de clasificación basado en la extensión de la enfermedad y que no correlaciona bien con la severidad de los síntomas (sistema de clasificación de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva - ASRM)⁽⁷⁾. Como ejemplo, la endometriosis infiltrativa profunda no forma parte de ese sistema, ni siquiera es mencionada; sin embargo, hay fuerte evidencia que la localización de la endometriosis profunda tiene alguna correlación con la localización del dolor⁽⁸⁾, mientras la localización de la endometriosis peritoneal superficial no la tiene⁽⁹⁾.

ENDOMETRIOSIS Y DOLOR

La endometriosis es una condición inusual debido al potencial de una variedad de diferentes mecanismos para generar dolor. Estos incluyen compresión/infiltración directa de nervios por las lesiones, dolor inflamatorio debido a un ambiente inflamatorio incrementado en la pelvis y dolor neuropático secundario al daño de los nervios pélvicos por la enfermedad o por la cirugía, o también de la neoinervación que infiltra directamente las lesiones.

La respuesta nociceptiva está relacionada con un estímulo nocivo que alerta al organismo impidiendo el daño tisular. En las dos últimas décadas se ha publicado una serie de trabajos que trataron de explicar la relación de endometriosis y dolor bajo una visión nociceptiva, encontrán-

dose que la densidad de las fibras nerviosas en las lesiones peritoneales de mujeres con endometriosis y dolor es seis veces mayor que en el peritoneo de mujeres sin dolor y sin endometriosis^(10,11). Además el 74% de las lesiones endometriósicas tiene fibras nerviosas amielínicas (tipo C) en contacto directo con ellas⁽¹²⁾. Se ha documentado que existe invasión neural y endoneural de fibras mielínicas (tipo A δ) en nódulos endometriósicos del septo rectovaginal. También, que el dolor correlaciona con la cantidad de encapsulación nerviosa en lesiones fibróticas y endometriósicas y el grado de invasión neural y perineural. Así mismo, se conoce que las fibras A δ transmiten el primer dolor y el dolor somático y su presencia en los nódulos recto vaginales podría explicar la marcada sensibilidad que se observa con la palpación de estas lesiones profundas⁽¹³⁾. La remoción quirúrgica de estas lesiones produce una significativa mejoría en la percepción clínica del dolor, aportando esto una fuerte evidencia que el dolor nociceptivo es un importante mecanismo en el dolor pélvico asociado a la endometriosis⁽¹⁴⁾.

Cuando existe daño tisular, se desencadena una respuesta inflamatoria. La inflamación es uno de los mayores mecanismos causales de dolor visceral. Hay abundante evidencia que la endometriosis condiciona un proceso inflamatorio pélvico, esto es, genera una respuesta inflamatoria significativa, consistente con la hipótesis de que mucho del dolor asociado a endometriosis es de origen inflamatorio.

A diferencia de los mecanismos anteriores, el componente neuropático es producido por daño o disfunción de las neuronas en el sistema nervioso periférico o en el sistema nervioso central. Este es independiente del evento desencadenante y frecuentemente conduce a un estado de dolor crónico. Bajo estas circunstancias, el cerebro está sensibilizado para sentir dolor aún cuando la fuente del dolor ha sido eliminada o tratada.

De particular interés es un estudio elegantemente diseñado por As-Sanie y col.⁽¹⁵⁾, que investigaron 23 mujeres con dolor pélvico crónico con y sin endometriosis diagnosticadas por laparoscopia, en adición con mujeres en quienes se encontró endometriosis pero que no sufrían de dolor pélvico crónico; compararon cada grupo con mujeres sanas libres de dolor. Como se espera-



ba, las mujeres con dolor pélvico crónico con o sin endometriosis tenían una reducción del volumen del tálamo y además disminución del volumen del cíngulo, ínsula y putamen en mujeres con dolor pélvico crónico asociado a endometriosis. Sin embargo, el hallazgo más interesante fue que las mujeres con endometriosis pero sin dolor pélvico crónico tenían un incremento en el volumen de la zona gris periacueductal. Además, el volumen de la zona gris periacueductal correlacionaba con la cantidad de presión requerida para inducir dolor. Los autores sugieren que esto podría ser debido al rol de la región periacueductal en la disminución de la inhibición del dolor y explicaría por qué algunas mujeres con endometriosis tienen poco o ningún dolor a pesar de tener un gran compromiso lesional por la enfermedad.

ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO

Al ser una enfermedad multifactorial, la endometriosis combina un sinnúmero de componentes patogénicos que tratan de explicarla en su totalidad, sin llegar a tener la comprensión plena de su etiología; por lo tanto, las alternativas de tratamiento para la enfermedad tienen una base empírica.

TRATAMIENTO MÉDICO

La supresión hormonal es frecuentemente recomendada como primera línea de tratamiento para el dolor pélvico que pensamos sea debido a endometriosis. La supresión hormonal puede controlar los síntomas de dolor pélvico y dismenorrea. Esta terapia empírica, que incluye anticonceptivos orales (combinados o solo gestágenos) y análogos de la hormona liberadora (a-GnRH), frecuentemente prescritos para el alivio de la sintomatología, son también de utilidad como una forma de ensayo diagnóstico y para disminuir progresión de la enfermedad. Una respuesta empírica positiva (mejoría de los síntomas) con estos medicamentos no es diagnóstico de la presencia de endometriosis, a diferencia de que si hay una respuesta negativa al tratamiento (no mejoría de los síntomas), deberá inducir a la búsqueda de la enfermedad endometriósica⁽¹⁶⁾.

En la práctica clínica existen diferentes fármacos que son administrados para el alivio del dolor pélvico crónico asociado a endometriosis:

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): son comúnmente utilizados como primera línea de tratamiento; es poca la evidencia de su efectividad y si uno en particular es mejor que otro⁽¹⁷⁾.
- Anticonceptivos orales (ACOs): su uso se basa en la mejoría clínica de la enfermedad endometriósica con el embarazo; inhiben la producción gonadal de estrógeno vía un mecanismo de retroalimentación y la supresión de la actividad ovárica conduce a la reducción de la secreción de prostaglandinas mediada por estrógeno. El uso continuo del medicamento se asocia con una mayor disminución del dolor asociado a la enfermedad⁽¹⁸⁾. Los efectos colaterales constituyen el factor limitante del tratamiento.
- Progestágenos: usados hace más de 30 años para el tratamiento de la endometriosis, gracias a su mecanismo central y periférico, que transformando el endometrio, primero secretorio, luego decidual para finalizar atrófico, creando un estado de pseudoembarazo. Todas las formas de progestágenos son efectivas, incluyendo los sistemas intrauterinos de liberación prolongada (LNG-DIU), en particular el alivio sintomático en casos de endometriosis del septo rectovaginal, con disminución del tamaño de los implantes y prevención de la recurrencia luego del tratamiento quirúrgico⁽¹⁹⁻²¹⁾.
- Análogos de GnRH: considerados como la segunda línea de tratamiento, se administran si hay falla con ACOs o progestágenos, o si los efectos colaterales no son tolerados. Producen un buen alivio del dolor, pero sus limitaciones son la alta tasa de recurrencia y los efectos colaterales⁽²²⁾.
- Antagonistas de GnRH: se necesitan más ensayos clínicos para ser introducidos en la práctica clínica.
- Otros: inhibidores de la aromatasasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs), inmunomoduladores, agentes antiangiogénicos, entre otros, necesitan más ensayos clínicos.



Especial interés ha motivado la reciente introducción en la práctica clínica de un nuevo progestágeno derivado de la nortestosterona, dienogest, que carece de actividad androgénica pero que tiene actividad antiandrogénica y los estudios de fase II llevados a cabo en Europa y Japón demostraron su utilidad en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis.

Dos publicaciones recientes, una de Luisi y col.⁽²³⁾, que es un estudio prospectivo observacional multicéntrico realizado en 13 universidades de Italia y cuyo objetivo es evaluar la eficacia del dienogest en la mejora de la calidad de vida en 142 mujeres con endometriosis durante 90 días, muestra como resultados la disminución progresiva del dolor y mejoría en la calidad de vida durante el tratamiento (evaluados a través de los parámetros escala visual análoga (VAS), índice mental e índice físico). Los efectos adversos reportados son: cefalea (30,8%), sangrado vaginal (29,4%), depresión (26,8%), sensibilidad mamaria (23,8%) y acné (2%). Concluyen que el dienogest es un medicamento bien tolerado y efectivo que mejora la calidad de vida en mujeres con endometriosis.

La otra publicación es un estudio prospectivo de cohortes, realizado por Yela y col.⁽²⁴⁾ en la Universidad de Campinas (Brasil), donde 16 mujeres con endometriosis infiltrativa profunda y que no tenían mejoría con el tratamiento con otras progestinas fueron tratadas con dienogest. Se evaluaron los puntajes de dolor, síntomas, calidad de vida, sexualidad y extensión de lesiones, seis meses antes y seis meses después del tratamiento. Como resultados obtuvieron una significativa disminución de la dismenorrea, dolor pélvico acíclico, dispareunia y disquicia. No hubo mayor cambio en el índice de calidad de vida ni en el índice la función sexual. Es de interés notar que las lesiones intestinales que medían $3,4 \pm 4,2$ cm disminuyeron a $1,6 \pm 1,8$ cm, pero esta reducción no fue estadísticamente significativa. Los efectos colaterales más frecuentes fueron cefalea y acné. Concluyeron que el dienogest puede ser usado para el control clínico del dolor en mujeres con endometriosis infiltrativa profunda.

A juzgar por los resultados de las publicaciones, se tiene un nuevo fármaco con perfil clínico adecuado para el manejo del dolor pélvico crónico asociado a endometriosis, dentro del arsenal terapéutico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico básicamente está indicado cuando los síntomas asociados a la enfermedad endometriósica afectan la vida diaria y/o la calidad de vida de la paciente.

La finalidad del tratamiento quirúrgico es la óptima remoción y tratamiento de todas las lesiones visibles y enfermedad profunda que potencialmente son las causales de dolor, restablecimiento de la anatomía, preservación la función y la prevención de adherencias.

La decisión de realizar un procedimiento quirúrgico implica una serie de aspectos que van desde la comprensión de la enfermedad, el tipo de enfermedad endometriósica, un exhaustivo examen físico, la utilización de imágenes y otros exámenes (cuando sea pertinente) para un planeamiento operatorio adecuado, el consentimiento informado, las técnicas a utilizar, complicaciones potenciales y recurrencia.

En las formas severas de la enfermedad endometriósica -como es la forma infiltrativa profunda y que a la vez es la más sintomática-, es de mucha importancia el examen rectovaginal que nos permite evaluar la nodularidad o engrosamiento en la vagina, recto, septo rectovaginal, ligamentos uterosacros, *torus uterinus* (cresta transversal posterior del cérvix uterino, formado por la unión de los pliegues rectouterinos), paracérvix y parametrio. Sin embargo, es insuficiente para el diagnóstico de la enfermedad profunda; 40% de los exámenes son reportados como normales y no permite evaluar profundidad de la lesión ni localización específica⁽²⁵⁾. Es necesario tener el apoyo diagnóstico de las imágenes (ecografía transvaginal, resonancia magnética nuclear). Las imágenes pueden ayudar para guiar el enfoque terapéutico, el asesoramiento de la paciente antes de la cirugía, la interconsulta con especialistas en cirugía compleja de la endometriosis, según sea el caso. El inconveniente de la eficacia en el diagnóstico con las técnicas de imágenes es que resulta completamente operador dependiente. Es importante recalcar las ventajas de uno y otro método; por ejemplo, la ecografía transvaginal con preparación intestinal es más accesible, más rápida, más barata, repetible, examen dinámico y tiene menos contraindicaciones. En cambio la resonancia magnética nuclear diagnóstica mejor la endometriosis peritoneal superficial, infiltración del septo rectovaginal, ligamentos



uterosacos, lesiones pequeñas de menos de 1 cm y visualiza mejor la cavidad abdominal; tiene el inconveniente de ser más cara.

¿Qué necesitan saber los cirujanos antes de tratar endometriosis profunda? Es importante la comprensión de la enfermedad endometriósica, presencia del nódulo endometriósico, localización del nódulo (septo rectovaginal?, ligamento uterosacro?, recto?, sigmoides?), tamaño del nódulo (< de 3 cm o mayor), número de nódulos (> 2), profundidad e infiltración de la pared intestinal (serosa?, muscularis?, mucosa?), distancia de la lesión al margen anal, estenosis del lumen, compromiso circunferencial⁽²⁶⁾.

Todos estos elementos que el cirujano debe tener y evaluar previamente le permiten tomar la decisión quirúrgica adecuada y la técnica operatoria que mejor se acomode a las necesidades de la paciente, puesto que de ello dependerá el alivio de la sintomatología y la recurrencia de la enfermedad. Brouwer y Woods⁽²⁷⁾, en un artículo publicado sobre endometriosis colorrectal, comparan las tasas de recurrencia en relación con el procedimiento quirúrgico realizado; encuentran que, para la técnica del 'rasurado' es 22,2%, para 'resección discal' es 5,17% y para la 'resección segmentaria' es 2,19%.

Es sabido que la cirugía de la endometriosis profunda no está exenta de complicaciones y estas a su vez tienden a disminuir con la experiencia del cirujano en el tratamiento de lesiones profundas. Esto va de la mano con el conocimiento profundo de la pelvis y su contenido, la patología de la enfermedad endometriósica, las diferentes técnicas operatorias, las complicaciones y cómo prevenirlas; se va acuñando el concepto de cirujano pélvico. En cuanto a los aspectos técnicos, contar con todos los elementos necesarios para una cirugía exitosa.

En el tratamiento quirúrgico de la endometriosis profunda es importante que el cirujano desarrolle una estrategia, la cual tiene aspectos generales y específicos.

La estrategia general implica:

- Adhesiolisis.
- Exposición (manipulador uterino, suspensión de órganos).

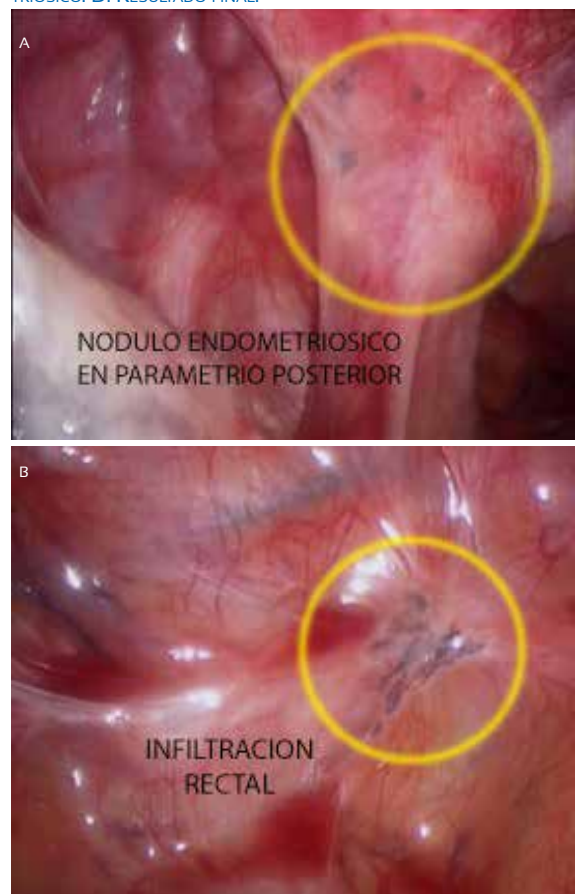
- Identificación de los uréteres: ¿cuándo?, siempre; ¿dónde?, en el borde superior de la pelvis; ¿dissección?, cuando hay compromiso de los ligamentos uterosacos.
- Disección de los espacios pararrectales.
- Reevaluación de las lesiones.
- Escisión de la lesión.

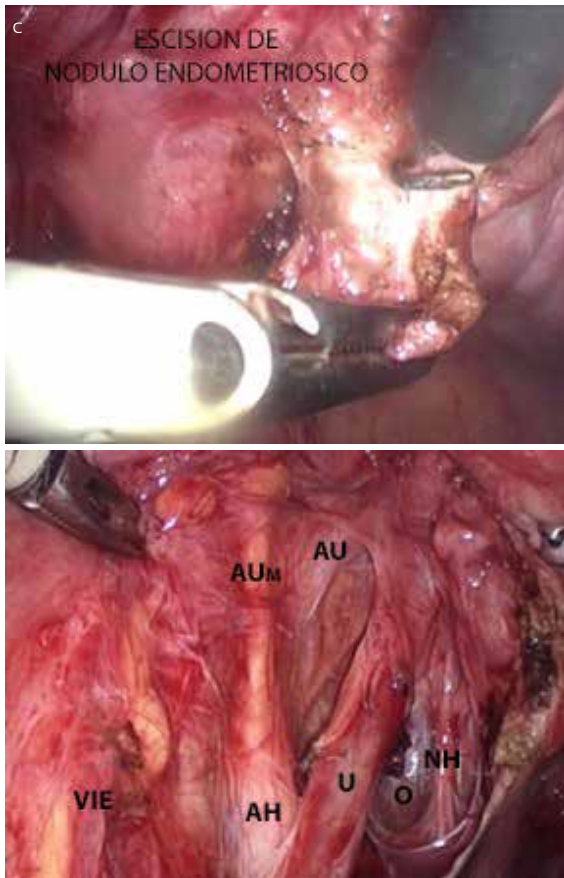
La estrategia específica toma en cuenta cuando hay compromiso vesical, de uréter, intestino, ligamentos uterosacos, vagina.

Finalmente, una cirugía exitosa implica una serie de considerandos que el cirujano debe tener en cuenta:

- Competencia y experiencia (diagnóstico, anatomía, entrenamiento)

FIGURA 1. ESCISIÓN DE NÓDULO ENDOMETRIÓSICO EN PARAMETRIO POSTERIOR IZQUIERDO. A. NÓDULO ENDOMETRIÓSICO EN PARAMETRIO POSTERIOR. B. INFILTRACIÓN RECTAL. C. ESCISIÓN DE NÓDULO ENDOMETRIÓSICO. D. RESULTADO FINAL.





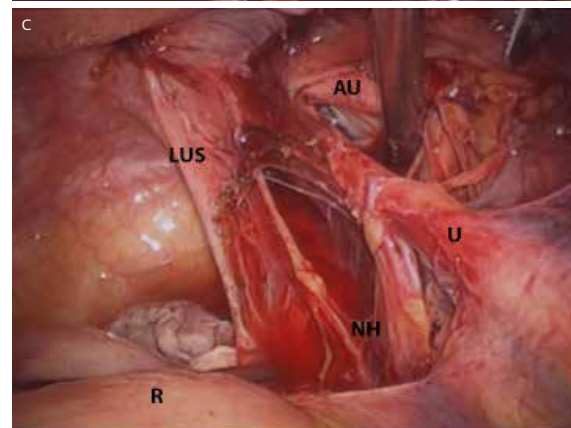
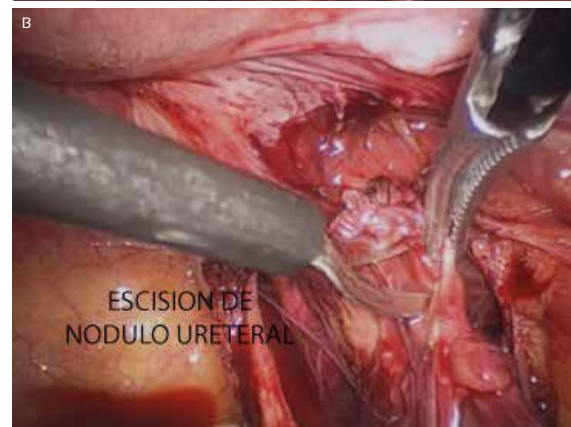
AUm: Arteria umbilical, AU: Arteria uterina, AH: Arteria hipogástrica, U: Ureter izquierdo, NH: Nervio hipogástrico inferior, O: Espacio de okabayashi, VIE: Vena iliaca externa

- Ambiente de trabajo.
- Calidad de la comunicación.
- Instrumentos.
- Equipo de trabajo.

CONCLUSIONES

Considerando la naturaleza de la enfermedad endometriósica y el dolor crónico asociado, el tratamiento es todo un desafío. Partiendo de la comprensión de la enfermedad, el ser multifactorial y no tener una etiología definida, el tratamiento de esta condición es básicamente empírico. Las alternativas médicas que incluyen la supresión hormonal, han probado ser de una efectividad limitada; no existe aún el medicamento ideal. El tratamiento quirúrgico está diseñado cuando el dolor no puede ser manejado solo médicamente y hay afectación de la calidad de vida. El tratamiento quirúrgico es complejo y no está exento de complicaciones y que en al-

FIGURA 2. ESCISIÓN DE NÓDULO ENDOMETRIOSICO EN URÉTER DERECHO. A. NÓDULO ENDOMETRIOSICO EN URÉTER DERECHO. B. ESCISIÓN DE NÓDULO URETERAL. C. RESULTADO FINAL.



AU: Arteria uterina, NH: Nervio hipogástrico inferior, Ureter derecho, LUS: Ligamento utero-sacro, R: Recto

gunas circunstancias no siempre logra su cometido, por lo que se requiere una serie de condiciones para lograr que la cirugía cumpla con su finalidad: aliviar el dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic



- partners. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):68–74. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.04.056.
2. Rogers PAW, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett CE, Giudice LC, Montgomery GW, et al. Priorities for Endometriosis Research: Recommendations From an International Consensus Workshop. *Reprod Sci*. 2009 Apr 1;16(4):335–46. doi: 10.1177/1933719108330568.
 3. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):366–73.e8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.090.
 4. Arruda MS. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod*. 2003 Apr 1;18(4):756–9. doi: 10.1093/humrep/deg136
 5. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, Kennedy S. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. *Hum Reprod*. 1996 Apr 1;11(4):878–80.
 6. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006 Nov;86(5):1296–301. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.04.054.
 7. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):299–304.
 8. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson J-B, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002 Oct;78(4):719–26. doi: 10.1016/S0015-0282(02)03331-9.
 9. Hsu AL, Sinaï N, Segars J, Nieman LK, Stratton P. Relating Pelvic Pain Location to Surgical Findings of Endometriosis: *Obstet Gynecol*. 2011 Aug;118(2, Part 1):223–30. doi: 10.1097/AOG.0b013e318223fed0.
 10. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*. 2006 Sep 1;21(11):3001–7. doi: 10.1093/humrep/del260.
 11. Tulandi T, Felemban A, Chen MF. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001 Feb;8(1):95–8. doi: 10.1016/S1074-3804(05)60556-7.
 12. Mechsner S, Schwarz J, Thode J, Loddenkemper C, Salomon DS, Ebert AD. Growth-associated protein 43-positive sensory nerve fibers accompanied by immature vessels are located in or near peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):581–7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.12.087.
 13. Anaf V. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod*. 2000 Aug 1;15(8):1744–50. doi: 10.1093/humrep/15.8.1744.
 14. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: A randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82(4):878–84. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.046.
 15. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: A voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012 May;153(5):1006–14. doi: 10.1016/j.pain.2012.01.032.
 16. Practice Bulletin No. 114: Management of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):223–36. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e8b073.
 17. Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. En: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2016 Feb 17]. doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub3.
 18. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar 1;17(2):159–70. doi: 10.1093/humupd/dmq042.
 19. Bayoglu Tekin Y, Dilbaz B, Altinbas SK, Dilbaz S. Postoperative medical treatment of chronic pelvic pain related to severe endometriosis: levonorgestrel-releasing intrauterine system versus gonadotropin-releasing hormone analogue. *Fertil Steril*. 2011 Feb;95(2):492–6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.042.
 20. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Feb 17]. doi: 10.1002/14651858.CD005072.pub3.
 21. Petta CA. 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 May 19;20(7):1993–8. doi: 10.1093/humrep/deh869.



22. Prentice A. Regular review: Endometriosis. *BMJ*. 2001 Jul 14;323(7304):93-5. doi: 10.1136/bmj.323.7304.93.
23. Luisi S, Parazzini F, Angioni S, Arena S, Berretta P, Candiani M, et al. Dienogest treatment improves quality of life in women with endometriosis. *J Endometr*. 2015;7(4):124-8. doi: 10.5301/je.5000232.
24. Yela DA, Kajikawa P, Donati L, Cursino K, Giraldo H, Benetti-Pinto CL. Deep infiltrating endometriosis treatment with dienogest: a pilot study. *J Endometr*. 2015;7(1):33-7. doi: 10.5301/je.5000202.
25. Abrão MS, Goncalves MO d. C, Dias JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod*. 2007 Oct 18;22(12):3092-7. doi: 10.1093/humrep/dem187.
26. Abrão MS, Podgaec S, Dias JA, Averbach M, Silva LFF, de Carvalho FM. Endometriosis Lesions That Compromise the Rectum Deeper Than the Inner Muscularis Layer Have More Than 40% of the Circumference of the Rectum Affected by the Disease. *J Minim Invasive Gynecol*. 2008 May;15(3):280-5. doi: 10.1016/j.jmig.2008.01.006.
27. Brouwer R, Woods RJ. Rectal Endometriosis: Results of radical excision and review of published work. *ANZ J Surg*. 2007 Jul;77(7):562-71. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04153.x.