



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS CABRAL LOPES

Endometriose na idade jovem: A propósito de um caso clínico

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOCTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO

ABRIL/2019

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Endometriose na idade jovem: A propósito de um caso clínico

Autor: Inês Cabral Lopes

Correio eletrónico: ines_cabral1994@hotmail.com

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Orientadora: Doutora Maria João da Silva Fernandes Leal Carvalho

Correio eletrónico: mariajoaosflcarvalho@gmail.com

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Morada institucional:

Praceta Mota Pinto,

3000-075, Coimbra

“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”

William Osler

Described as the Father of Modern Medicine and one of the four founding professors of Johns Hopkins Hospital, founding of the History of Medicine Society of the Royal Society of Medicine, London.

Tabela de Conteúdos

Índice de Figuras.....	2
Acrónimos, Siglas e Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução.....	6
Caso Clínico.....	8
Discussão.....	11
Conclusão.....	15
Agradecimentos.....	16
Referências Bibliográficas.....	17

Índice de Figuras

Figura 1. Ecografia ginecológica transvaginal	9
Figura 2. Ressonância magnética pélvica	10
Figura 3. Histerossalpingografia	11

Acrónimos, Siglas e Abreviaturas

CHUC	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
COC	Contraceptivos orais combinados
FIV	Fecundação <i>in vitro</i>
GnRH	<i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
ICSI	<i>Intracytoplasmic sperm injection</i>
PMA	Procriação medicamente assistida
RA	Regiões anexiais
SIU-LNG	Sistema intrauterino com levonorgestrel
SRV	Septo retovaginal

Resumo

A endometriose é uma doença ginecológica benigna, hormonodependente, que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva. Estima-se que 60% das mulheres relatam o início dos sintomas ginecológicos mesmo antes dos 20 anos de idade, justificando assim a importância da orientação de algia pélvica na idade jovem.

Este trabalho tem como objetivo reportar o caso clínico de uma mulher em idade jovem com achado ecográfico sugestivo de endometrioma associado a quadro de dispareunia profunda, dismenorreia secundária, retorragias catameniais e infertilidade. Realizaram-se exames imagiológicos, nomeadamente ecografia transvaginal e ressonância magnética pélvica, que se revelaram sugestivos de endometriose. A sintomatologia foi controlada com estroprogestativo. A doente foi referenciada para estudo de infertilidade.

A variabilidade na apresentação clínica da endometriose traduz-se muitas vezes no atraso do seu diagnóstico, principalmente na idade jovem, favorecendo a progressão da doença com consequências na qualidade de vida. Este manuscrito sublinha a necessidade do reconhecimento e orientação precoces desta condição ginecológica na idade jovem para o controlo de algias pélvicas crónicas e preservação da fertilidade futura.

Palavras-chave: Endometriose; Endometriomas; Infertilidade; Adulto Jovem.

Abstract

Endometriosis is a hormone-dependent gynecologic benign disease, affecting about 10% of women in reproductive age. About 60% of women, present the first gynecological symptoms, before the age of 20, reinforcing the idea of the importance of a good clinical management of the pelvic pain in young female.

The main purpose of this work is to report a case of a young woman with a suspected endometrioma identified by echography, associated with deep dyspareunia, secondary dysmenorrhea, cyclical rectal bleeding and infertility.

The image exams, transvaginal ultrasound and pelvic magnetic resonance, were suggestive of endometriosis. The symptomatology was controlled with estroprogestative. She was referred to study of infertility.

Many times, the different clinical presentations of endometriosis results in a delayed diagnosis, mainly on young women, inducing the progression of the disease with implications on the quality of life. This manuscript reinforces the necessity of an early recognition and guidance of this gynecological disease, at young age, for managing chronic pelvic pain and preserving future fertility.

Keywords: Endometriosis; Endometriomas; Infertility; Young Adults.

Introdução

A endometriose, condição caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, é considerada uma patologia ginecológica benigna, hormonodependente, sendo este endométrio ectópico funcionalmente semelhante ao endométrio eutópico e igualmente responsivo às hormonas ováricas ou exógenas.

Quanto à sua prevalência, estima-se que seja aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva, parecendo estar a aumentar em incidência, explicado em parte pela mudança dos padrões reprodutivos, nomeadamente o adiamento da primeira gravidez, pelo que a sua identificação precoce e um tratamento apropriado são essenciais.¹

No que concerne à sua etiopatogenia, esta mantém-se desconhecida e controversa, onde são citadas diversas teorias no decorrer de inúmeros estudos apresentados até ao momento atual, tais como, teoria da menstruação retrógrada, teoria da metaplasia celómica, teoria dos remanescentes müllerianos, teoria imunológica, teoria genética, teoria “metastática”, teoria ambiental, entre outras. Além de teorias tradicionais sobre a sua patogénese, a literatura publicada recentemente sugere que uma variedade de fatores adicionais desempenha um papel fulcral no estabelecimento, desenvolvimento e na propagação da doença, tais como a predisposição genética, um ambiente peritoneal anormal, a repetição cíclica da menstruação, a disfunção imune e a inflamação.²

Apresenta uma instalação insidiosa e acompanha-se, na maioria das vezes, por uma evolução prolongada no tempo, progredindo, eventualmente, para a cronicidade, pelo que requer uma abordagem ao longo da vida.³

A variabilidade na apresentação clínica traduz-se muitas vezes no atraso do seu diagnóstico, principalmente na idade jovem, favorecendo a progressão da doença com consequências na qualidade de vida e prejuízo físico e psicossocial das mulheres com endometriose.¹ Cerca de 30% das doentes com endometriose permanecem assintomáticas, porém 62% referem dismenorrea primária agravada ou secundária, 57% dor pélvica crónica, 55% dispareunia profunda e 30 a 50% apresentam infertilidade primária ou secundária.^{1,4}

A doença pode iniciar-se na adolescência, sendo reconhecida após anos de dismenorrea.^{1,5}

Na mulher em idade jovem com dismenorrea grave, a prevalência de endometriose aproxima-se de 50% e encontra-se descrita em 70% dos casos refratários ao tratamento médico.⁶ Alguns estudos^{6,7} demonstraram que 60% das mulheres relatam o início dos sintomas ginecológicos mesmo antes dos 20 anos de idade. Nas jovens assintomáticas o seu diagnóstico é, muitas vezes, estabelecido no decorrer do estudo etiológico de infertilidade.^{4,5}

Desta forma, sendo considerada uma das principais etiologias de algia pélvica crónica, e sendo este o sintoma mais comumente associado ao diagnóstico de endometriose, o controlo/alívio sintomático da dor é o principal objetivo na abordagem inicial das doentes.

Todavia, uma vez que estamos perante uma população-alvo de mulheres em idade jovem, particularmente no decorrer da sua vida reprodutiva, e estando esta patologia relacionada com problemas de infertilidade, o seu tratamento deve ser planeado de forma a maximizar a “proteção da fertilidade” futura enquanto se evita a progressão da doença.⁶

Uma série de terapias têm sido sugeridas e são, em parte, eficazes. No entanto, considera-se ser necessário uma melhor compreensão da patogenia da endometriose para permitir o desenvolvimento de futuras terapêuticas quer para controlo sintomático como para efeito protetor na progressão, prevenção da recorrência e modificação de lesões endometrióticas.

Uma vez associada a uma elevada taxa de subdiagnóstico, assume-se com um valor inestimável o relato crescente de casos clínicos, muitas vezes dotados de sintomas atípicos, a fim de alertar e familiarizar os profissionais de saúde para a sua variabilidade sintomatológica, que vai muito além da típica algia pélvica crónica, ainda muito desvalorizada pela comunidade médica.

Desta forma, com o relato do presente caso clínico pretende-se reportar um caso de endometriose em idade jovem com enfoque na clínica, abordagem diagnóstica, terapêutica e prognóstica, associada a uma breve e recente revisão literária da temática.

Caso Clínico

Jovem do sexo feminino com 24 anos, raça caucasiana, operária fabril, seguida na consulta externa de Ginecologia Geral, no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, com quadro clínico sugestivo de endometriose e infertilidade primária.

Referenciada para o serviço de Ginecologia A do CHUC, em março de 2014 por achado ecográfico sugestivo de endometrioma, com cerca de 4 cm no ovário esquerdo, associado a quadro de dispareunia profunda com cerca de 4 meses de evolução, dismenorria secundária transmenstrual, fluxo menstrual abundante, retorragias catameniais e infertilidade primária com um ano de evolução. Nega outra sintomatologia nomeadamente metrorragias, hematúria, disúria, disquécia, tenesmo, diarreia, obstipação, náuseas ou vômitos.

Menarca aos 11 anos, espontânea, ciclos menstruais regulares, cataménios 5 dias e interlúnios 27 dias. Fluxo menstrual muito abundante com aumento da intensidade no último ano. Coitarca aos 16 anos. Realizou contraceção hormonal oral com pílula monofásica com 0,030mg etinilestradiol + 0,075mg gestodeno desde os 18 anos cessando aos 23 anos para fins de conceção. Nuligesta a tentar engravidar desde há 1 ano. Sem outros antecedentes ginecológicos e/ou obstétricos de relevo.

Ao exame objetivo, destaca-se desenvolvimento pubertário normal, genitais externos sem alterações, vagina e colo sem lesões, em fase catamenial. Útero em anteflexão, móvel e doloroso à mobilização. Palpação de nódulo no septo retovaginal (SRV) doloroso, com cerca de 1cm na linha média. Não se palpa nenhuma formação nas regiões anexiais (RA).

Na ecografia transvaginal (Figura 1) observa-se um anexo esquerdo aumentado com 64x50mm onde se identifica um ovário de 54x48mm de textura irregular com quisto hemorrágico de 39x29mm. Acima do ovário esquerdo identifica-se uma pequena imagem alongada que poderá corresponder a pequeno salpinge. Ausência de derrame líquido pélvico.

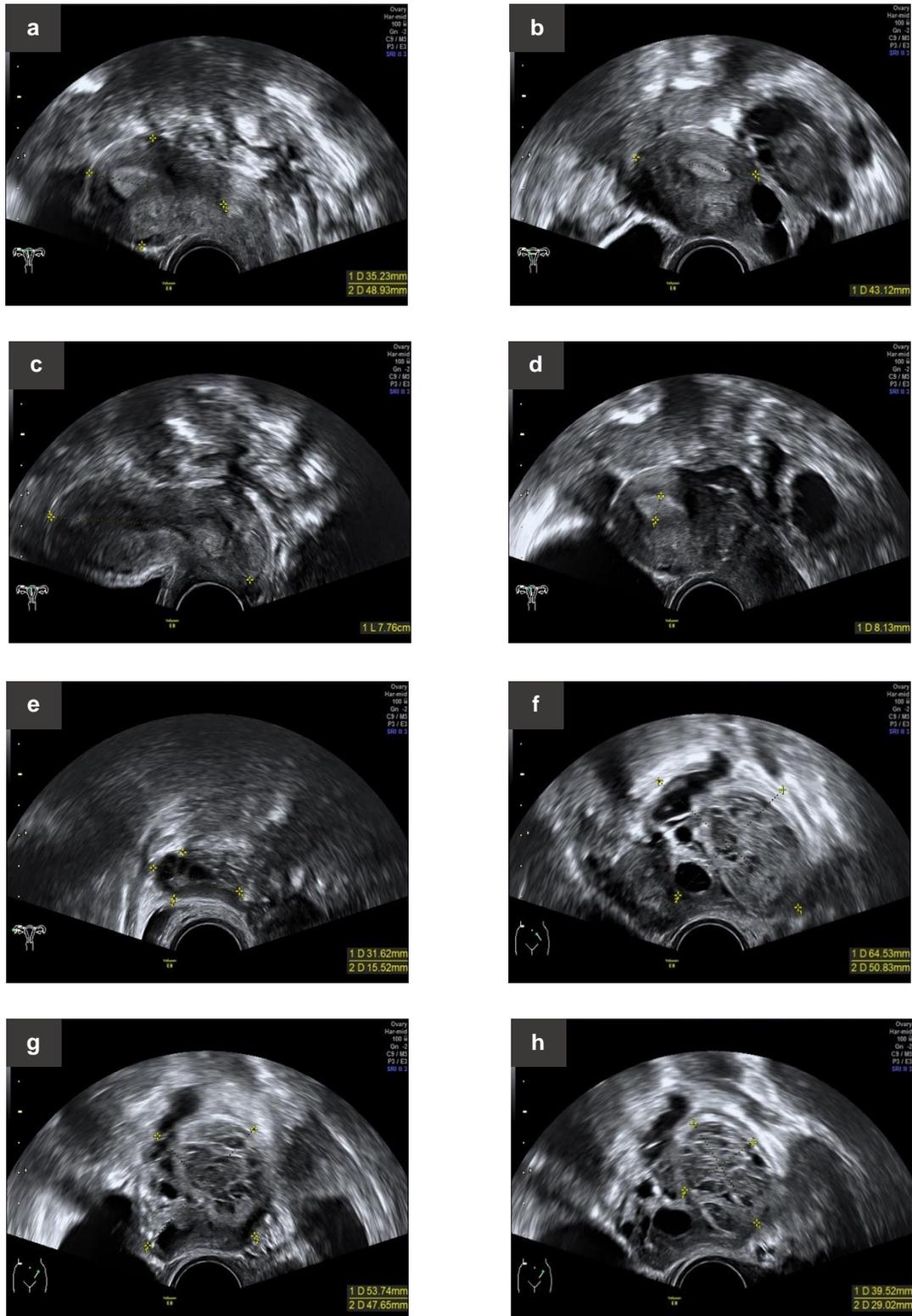


Figura 1 – Ecografia ginecológica transvaginal. (a), (b), (c) útero em anteflexão de características normais com as dimensões de 78x35x43mm de eixos LxAPxT de características normais; (d) fase secretora do endométrio com 8,1mm de maior espessura; (e) ovário direito normal com 31x15mm; (f),(g) anexo esquerdo aumentado com 64x50mm, onde se identifica um ovário de 54x48mm de textura irregular; (h) identifica-se também imagem de quisto hemorrágico com 39x29mm. Acima do ovário esquerdo identifica-se uma pequena imagem alongada que poderá corresponder a pequeno salpinge. Ausência de derrame líquido pélvico.

Dado o quadro clínico, foi prescrito estroprogestativo com 2mg dienogest + 0,030mg etinilestradiol, de administração contínua. Foi solicitada ressonância magnética pélvica para posterior reavaliação em consulta externa.

Em abril de 2018, refere melhoria da sintomatologia, porém mantém desconforto pélvico inespecífico permanente, sem necessidade de realização de medicação analgésica ou anti-inflamatória.

A ressonância magnética pélvica (Figura 2) realizada mostra assimetria anexial observando-se múltiplas formações líquidas compatíveis com estruturas foliculares em ambos os ovários e outras formações compatíveis com endometrioma e focos de endometriose localizadas somente ao ovário esquerdo. Adicionalmente, observam-se aderências fibróticas com comunicação à ansa da sigmóide, sugestivo de endometriose. Sem envolvimento da bexiga. Sem derrame no fundo de saco de Douglas.

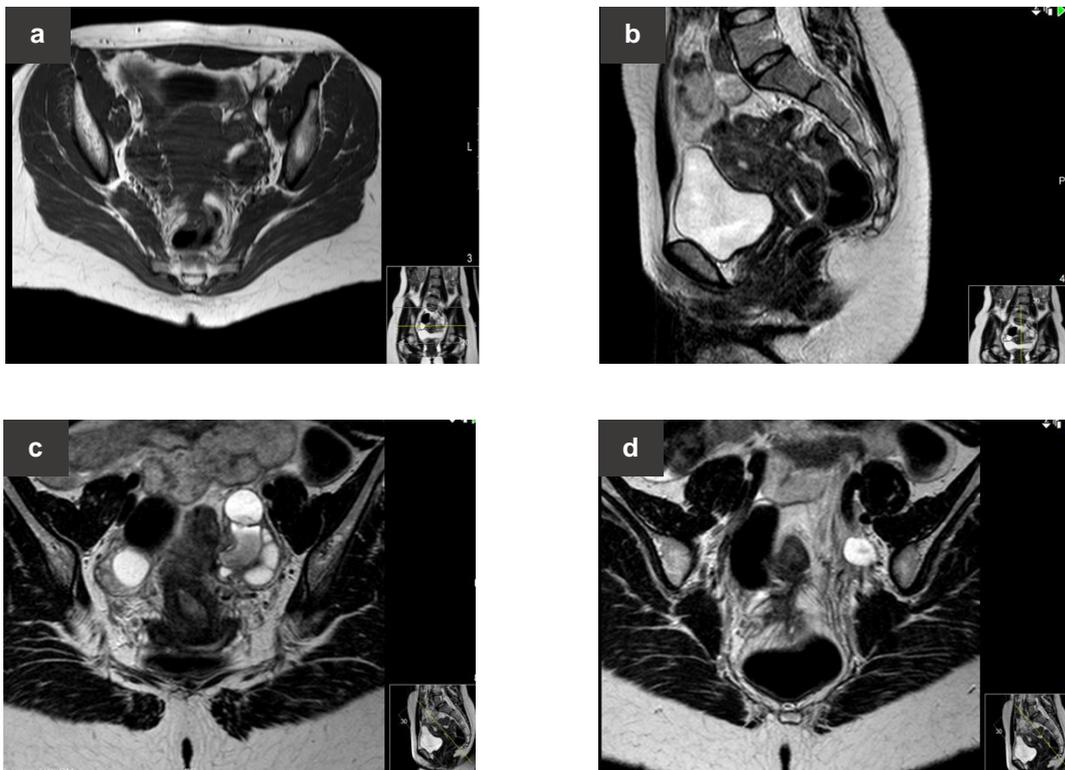


Figura 2 – Ressonância magnética pélvica. Imagens ponderadas em T2 nos planos axial (a), sagital (b) e axiais oblíquos a 30° (c,d). RM evidência ovários assimétricos, à custa do ovário esquerdo que apresenta aumento das dimensões (OD 34mm e OE 59mm). Ambos os ovários se apresentam praticamente ocupados por múltiplas formações líquidas. No ovário direito múltiplas formações, todas hiperintensas em T2 e hipointensas em T1, a maior mede cerca de 21mm, compatível com estruturas foliculares. No ovário esquerdo há também formações líquidas com hipersinal em T2 e hipossinal em T1, a maior com 25mm, em relação com estruturas foliculares. Identificam-se ainda, neste ovário, algumas outras formações hiperintensas em T1 e em T2, sem perda de sinal após saturação da

gordura em T1, algumas heterogêneas e irregulares, a maior com 26mm, traduzindo provável conteúdo hemático, que atendendo à clínica são compatíveis com endometrioma (26mm) e focos de endometriose. Observam-se também várias espiculações que comunicam com ansa de sigmóide, hipointensas em T1 e T2, traduzindo prováveis aderências fibróticas, resultando de endometriose. Não há envolvimento da bexiga. Não há derrame no fundo de saco de Douglas.

Iniciou seguimento no Serviço de Medicina da Reprodução para estudo de infertilidade idiopática, tendo realizado histerossalpingografia (Figura 3) que evidenciou permeabilidade tubária bilateral. Manteve seguimento em consulta externa.

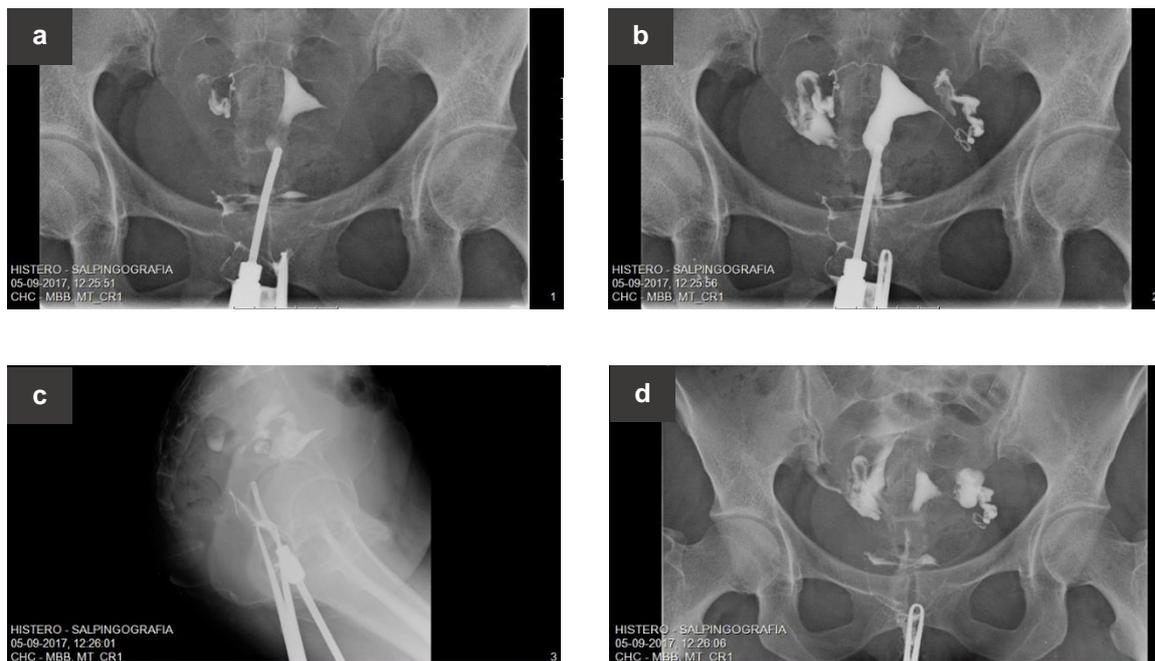


Figura 3 – Histerossalpingografia. Útero em anteflexão e latero desvio esquerdo com permeabilidade tubária bilateral. (a) imagem anteroposterior com preenchimento da cavidade uterina em camada fina; (b), preenchimento das trompas com permeabilidade bilateral (c) imagens em perfil, com útero intermédio; (d) imagem de esvaziamento sem retenção do contraste nas trompas.

Discussão

O caso clínico apresentado realça as limitações existentes nesta condição ginecológica tanto do ponto de vista diagnóstico – clínico e imagiológico – como terapêutico, sendo o tratamento médico disponível maioritariamente sintomático e com o objetivo primordial de melhoria da qualidade de vida das mulheres. Embora a laparoscopia continue a ser o *gold standard* para o diagnóstico definitivo, a sua realização deve ser ponderada na idade jovem.^{1,4,5,7} A abordagem diagnóstica realizada neste caso clínico reforça esta evidência, uma vez que, tratando-se de um exame invasivo, se opta pela não realização quando a correlação de todos os achados clínicos e imagiológicos permite estabelecer um diagnóstico presuntivo de endometriose. Todavia, atrasos de 4 a 10 anos podem ocorrer entre os primeiros relatos da sintomatologia e a confirmação do seu diagnóstico, justificado em parte pela subvalorização inicial da dor pélvica por parte das jovens, como pelo não reconhecimento da importância dos sintomas ou da possibilidade de se tratar de endometriose por parte dos profissionais de saúde.^{4,8}

Neste manuscrito, descreve-se um caso de uma mulher em idade reprodutiva, nulípara, com desejo em iniciar um projeto reprodutivo e com infertilidade associada. A endometriose diminui o potencial reprodutivo, sendo muitas vezes a infertilidade o ponto de partida no diagnóstico da endometriose nestas mulheres.

Desta forma, o diagnóstico e tratamento da endometriose na idade jovem apresenta desafios únicos, onde a chave para o tratamento não assenta apenas no controlo sintomático da dor, mas sobretudo na prevenção de sequelas a longo prazo, como a infertilidade.^{1,5}

O tratamento da endometriose inclui uma abordagem médica e/ou cirúrgica. A mulher em idade jovem com suspeita de endometriose pode ser tratada com terapêutica médica empírica antes de um diagnóstico definitivo.^{5,9} A terapia médica atualmente disponível, controla a sintomatologia, não sendo curativa, criando um estado de hipoestrogenismo (análogos da GnRh) ou hiperprogestagénico (estroprogestativos e progestativos), que diminui ou inibe o crescimento endometrial causando hipomenorreia/amenorreia com consequente alívio da dor.^{5,9,10} Esta terapia deve ser mantida a longo prazo pelo risco aumentado de recorrência após a sua descontinuação.^{1,5} Todos os fármacos hormonais utilizados no tratamento da dor associada à endometriose têm apresentado uma eficácia comparável, devendo a sua escolha ser individualizada com base na preferência das jovens, nas eventuais contraindicações, efeitos adversos e relação custo/benefício.^{1,5,11}

Os estroprogestativos são habitualmente a primeira linha para o tratamento da dor associada à endometriose. Pelo seu efeito anti-gonadotrófico condicionam a atrofia dos

implantes endometrióticos, sendo eficazes no controlo da dor pélvica e da dismenorreia em 89% das doentes.^{5,9,11} Os contraceptivos orais combinados (COC) monofásicos de baixa dose de etinilestradiol são a escolha mais eficaz na prevenção da proliferação endometrial.^{1,5,9}

Quanto ao uso de agentes progestativos, o dienogeste é o mais estudado nesta patologia.¹² Porém, progestativos orais ou em implante subcutâneo ou por sistema intrauterino com levonorgestrel (SIU-LNG) podem ser uma alternativa aos estroprogestativos, mas os seus efeitos ainda não estão bem estudados na idade jovem.^{5,12} Adicionalmente, evidências demonstram que COC permitem um melhor controlo do ciclo do que os progestativos, com menor incidência de hemorragias uterinas anómalas. Como se observa no caso reportado, após um ano de tratamento com COC de administração contínua a doente referiu melhoria dos sintomas. Tratando-se de uma doente com endometriose do septo retovaginal, que se apresenta com retorragias catameniais, o uso de anel vaginal pode ser considerado, mas sem evidências de superioridade relativamente aos COC.^{1,5}

Quando os estroprogestativos ou progestativos isolados estão contraindicados ou se mostrem ineficazes no controlo da dor, o uso de agonistas da GnRH pode ser considerado após os 16 anos de idade e diagnóstico histológico de endometriose. Apenas está recomendado por um período de 3 a 6 meses e deve ser ponderada associação a terapêutica de *add-back*, para melhoria da sintomatologia vasomotora e prevenir o desenvolvimento de osteoporose.⁵

O tratamento cirúrgico da endometriose pode ser necessário *ab initio* ou na ausência de eficácia do tratamento médico, sendo a laparoscopia a via de acesso de eleição. Os principais objetivos na sua realização compreendem o controlo da dor e a correção da distorção anatómica ou remoção das lesões endometrióticas. A cirurgia deve ser avaliada na vertente da preservação da fertilidade e, desta forma, conservadora na mulher em idade jovem que deseja engravidar.¹³ Todavia, o benefício da sua realização não ultrapassa os 25%, mais ou menos equivalente à possibilidade de gravidez resultante de um único ciclo de FIV.¹⁴ A taxa de recorrência da doença varia de 20 a 40% aos 12 meses, com um risco cumulativo de re-intervenção de 15-20%, sobretudo nas jovens, justificando a necessidade de terapia médica pós-cirúrgica.⁵

Nas jovens com infertilidade associada à endometriose, como no caso clínico reportado, o tratamento hormonal não melhora as taxas de gravidez espontânea.^{1,5} Devem ser precocemente orientadas para centros de referência em Medicina da Reprodução pela futura necessidade de recurso a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA), estimada em 50% das mulheres com endometriose, tais como, fertilização *in vitro* (FIV) ou microinjeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).^{5,13,15} Porém, a infertilidade não é patognomónica da endometriose e um estudo prospetivo¹⁴ reporta uma taxa cumulativa de gravidez espontânea de 43% em 6 meses.

Uma vez na presença de endometrioma, o impacto da quistectomia na reserva ovárica é ainda controverso, existindo estudos que sugerem a possibilidade de induzir uma diminuição da reserva ovárica e a quistectomia antes do tratamento por PMA não melhora as taxas de gravidez.^{4,5,13} Um estudo prospetivo¹⁶ em 116 mulheres, 58 com endometrioma, demonstrou um declínio na reserva ovárica de 48% e 28% ao 1º e 6º mês pós-quistectomia, respetivamente, pelo que a sua realização deve ser ponderada em casos particulares.

A ausência de uma definição clara e a constante oscilação temporal dos critérios utilizados para o seu diagnóstico diferencial, contribui, desta forma, para vieses na literatura. Por esta razão, o conhecimento limitado da doença leva a custos substanciais incorridos pela falta de diagnóstico oportuno, terapias médicas e cirúrgicas sucessivas e sem êxito. Consequentemente, a carga socioeconómica associada à endometriose é elevada e, de algum modo, equivalente à de muitas outras doenças crónicas, como por exemplo Artrite Reumatoide, Doença de Crohn, entre outras, através da repercussão da sua sintomatologia na qualidade de vida e custos para as doentes e sociedade em que estas se inserem.¹

É, desta forma, considerado um complexo problema biopsicossocial com a necessidade de uma abordagem multidisciplinar em todas as faixas etárias, exigindo, contudo, maior preocupação em idades jovens face ao maior estado de vulnerabilidade.⁸

O algoritmo de tratamento nas adolescentes e mulheres em idade jovem é extrapolado dos estudos feitos para adultos sendo a informação relativa a este grupo ainda limitada e a necessitar de mais investigação.⁵

Conclusão

A endometriose continua a ser nos dias de hoje um dilema médico e socio-económico grave. Embora não se trate de uma patologia rara, a endometriose em idade jovem pode ser acompanhada de sintomas atípicos difíceis de reconhecer.

Este caso realça a importância de um elevado índice de suspeição de endometriose na mulher em idade jovem com algia pélvica crónica, para uma identificação precoce e tratamento personalizado.

Associa-se uma maior agressividade da endometriose durante a adolescência e a idade jovem, sendo esta fase de vida dotada de especificidades dos processos fisiológicos implicando adaptações na abordagem terapêutica da doença.

Todavia, o tratamento ideal da endometriose não está ainda definido, pelo que é fundamental manter esforços de otimização da sua abordagem e a referenciação para Centros especializados.

Agradecimentos

Termino esta dissertação com uma palavra de agradecimento especial à minha orientadora Doutora Maria João Carvalho, pelo seu apoio constante, inestimável contributo científico e espírito crítico ao trabalho por mim realizado. Por, também, me ter colocado desafios que me deram oportunidade de crescer em conhecimento e autonomia, com especial importância no futuro da minha prática médica.

Um agradecimento também à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, pela oportunidade de desenvolver este caso acerca de uma patologia que desde logo despertou o meu interesse e curiosidade no decorrer da unidade curricular de Ginecologia e Obstetrícia, motivo pelo qual agradeço todos os seus ensinamentos e disponibilidade enquanto minha docente.

À Doutora Carla Leitão, docente na *Nova Medical School*, os meus agradecimentos pela disponibilidade e dedicação depositados durante o meu estágio na Maternidade Dr. Alfredo da Costa.

À minha mãe e ao meu pai, pela sólida formação dada até aos dias de hoje, que me proporcionou a continuidade nos meus estudos até à conclusão deste curso, os meus eternos agradecimentos.

Aos meus irmãos por me ajudarem a tornar este percurso académico mais divertido e, dessa forma, mais tolerável, sempre com a confiança e orgulho no meu sucesso.

Aos meus avós, pelo amor, carinho e apoio incondicional demonstrado ao longo destes 6 anos.

A todos os meus amigos, pela compreensão face ao meu pontual isolamento, pelos conselhos e encorajamento.

Finalmente, ao meu namorado agradeço todo o seu amor, suporte, admiração, e pela presença incansável com que me apoiou ao longo do período de elaboração deste projeto.

A todos obrigada por permitirem que esta tese se tornasse uma realidade.

Referências Bibliográficas

1. Weisberg E, Fraser IS. Contraception and endometriosis: challenges, efficacy, and therapeutic importance. *Open Access J Contracept*. 2015;6:105-15.
2. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:3-7.
3. Vercellini P, Donati A, Ottolini F, Frassinetti A, Fiorini J, Nebuloni V, et al. A stepped-care approach to symptomatic endometriosis management: a participatory research initiative. *Fertil Steril*. 2018;109(6):1086-96.
4. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline. Endometriosis: Diagnosis and Management. Available from: nice.org.uk/guidance/ng73.
5. European Society of Human Reproduction and Embryology. Endometriosis Guideline Development Group. Management of women with endometriosis: Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Available from: <https://www.eshre.eu/guidelines-and-legal/guidelines/endometriosis-guideline.aspx>.
6. Matalliotakis M, Goulielmos GN, Matalliotaki C, Trivli A, Matalliotakis I, Arici A. Endometriosis in Adolescent and Young Girls: Report on a Series of 55 Cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):568-70.
7. Al-Jefout M, Alnawaiseh N, Yaghi S, Alqaisi A. Prevalence of Endometriosis and Its Symptoms among Young Jordanian Women with Chronic Pelvic Pain Refractory to Conventional Therapy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(2):165-70.
8. Hallstam A, Stalnacke BM, Svensen C, Lofgren M. Living with painful endometriosis - A struggle for coherence. A qualitative study. *Sex Reprod Healthc*. 2018;17:97-102.
9. Quaas AM, Weedon EA, Hansen KR. On-label and off-label drug use in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;103(3):612-25.
10. Geoffron S, Cohen J, Sauvan M, Legendre G, Wattier JM, Darai E, et al. [Endometriosis medical treatment: Hormonal treatment for the management of pain and endometriotic lesions recurrence. CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2018;46(3):231-47.
11. Jensen JT, Schlaff W, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertil Steril*. 2018;110(1):137-52.e1.
12. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Bottcher B, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(5):560-7.

13. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659-67.
14. Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P. Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):31-7.
15. Isono W, Wada-Hiraike O, Akino N, Terao H, Harada M, Hirata T, et al. The efficacy of non-assisted reproductive technology treatment might be limited in infertile patients with advanced endometriosis in their 30s. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(2):368-75.
16. Goodman LR, Goldberg JM, Flyckt RL, Gupta M, Harwalker J, Falcone T. Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(5):589.e1-.e6.