

Aplicação de dispositivo intra-uterino liberador de levonorgestrel, previamente a ciclos de fertilização *in vitro*, nas portadoras de adenomiose

Application of a levonorgestrel-releasing intrauterine device prior to *in vitro* fertilization cycles in women with adenomyosis

Nilson Donadio¹, Nilka Fernandes Donadio², Angélica Dotore³, Flávia Figueiredo Silva³, Paulo Augusto Ayrosa Galvão Ribeiro⁴, Tsutomu Aoki⁵

RESUMO

Objetivo: verificar os efeitos do dispositivo intra-uterino (DIU) de levonorgestrel em portadoras de adenomiose, com falhas de implantação em ciclos de fertilização *in vitro* (FIV). **Métodos:** foram selecionadas 80 mulheres inférteis, com até 38 anos, com diagnóstico de adenomiose pela ultra-sonografia e ressonância magnética pélvica. Todas apresentavam tentativas anteriores de FIV sem sucesso. No grupo Diu, de 40 mulheres, foi colocado DIU liberador de 20 µg de levonorgestrel/dia por seis meses, previamente a um novo ciclo de FIV. No grupo Fiv, de 40 mulheres, estas foram submetidas diretamente a novo ciclo, sem o prévio tratamento. No Grupo Diu, avaliaram-se o volume uterino, a espessura e os focos de hipersinal da zona juncional, pré e pós-tratamento, assim como as taxas de gravidez em novo ciclo de FIV comparadas com as obtidas no grupo Fiv. As análises estatísticas foram realizadas adotando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), sendo aplicados os testes *t* de Student e Mann-Whitney. **Resultados:** após o tratamento, verificou-se redução em 77,7% dos casos de adenomiose focal, além de redução considerada significativa do volume uterino e da espessura média da zona juncional de 128,8 para 93,6 mL e de 12,3 para 11,3 mm, respectivamente. No grupo Diu, a taxa de gravidez atingiu 30%, valor superior, embora não de forma significativa, ao encontrado no grupo Fiv, de 17,5%. **Conclusão:** o uso do DIU com levonorgestrel pode ser indicado previamente a ciclos de FIV em pacientes portadoras de adenomiose, com falhas de implantação anteriores.

PALAVRAS-CHAVE: Infertilidade; Adenomiose; Endometriose; Dispositivos intra-uterinos

ABSTRACT

Purpose: to verify the effects of intrauterine levonorgestrel device (IUD) in women with adenomyosis, with implantation failure in previous *in vitro* fertilization (IVF) cycles. **Methods:** eighty infertile women with ages up to 38 years, who had adenomyosis diagnosed by ultrasonography and MRI were selected. All the women presented antecedents of one or more former IVF attempts without success due to implantation failure. The women were subdivided into IUD Group, composed of 40 women with an IUD that released 20 µg of levonorgestrel/day during six months, preceding a new IVF cycle, and IVF Group, also composed of 40 women, who were directly submitted to a new IVF cycle without previous adenomyosis treatment. In the IUD Group the uterine volume, thickness and hypersignal foci of the junctional zone were assessed before and after treatment, as well as the pregnancy rates in the new IVF cycle, compared to the data obtained with the IVF Group. Statistical analyses were performed adopting the significance level of 5% ($p < 0,05$), using the Mann-Whitney and Student's *t* tests. **Results:** after treatment, there was a reduction of 77.7% in the cases of focal adenomyosis, in addition to a significant reduction of the uterine volume and of the mean thickness of the junctional zone from 128.8 to 93.6 ml and from 12.3 to 11.3 mm, respectively. In the IUD Group, pregnancy rate reached 30%, which was higher than, but not significantly different from that of the IVF group, which was 17.5%. **Conclusion:** the use of an IUD with levonorgestrel may be administered prior to IVF cycles in patients with adenomyosis who suffered previous implantation failure.

KEYWORDS: Infertility; Adenomyosis; Endometriosis; Intrauterine devices

Clinica de Infertilidade Conjugal do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e Pro-Embryo – São Paulo (SP), Brasil.

- 1 Professor Adjunto e Chefe da Clínica de Infertilidade do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- 2 Diretora do Pro-Embryo – Centro Avançados de Técnicas em Reprodução Assistida; Coordenadora do Laboratório do Centro de Reprodução Humana Mário Covas – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.
- 3 Estagiária da Clínica de Infertilidade do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- 4 Professor Assistente do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.
- 5 Diretor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Correspondência: Nilka Fernandes Donadio

Rua Rio de Janeiro, 194 – Higienópolis – 01240-010 – São Paulo – SP – Telefone: 8245-4040 / 3862-2705 e-mail: emit@ig.com.br

Recebido em: 09/06/2006

Aceito com modificações em: 25/07/2006

Introdução

A adenomiose era considerada até há pouco tempo doença de mulheres multíparas na quarta ou quinta década de vida¹. Com o desenvolvimento tecnológico da ultra-sonografia (US) e da ressonância magnética pélvica (RMP)¹, surpreendemos adenomiose em mulheres jovens nulíparas, mudando assim o conceito anterior.

A frequência do diagnóstico da adenomiose entre mulheres inférteis vem aumentando, sendo suspeitada à US pela imagem de útero aumentado de volume, miométrio heterogêneo, com cistos hemorrágicos de permeio, ou pelo espessamento, serrilhamento e borramento dos limites entre o endométrio e o miométrio². Já a RMP supera a US transvaginal, com sensibilidade de 88 a 93% e especificidade de 66 a 91%³. Neste último exame, a presença de zona juncional (ZJ) espessada, com mais de 12 mm, com seus limites imprecisos ou a presença de áreas hemorrágicas de hipersinal entremeando o miométrio são indicativas da existência da doença³⁻⁵. O uso da RMP é considerado imprescindível para o diagnóstico da adenomiose quando há concomitância com outras doenças uterinas, como, por exemplo, mioma⁶.

Quanto a sua etiologia, estudos têm sustentado a hipótese de que o endométrio tópico das portadoras de adenomiose apresenta aumento da atividade da aromatase P450, que promoveria maior capacidade de produção estrogênica local, determinando maior potencial de crescimento e invasão para o interior do miométrio^{5,7-9}.

É freqüente nas mulheres com adenomiose a presença de endometriose pélvica associada, esta última provocando fatores tubo-peritoneais que promovem infertilidade, levando à indicação das técnicas de fertilização *in vitro* (FIV) para a obtenção de gestação.

Observamos elevada incidência de falhas de implantação em mulheres com adenomiose após ciclos de FIV. Não se sabe ao certo como a adenomiose interfere com a implantação. Uma das hipóteses seria a disperistalse uterina que ocorre pelas alterações da camada de miométrio subendometrial⁷. O próprio aumento da atividade estrogênica dos focos de adenomiose, devido à aromatase P450, com conseqüente aumento dos níveis de ocitocina local, promoveria contrações uterinas assíncronas que dificultariam a nidação^{10,11}.

O tratamento prévio da adenomiose poderia então promover aumento das taxas de sucesso na FIV entre estas mulheres. Entre os possíveis tratamentos conservadores estariam: a embolização das artérias uterinas, capaz de produzir alterações nas

áreas de adenomiose com diminuição da vascularização da ZJ¹²; os análogo de GnRH¹⁰, sendo seu uso eficaz quando existe um quadro difuso^{13,14}; e a combinação da ressecção microcirúrgica da área de adenomiose focal visível seguida do tratamento hormonal¹⁰.

Com o aparecimento do dispositivo intra-uterino (DIU) de levonorgestrel, surgiu nova opção para o tratamento conservador da adenomiose^{10,15}. Estudos randomizados da sua aplicação em mulheres com menorragia têm mostrado que pode ser útil no manejo não somente dos sintomas de endometriose e hiperplasia endometrial, mas também da adenomiose¹.

O estudo prospectivo aqui realizado teve como objetivo verificar os efeitos do DIU de levonorgestrel em mulheres inférteis, portadoras de adenomiose, com falhas de implantação em ciclos prévios de FIV. Foram avaliados o volume uterino, a espessura e os focos de hipersinal da ZJ, assim como as taxas de gravidez em posterior ciclo de FIV.

Métodos

Entre setembro de 2004 e outubro de 2005, foram selecionadas 112 mulheres do ambulatório do Serviço de Infertilidade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e do Pro-Embryo, com queixa de infertilidade há mais de doze meses, no menacme, com até 38 anos, com suspeita de adenomiose à US transvaginal e RMP sugerindo adenomiose uterina, e com antecedentes de uma ou mais tentativas de FIV sem sucesso por falha de implantação, tendo recebido pelo menos um embrião de boa qualidade morfológica

Os critérios para o diagnóstico da adenomiose pela RMP foram: espessamento localizado ou difuso da ZJ uterina (igual ou maior que 12 mm), focos na ZJ ou no miométrio com hipersinal em T1 e T2, radiações estriadas com hipersinal saindo da superfície endometrial, que representam a invasão direta da camada basal do endométrio para dentro do miométrio, e hiperplasia miometrial, vista em T2 com hipossinal^{3,5,10}.

Dentre as 112 mulheres selecionadas, somente 80 aceitaram participar do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

De forma randomizada, as 80 mulheres incluídas no estudo foram subdivididas em dois grupos: grupo denominado Diu, de 40 mulheres, nas quais foi colocado DIU liberador de 20 µg de levonorgestrel/dia (Mirena® - Schering - Brasil), visando o tratamento da adenomiose por seis meses,

previamente a um novo ciclo de FIV. Foram realizados controles com US e RMP ao término deste período. Posteriormente à retirada do dispositivo, foram submetidas a novo ciclo de FIV após uma menstruação. Todas foram bloqueadas com análogo do GnRH no 20º dia do ciclo, e após 20 dias foi iniciado FSH recombinante em doses adequadas segundo a idade da paciente. Controles US foram realizados para adequação de doses e, na presença de mais de 50% dos folículos com 16 a 18 mm, prescreveu-se hCG recombinante na dose de 250 µg. Após 36 horas foram submetidas a folículo aspiração. Completando-se 72 horas realizou-se a transferência de até no máximo 3 embriões para a cavidade uterina. Os melhores embriões foram selecionados segundo classificação de Veeck¹⁶, sendo considerados tempo de clivagem, fragmentação e simetria entre os blastômeros. Após 12 dias da transferência dosou-se o βhCG e, 2 semanas depois do exame, realizou-se novo ultra-som para verificação clínica da gravidez pela visualização dos sacos gestacionais.

No outro grupo, denominado Fiv, também de 40 mulheres, as mesmas foram submetidas direta e imediatamente a novo ciclo de FIV sem o prévio tratamento da adenomiose. Usou-se esquema de superovulação, transferência de embriões e verificação de gestação semelhante ao descrito no grupo Diu.

A média de idade entre os dois grupos foi semelhante, sendo no grupo Diu de 35,1 anos e no grupo Fiv de 34,3.

No grupo Diu, o volume uterino, a espessura da ZJ assim como a presença de áreas hemorrágicas intramiométriais foram comparadas entre as US e ressonâncias anteriores e posteriores a seis meses de uso do DIU.

Compararam-se as taxas de gravidez clínica entre os grupos Diu e Fiv no novo ciclo de FIV.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), em sua versão 13.0, adotando-se o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), sendo aplicados os testes *t de Student* e de Mann-Whitney.

Resultados

Quanto ao quadro de adenomiose, previamente ao tratamento, 22,5% das mulheres do grupo Diu apresentavam à RMP associação de adenomiose focal e difusa, 22,5% somente focal e os 55% restantes somente difusa, sendo o volume uterino médio de 128,8 mL (Tabela 1). A espessura média da ZJ à RMP foi de 12,3 mm. Após o trata-

mento da adenomiose pelo uso do DIU medicado, verificou-se uma redução em 77,7% dos casos de adenomiose focal, além de uma redução considerável significativa do volume uterino e da espessura média da ZJ (Tabela 2).

No grupo Fiv, a associação entre adenomiose focal e difusa foi encontrada em 27,5%, sendo o quadro de adenomiose focal isolada verificado em 10% e a difusa em 62,5%. O volume uterino oscilou entre 74 e 196 mL sendo a média de 124,1 mL (Tabela 1). A espessura média da ZJ neste grupo foi de 12,1 mm.

No grupo Diu, a média de tentativas de FIV prévias sem sucesso foi de 1,9, ao passo que no outro grupo foi de 1,5 (Tabela 1).

No grupo Diu, a taxa de gravidez pela FIV após seis meses do uso do DIU atingiu 30%, valor superior embora não significativo ao encontrado no grupo Fiv, de 17,5%, no qual repetiu-se novo ciclo de reprodução assistida sem tratamento prévio da adenomiose (Tabela 3).

Tabela 1 - Comparação da média de tentativas de fertilização in vitro (FIV), volume uterino e espessura da zona juncional (ZJ) entre os grupos Diu e Fiv.

Variável	Grupo	Média	Desvio padrão	Significância (p)
Tentativas de FIV	Diu	1,9	0,8	0,018
	Fiv	1,5	0,6	
Volume uterino	Diu	128,8	23,5	0,377
	Fiv	124,1	23,4	
Espessura da ZJ	Diu	12,3	1,5	0,584
	Fiv	12,1	1,2	

Tabela 2 - Comparação do volume uterino e espessura da zona juncional (ZJ) entre as mulheres do grupo Diu, antes e depois do uso do dispositivo intra-uterino.

Par de variáveis	Média	Desvio padrão	Significância (p)
Volume uterino	128,8	23,5	< 0,001
Volume uterino pós tratamento	93,6	23,6	
Espessura da zona juncional	12,3	1,5	< 0,001
Zona juncional pós-tratamento	11,3	1,6	

Tabela 3 - Comparação das taxas de gravidez após novo ciclo de fertilização in vitro (FIV) entre o grupo Diu, após uso do dispositivo intra-uterino, e o grupo Fiv.

Grupo	Gravidez		Total	Significância (p)
	Ausente (%)	Presente (%)		
Diu	28 (70,0%)	12 (30,0%)	40 (100,0%)	0,192
Fiv	33 (82,5%)	7 (17,5%)	40 (100,0%)	
Total	61 (76,25)	19 (23,75)	80 (100,00)	

Discussão

A adenomiose é frequentemente associada à infertilidade^{5,10} até entre babuínos¹⁷. O mecanismo pelo qual a adenomiose promove infertilidade ainda não é definido. Admite-se que a disperiálise uterina seria fator determinante por provocar distúrbios na migração dos espermatozoides até a tuba e do embrião até a cavidade uterina, além de dificultar diretamente a implantação do mesmo^{10,11}. Essa irregularidade das contrações uterinas seria desencadeada pela elevação da aromatase P450, com conseqüente aumento do estrogênio e da ocitocina local^{7,8}.

Até 70% das mulheres portadoras de endometriose apresentam adenomiose focal ou difusa⁵, chegando alguns a considerar a presença concomitante da adenomiose como o principal fator causador da infertilidade entre as mesmas^{18,19}. Tal afirmação se baseia na persistência da infertilidade em mulheres submetidas à excisão cirúrgica dos focos de endometriose e que não apresentam tubas e ovários afetados⁵.

Considerando-se também a freqüente concomitância de endometriose e fator tubo-peritoneal em que é necessária a aplicação da FIV para obtenção de gestação, a implantação dos embriões poderia estar prejudicada, naquelas com adenomiose associada⁹, pela disperiálise uterina, diminuindo assim as taxas de gestação obtidas pelo método. Embora alguns autores mostrem não haver diferenças nas taxas de gestação entre mulheres com e sem endometriose pela FIV²⁰, outros trabalhos apontam redução destas taxas na presença de adenomiose^{9,21,22}, relacionando diretamente os resultados com a espessura da ZJ à RMP²³. Quando a média da espessura da ZJ é inferior a 7 mm, a taxa de gravidez chega a 62%, contra 5% encontrada entre aquelas com ZJ superior a 10 mm²³. Outros¹¹ admitem resultados semelhantes quanto ao número total de ovócitos e quanto à taxa de fertilização entre mulheres com ou sem endometriose, mas descrevem menores taxas de gravidez entre as portadoras de aromatase P450 elevada em biopsias endometriais, associada à presença de adenomiose, em ciclos de FIV.

Diante destas assertivas, seria indicado o tratamento prévio a ciclos de FIV, da adenomiose, visando a diminuição da disperiálise uterina, a melhora na implantação e o aumento das chances de gestação pelo método. Como descrevemos anteriormente, vários são os tratamentos conservadores para adenomiose, que podem ser propostos; entre eles os mais freqüentes são o uso de danazol^{10,14} e o uso de análogos do GnRH^{10,14}, a abordagem cirúr-

gica laparoscópica ou laparotômica da adenomiose focal^{10,22}, a embolização das artérias uterinas¹² e, como tratamento mais recente, a colocação de DIU liberador de 20 µg/dia de levonorgestrel^{1,10}.

O danazol atua diretamente no tecido endometrial tóxico diminuindo diretamente a expressão da aromatase P450, ao passo que o análogo do GnRH promove a redução da aromatase de forma secundária ao hipoestrogenismo pelo bloqueio do eixo hipotálamo-hipofisário¹⁴. Ambos têm efeito transitório, com alguns relatos de gestação espontânea após seu uso^{10,22} e relacionados a vários efeitos colaterais, entre eles sintomas vasomotores e alterações da densidade mineral óssea²⁴.

Quanto às cirurgias para redução da adenomiose focal, sua indicação é controversa, embora alguns autores mostrem resultados promissores²². Sua aplicação estaria relacionada a um processo semelhante ao aplicado em oncologia, nas tumorações com pouca irrigação sanguínea, no qual citorredução promoveria um aumento da reação imunológica do hospedeiro, resultando em melhor resposta aos quimioterápicos. No caso da adenomiose, a diminuição do foco levaria a uma resposta mais adequada aos análogos do GnRH²².

Quanto à embolização das artérias uterinas¹², poucos são os relatos de gestação após a embolização, tornando sua aplicação em mulheres nulíparas ainda controverso. Com a melhoria das esferas utilizadas no procedimento, a embolização dos vasos se tornará cada vez mais seletiva, diminuindo os riscos de falências ovarianas e alterações endometriais, permitindo, futuramente, sua maior utilização.

Já a aplicação do DIU medicado como tratamento tanto da endometriose como da adenomiose vem sendo cada vez mais aceita, apresentando resultados satisfatórios no controle dos sintomas de dismenorréia como metrorragia, e com relatos de gestação espontânea após seu uso^{1,24}.

O mecanismo de ação do DIU difere do análogo, uma vez que não inibe a ovulação na maioria das mulheres, não promove hipoestrogenismo e a concentração de levonorgestrel fora do útero é pequena, similar aos níveis séricos basais, além do maior custo/benefício quando comparado ao análogo²⁴. O DIU tem seu resultado baseado em dois mecanismos de ação: efeito direto do progestágeno no foco de adenomiose e decidualização e hipotrofia do endométrio tóxico¹. Outros trabalhos descrevem diminuição da VEGF e aumento da expressão da adrenomedulina, sendo este mecanismo a causa de eventuais sangramentos irregulares nos três primeiros meses de sua utilização²⁵.

Relata-se diminuição significativa do volume uterino após 6 meses da aplicação do DIU no tra-

tamento da adenomiose¹, efeito também verificado neste nosso estudo, no qual o volume uterino médio anterior à inserção do dispositivo era de 128,8 mL, passando para 93,6 mL. Observamos também redução significativa da espessura da ZJ de 12,3 para 11,3 mm.

Além da diminuição do volume uterino, a utilização do DIU promoveu aumento das taxas de gravidez de 17,5 para 30%, embora a diferença encontrada não tenha se mostrado estatisticamente significativa. Cabe lembrar que para se obter uma diferença significativa entre taxas de gravidez em 5%, seriam necessários por volta de 1200 ciclos de FIV, por grupo comparado²⁶. Além do exposto, talvez a manutenção do dispositivo por maior período de tempo poderia reduzir ainda mais a ZJ, como já descrito por outros autores¹, alcançando níveis inferiores a 10 mm. Vale recordar que quando a ZJ é inferior a 7 mm as taxas de gravidez pós-FIV são ainda maiores²³. Logo, avaliando os dados por nós encontrados, consideramos que a aplicação do DIU foi benéfica entre as portadoras de adenomiose, podendo ser indicada previamente a novo ciclo de FIV, como opção em face de falhas de implantação em tratamentos anteriores.

Agradecimento

Agradecemos ao Núcleo de Apoio à Publicação da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - NAP-SC o suporte técnico-científico à publicação deste manuscrito.

Referências

1. Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Portuese A, Dorta M. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*. 1997;68(3):426-9.
2. Brosens JJ, de Souza NM, Barker FG. Uterine junctional zone: function and disease. *Lancet*. 1995;346(8974):558-60.
3. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;199(1):151-8.
4. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2725-36.
5. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis--prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2309-16.
6. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2427-33.
7. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod*. 1996;11(7):1542-51.
8. Kitawaki J, Nogushi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod*. 1997;57(3):514-9.
9. Wold AD, Patrizio P, Sepulveda J, Edusa A, Arici A. The impact of MRI- Confirmed diagnosis of adenomyosis on the success of infertility treatment. *Fertil Steril*. 2005;84 Suppl 1:S192-S193.
10. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update*. 2003;9(2):139-47.
11. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod*. 2004;19(2):352-6.
12. Kitamura Y, Allison SJ, Jha RC, Spies JB, Flick PA, Ascher SM. MRI of adenomyosis: changes with uterine artery embolization. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):855-64.
13. Imaoka I, Ascher S, Sugimura K, Takahashi K, Li H, Cuomo F, et al. MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. *J Magn Reson Imaging*. 2002;15(3):285-90.
14. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshiba H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79 Suppl 1:735-42.
15. Ascher SM, Jha RC, Reinhold C. Benign myometrial conditions: leiomyomas and adenomyosis. *Top Magn Reson Imaging*. 2003;14(4):281-304.
16. Veeck LL. Atlas of the human oocyte and early conceptus. Baltimore: Williams & Wilkins; 1986.
17. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ Jr, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 3:1091-4.
18. Leyendecker G. Redefining endometriosis: endometriosis is an entity with extreme pleiomorphism. *Hum Reprod*. 2000;15(1):4-7.
19. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with

- endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2000;15(1):76-82.
20. Olivennes F, Feldberg D, Liu HC, Cohen J, Moy F, Rosenwalks Z. Endometriosis a stage by stage analysis – the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1995;64(2):392-8.
21. Shimizu Y, Fukuda J, Kawamura K, Tanaka T. Retrospectively analysis of the fertility of the adenomyosis and the outcome of the adenomyosis complicated pregnancy in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril.* 2002;77 Suppl 1:S50.
22. Wang PH, Yang TS, Lee WL, Chao HT, Chang SP, Yuan CC. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2000;73(5):1061-2.
23. Piver P, Maubon A, Kapella M, Gana J, Paulhiac S, Aubard Y. Magnetic resonance imaging evaluation of adenomyosis with IVF patients' pregnancy rate is linked to measures of junction zone. *Fertil Steril.* 2003;80 Suppl 3:73-4.
24. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa e Silva JC, Podgaec S, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1993-8.
25. Laoag-Fernandez JB, Maruo T, Pakarinen P, Spitz IM, Johansson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on the expression of vascular endothelial growth factor and adrenomedullin in the endometrium in adenomyosis. *Hum Reprod.* 2003;18(4):694-9.
26. Olivennes F, Belaisch-Allart J, Emperaire JC, Dechaud H, Alvarez S, Moreau L, et al. Prospective, randomized, controlled study of in vitro fertilization-embryo transfer with a single dose of a luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) antagonist (cetorelix) or a depot formula of an LH-RH agonist (triptorelin). *Fertil Steril.* 2000;73(2):314-20.