



Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/1

Jaqueline Neves Lubianca
Edison Capp
organizadores

Alunos

Amanda Lisboa Vilar
Amanda Vieiras Pessini
Antônia Stumpf Martins
Augusto Nicaretta
Beatriz Padoin Camilo
Bruna Fernandes Lau de Oliveira
Bruno Goularte da Silveira
Carlos Jean Panke Oleiniczak
Cesar Augusto Weschenfelder
Cristina Ribeiro Longo
Dalvan Kasper Steffens
Débora R. da Rocha Rodrigues
Débora V. Mendonça Sant'Anna
Denilson Doncatto Filho
Eduarda Souza de Oliveira
Fernanda Mello
Filipe Novaes de Gois
Flora Rodrigues Terra
George O. da Costa Salecker
Giovanni Donelli Costa
Guilherme Costamilan Schlichting
Guilherme Raymundo Müller
Isabel Ghirardi Falkenberg
Isaque Silva Pordeus

Jerônimo Paniago Neto
Júlia Cordeiro Milke
Júlia Kersting Chadanowicz
Laura Fink Wayerbacher
Leonardo Leivas Wagner
Leonardo Vacaro de Fraga
Lorenzo Oliveira Dias
Luan de Jesus Montiel
Luiz Fernandes Luciano Filho
Maria Antonia Torres Arteche
Maria Brazão Lopes
Mariele Luana Horz
Marina Porto Nassif
Maysa Tayane Santos Silva
Patrícia dos Santos Neves da Rosa
Patrícia Ribeiro Rigo
Pedro Angst Maciel
Pedro Augusto Martins Barcellos
Pedro Lavalle Carneiro
Pietra Rosa Carneiro Borges
Pollyanna Biagini Costa
Rafaella Alessio Naibo
Ramon Henrique Auler
Raquel Prates dos Santos
Roberta Moschetta

Rodrigo Silveira Seganfredo
Tadeu Azeredo Azevedo
Thales Smiljanic Carrijo
Verônica Souza Nunes
Wendel Makenzie Vieira Souza
Wily dos Santos Lopes

Monitores PPSM

Ariadne Garcia Leite
Arthur Becker Simões
Juliana da Silva Uhlmann
Júlia Stüker de Almeida
Letícia Zanotelli Fernandes

Professores

Alberto Mantovani Abeche
Andréa Pires Souto Damin
Daniela Vettori
Edimárlei Gonsales Valério
Jaqueline Neves Lubianca
João Sabino L. da Cunha Filho
José A. de Azevedo Magalhães
Maria Lúcia da R. Oppermann
Sérgio H.A. Martins Costa
Suzana Arenhart Pessini
Valentino Magno

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde
da Mulher
ATM 2025/1

Porto Alegre 2022
UFRGS

Endometriose em adolescentes: uma revisão da literatura

*Beatriz Padoin Camilo
Júlia Cordeiro Milke
Júlia Kersting Chadanowicz
Rafaella Alessio Naibo
Roberta Moschetta
Júlia Stüker de Almeida
João Sabino Lahorgue da Cunha Filho*

Endometriose (EM) é uma doença definida pela presença de tecidos endometriais fora da cavidade endometrial e da musculatura uterina. Dessa forma, glândulas endometriais e estroma podem ser encontrados em locais como os ovários, as trompas de Falópio ou a bexiga urinária (1).

Pode-se classificar a EM de acordo com o número, o tamanho e a localização (superficial ou profunda) dos implantes endometriais, placas, endometrioma e/ou adesões ectópicas (2), sendo três os fenótipos encontrados: peritoneal, profundo e ovariano. A maior parte das mulheres costuma apresentar os primeiros sintomas ainda durante a adolescência, entretanto as consequências clínicas e seu manejo podem durar até a pós-menopausa (2,3). Atualmente, a endometriose é considerada uma doença extremamente variável e complexa em adolescentes e mulheres adultas, envolvendo mecanismos de crescimento estrogênio dependente desses tecidos ectópicos (4) e, por consequência, inflamação crônica, cicatrização e adesão tecidual (2,3). Esses fatores persistem rodeados de certa controvérsia, porém auxiliam na explicação do principal quadro clínico das mulheres que apresentam a doença: dor pélvica crônica e prejuízo da fertilidade. Assim, a doença gera impactos que permeiam desde a qualidade de vida, as atividades diárias e o funcionamento físico, até atividades laborais, a construção de relacionamentos, a saúde mental e sexual e o bem-estar emocional da paciente (5).

Apesar da grande relevância da doença, ainda persiste um atraso importante que varia de oito a doze anos entre o tempo de

início dos sintomas e o momento do diagnóstico definitivo (6). As opções de tratamento se destinam à melhoria dos sintomas de dor e das perspectivas no que tange à fertilidade, fazendo-se uso de supressão dos níveis do hormônio endógeno estrogênico e de intervenção cirúrgica, dependendo do fenótipo da doença.

A incidência, a patogênese, a história natural e o tratamento otimizado da endometriose ainda permanecem controversos, principalmente no que diz respeito à parcela de pacientes adolescentes, reforçando a necessidade de trazer maior atenção para o tópico. A presente revisão narrativa propõe discorrer sobre o assunto, baseando-se em evidências da literatura atual, explorando a fisiopatologia, o diagnóstico, os possíveis efeitos a longo prazo e o tratamento da endometriose em adolescentes.

Metodologia

Para o desenvolvimento desta revisão, foi utilizada a base de dados Pubmed para pesquisa de artigos. As pesquisas foram realizadas de acordo com as seguintes palavras-chaves: *adolescent, teen, youth, endometriosis* e *endometrioma*, somadas a termos considerados pertinentes ao tópico abordado em cada capítulo, como *diagnosis, treatment, quality of life*, entre outros. A limitação por data de publicação foi de 10 anos, sem haver estipulação de uma quantidade de artigos previamente. A partir disso, foram selecionados 43 artigos dentre os mais relevantes, através da leitura dos títulos e resumos. Para extração dos dados da revisão, foi realizada a leitura completa dos artigos selecionados, sendo descartados materiais que não se apresentassem em português, inglês ou espanhol. Além dos artigos selecionados no PubMed, a fim de complementar as informações abordadas nesta revisão, foram utilizados sites de instituições de saúde, guidelines atualizados sobre a temática e plataformas de pesquisa médica como o UpToDate. Por fim, referências e citações das principais publicações foram incluídas na busca.

Epidemiologia

Prevalência

A exata prevalência da endometriose é difícil de ser estimada, uma vez que as estimativas variam de acordo com a

população estudada (sintomática ou assintomática) e o método de diagnóstico (clínico ou cirúrgico).

Estudos revelam que até um terço das adolescentes com dor pélvica crônica podem ter endometriose e até 70% das adolescentes com dor crônica que não respondem à terapia medicamentosa podem compartilhar desse diagnóstico (7).

Uma revisão sistemática marcante sobre a epidemiologia da endometriose em adolescentes foi publicada por Janssen et al., na qual avaliaram-se 15 artigos da literatura, publicados entre janeiro de 1980 e dezembro de 2011, os quais reportaram a prevalência de endometriose confirmada por laparoscopia em 880 meninas jovens com dor pélvica crônica (DPC) ou dismenorreia. Segundo essa análise, a prevalência geral de endometriose confirmada visualmente foi de 62% em todas as adolescentes submetidas à investigação laparoscópica devido a dor. Além disso, a prevalência foi de 75% (237/314) em meninas com DPC resistente ao tratamento, 70% (102/146) em meninas com dismenorreia e 49% (204/420) em meninas com DPC que não era necessariamente resistente ao tratamento (8).

Segundo outro estudo recente alemão, a endometriose é menos provável de ser diagnosticada em meninas com idade inferior a 20 anos, em comparação com mulheres mais velhas, devido também a motivos médicos e/ou das pacientes e suas famílias, por existir um limiar mais alto em concordar e realizar uma laparoscopia na faixa etária mais jovem (9).

Fatores de risco

Os fatores de risco mais conhecidos para o possível desenvolvimento de endometriose incluem menarca precoce, história familiar positiva e anomalias Mullerianas do tipo obstrutivas.

A menarca precoce foi analisada em um estudo australiano de caso-controle de 268 mulheres com diagnóstico de endometriose moderada e grave. Nele, foi descoberto que as mulheres que tiveram sua menarca aos 14 anos ou mais tarde eram menos propensas a desenvolver EM (10). Da mesma forma, uma revisão sistemática de Nnoaham et al., analisando 18 estudos caso-controle, descobriu que a menarca precoce aumenta discretamente o risco de endometriose (11).

A história de EM positiva na família é comum em adolescentes com endometriose, sendo comprovado por uma série de casos relatando um parente de primeiro grau com endometriose em 25-30% dos pacientes (12). Além disso, estudos com gêmeas monozigóticas demonstram altas taxas de concordância não apenas para EM confirmado histologicamente, mas também para o estágio da doença (13).

Por fim, as anomalias müllerianas do tipo obstrutivas podem aumentar o risco de endometriose nas idades mais tenras devido ao aumento da menstruação retrógrada; a resolução espontânea da endometriose pode ser alcançada se a obstrução do fluxo menstrual for tratada cirurgicamente (14). A exposição a qualquer distúrbio estrogênio-dependente durante a infância ou adolescência também pode gerar grande impacto na doença (15).

Outros achados ainda controversos estão ganhando espaço na discussão dos possíveis fatores de risco para a doença. É o caso das associações lineares positivas entre o risco de EM e o nível de exposição interna ao tabagismo passivo durante a infância e a prática de caminhada aos 8-15 anos de idade (16). Soma-se a essa discussão associações encontradas quanto à exposição a produtos químicos desreguladores endócrinos ambientais (EDCs), como os filtros UV do tipo benzofenona (17), além de uso dietético de isoflavona de soja durante a infância (18), baixo índice de massa corporal, grande consumo de cafeína e álcool e presença de acne (19). Por outro lado, contraceptivos orais, exercícios regulares, aumento do consumo de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa e menarca após os 14 anos podem diminuir o risco (20), bem como ser de etnia negra ou hispânica (21).

Fisiopatologia

O desenvolvimento da endometriose é caracterizado por uma interação mútua de processos endócrinos, imunológicos, pró-inflamatórios e pró-angiogênicos. Apesar de a fisiopatologia exata da endometriose ainda não ser bem estabelecida, há diferentes hipóteses que ajudam a explicar a origem de tal patologia, sendo elas: menstruação retrógrada, metaplasia celômica e metástases linfática e vascular.

A teoria da menstruação retrógrada sugere que ocorre refluxo dos detritos menstruais com células endometriais viáveis, as quais são transportadas pelas tubas uterinas até estruturas

pélvicas, onde ocorre sua implantação. Tal hipótese é fortalecida devido a evidências de que defeitos congênitos na fusão dos dutos de Müller aumentam tanto o fluxo retrógrado quanto a endometriose na população adolescente, havendo melhora clínica da endometriose com a correção cirúrgica da malformação (22). Somado a isso, estudos demonstrando a associação entre um ciclo menstrual curto e fluxo menstrual obstruído com a endometriose (23) também fortalecem tal hipótese. A presença – rara – de endometriose em meninas antes da menarca pode ser explicada por hemorragia uterina neonatal, com a presença de células-tronco endometriais, que se fixam na pelve (24).

Outra teoria importante para explicar o desenvolvimento da endometriose é a metaplasia celômica, na qual propõe-se que na cavidade celômica peritoneal há células indiferenciadas ou com capacidade de se diferenciar em tecido endometrial (25). Esta teoria baseia-se na evidência de que todos os órgãos pélvicos são derivados de células que revestem a cavidade celômica, associado à evidência de meninas pré-menarca com endometriose (26).

Por fim, há a teoria de metástase linfática e vascular, sugerindo o transporte de células endometriais para fora da pelve através de vasos sanguíneos e linfáticos. Tal hipótese é fortalecida pela evidência de tecido endometrial com localização extra-pélvica. Em mulheres com endometriose, há aumento dos vasos linfáticos, possibilitando a entrada de tecido endometrial na circulação. Nestes linfonodos, as respostas imunológicas estão comprometidas, possibilitando a sobrevivência de células endometriais e estabelecimento de lesão (27).

Embora tais teorias auxiliem na compreensão da origem da endometriose, estas são insuficientes para explicar plenamente a fisiopatologia da doença. Evidências de que refluxo menstrual é altamente prevalente em mulheres sem endometriose (28) demonstram que a presença de células endometriais viáveis em estruturas pélvicas não representa o único mecanismo para o desenvolvimento de endometriose, sendo necessários outros fatores que justifiquem a capacidade das células endometriais de aderir-se a superfícies peritoneais, proliferar e desenvolver-se em lesões endometriais. As células estromais endometriais de mulheres com endometriose apresentam capacidades diferenciadas de adesão como resultado de um perfil alterado de integrinas (29), associado à resposta imune e inflamatória local disfuncional (30) e alteração hormonal.

Sintomatologia

Dor pélvica e dismenorreia são as manifestações clínicas mais prevalentes em adolescentes com endometriose (32). A forma mais comum de apresentação de dor nesta faixa etária é dor tanto cíclica quanto acíclica. Enquanto a dor cíclica, também chamada de dismenorreia, apresenta correspondência com o ciclo menstrual, a dor acíclica não possui qualquer relação com o ciclo menstrual. Laufer *et al.* (33) descreveu 32 mulheres com menos de 22 anos com diagnóstico de endometriose confirmado por laparoscopia. Destas, a maioria, 65,5%, apresentou tanto dor cíclica quanto acíclica, 28,1% referiram apenas dor acíclica, enquanto apenas 9,4% relataram somente dor cíclica. Portanto, em adolescentes, a dor acíclica é mais prevalente que a dor cíclica típica presente em mulheres adultas. Além disso, em uma coorte longitudinal de 295 adolescentes, cerca de metade relatou que a dor iniciou desde a primeira menstruação, e 12% perceberam o início da dor dois anos ou mais antes da menarca (34).

Além de manifestações de dor, a endometriose também está frequentemente associada à náusea em adolescentes. Divasta *et al.* (24) identificou a presença de náusea em 70% das adolescentes e em 51% das mulheres adultas, acompanhada de vômito em uma a cada cinco pacientes, sem distinção entre faixas etárias. Outras manifestações bastante prevalentes incluem disquesia, dor ao exercício, cólica intestinal, dor na bexiga e constipação. Adolescentes com vida sexual ativa também podem apresentar dispareunia (32). Um sinal clínico também importante da endometriose é a infertilidade, porém esta é bem menos significativa nesta faixa etária em relação a mulheres adultas. Adolescentes geralmente não apresentam infertilidade associada à endometriose (12).

IMPACTOS A LONGO PRAZO

Fertilidade

A chance de poder ou não engravidar é algo que faz parte do estigma da endometriose, uma vez que mulheres com a doença têm o dobro de risco para infertilidade incidente, em comparação com mulheres saudáveis. Assim, a experiência da infertilidade afeta negativamente a saúde psicológica, relacionamentos conjugais, interações sociais (ao evitar, por exemplo, a companhia de parentes e amigos com filhos) e situação financeira da mulher

(devido aos elevados custos dos tratamentos de fertilidade). Além disso, o aumento do risco de infertilidade pode afetar, até mesmo, decisões em relação ao tratamento da doença, haja vista que medidas terapêuticas, como a histerectomia, podem promover o alívio de uma dor debilitante, mas, por outro lado, excluir a possibilidade de uma futura gravidez, deixando as mulheres com uma decisão extremamente difícil a tomar (35).

No que diz respeito à preservação da fertilidade em mulheres mais jovens com endometriose, existem poucos dados sobre o tema, mas é algo que necessita de atenção especial, uma vez que adolescentes possuem uma reserva de oócitos ou de fragmentos ovarianos de maior qualidade do que mulheres mais velhas (36). Assim, os médicos podem discutir a preservação de fertilidade em pacientes selecionadas, como aquelas com maior risco de dano ovariano (como endometriomas ovarianos bilaterais e endometrioma operado unilateralmente com recorrência contralateral) (36,37). Vale destacar que o aconselhamento deve ser individual, levando em conta as taxas de sucesso e riscos de preservação da fertilidade. Contudo, se forem consideradas adequadas, estratégias como a criopreservação de oócitos podem ser extremamente benéficas, gerando mais tranquilidade, esperança, segurança e menos danos à saúde mental de adolescentes com endometriose, que têm o desejo de engravidar no futuro.

Relacionamento com os pares

A dispareunia (dor pélvica associada à relação sexual) é uma manifestação de dor muito frequente entre adolescentes com endometriose. O estudo de Schneider *et al.* visou quantificar a prevalência da dispareunia e seu impacto na qualidade de vida de mulheres jovens (18-25 anos), diagnosticadas com endometriose, em relação a aspectos físicos, mentais e emocionais. As jovens participaram do "*Women's Health Study: From Adolescence to Adulthood*", um estudo de coorte longitudinal, composto por um grupo de meninas com endometriose e outro grupo controle sem a doença, no qual foi preenchido um questionário clínico padronizado (SF-36) destinado a "medir" as qualidades de vida, em que pontuações mais baixas significam piores resultados. Entre as conclusões, observou-se que as adolescentes com endometriose e dispareunia pontuaram menos nos domínios emocional e de vitalidade em relação aos controles, além de também terem prejuízo

no domínio relacionado à presença de depressão/transtornos de humor que requerem medicação ou terapia.

Em vista disso, vale destacar que jovens com endometriose já têm grande prejuízo na qualidade de vida devido aos outros sintomas que presenciaram, portanto a dor relacionada ao ato sexual aumenta ainda mais o impacto da doença em suas vidas. Durante a adolescência, esse tipo de dor pode ser ainda mais crítico, pois é o período de início da atividade sexual da maioria das meninas, as quais acabam evitando ter contato íntimo com seu parceiro por medo da dor pélvica associada ao momento, o que culmina em vergonha e culpa em ambos os parceiros. Assim, tendo em vista que, para uma adolescente, os relacionamentos e a capacidade de se envolver com os pares são centrais para a formação de identidade da futura adulta, podem surgir sentimentos de isolamento, queda da autoestima e insatisfação com a imagem corporal nessas jovens, tornando a dispareunia um aspecto que deve ser muito valorizado e discutido entre esse grupo (38).

Qualidade de vida com um todo

Não é apenas no relacionamento com os parceiros que a endometriose afeta a qualidade de vida das adolescentes, mas também em diversos outros espectros. Novamente utilizando o *"Women's Health Study: From Adolescence to Adulthood"*, Gallagher et al. analisou as respostas do questionário "SF-36" de mulheres de 10 a 24 anos, com um grupo de casos com endometriose e um grupo controle sem o diagnóstico, a fim de medir os seguintes conceitos em saúde: funcionamento físico, dor corporal, saúde geral, vitalidade, saúde emocional e mental. Os resultados mostraram que os casos obtiveram escores mais baixos em todos os conceitos de saúde avaliados, em relação aos controles. Entre as diferenças, pode-se destacar que: o uso de medicamentos para alívio de dor, como ibuprofeno, foi relatado por muitos mais casos do que controles (27,2% vs 7,7%), assim como transtornos de ansiedade (25,6% no casos vs 9,7% nos controles) e transtornos de humor/depressão (16,4% nos casos vs 9,7% nos controles). Além disso, mais casos com endometriose relataram que evitam praticar exercício físico durante o período menstrual devido à dor ou fluxo intenso (47,5% vs 20,4%). A partir disso, é evidente que as adolescentes com endometriose enfrentam inúmeros obstáculos, sofrendo em aspectos tanto

físicos quanto mentais. O período menstrual, que é um sinal de saúde para a maioria das mulheres, pode ser encarado como um grande "terror" entre as adolescentes com endometriose, pois a dor intensa, aliada ao grande fluxo sanguíneo do período, gera diversos prejuízos escolares, como absenteísmo e incapacidade de participar de aulas de educação física e de atividades esportivas extracurriculares (38,39). Hallstam *et al.* analisou entrevistas qualitativas de mulheres com endometriose, nas quais a doença foi citada pelas participantes como uma razão para perda de oportunidades relacionadas à educação e à carreira (40). Nesse sentido, pode-se concluir que, enquanto mulheres adultas com endometriose têm prejuízos na produtividade do trabalho, gastos e fertilidade, as adolescente enfrentam mais obstáculos para comparecer à escola, participar de atividades sociais e praticar exercícios, aspectos que, nessa fase da vida, são extremamente importantes e podem culminar em diversas consequências na vida adulta. Assim, torna-se, mais uma vez, evidente a importância da identificação precoce da endometriose, a fim de retardar ou impedir sua progressão, restabelecendo uma qualidade de vida digna para as jovens com a doença (39).

Diagnóstico

O diagnóstico de endometriose é complexo e muito comumente costuma ter um atraso significativo, o que pode decorrer tanto da falta de entendimento adequado da fisiopatologia da doença, da falta de um biomarcador clinicamente relevante, quanto da falta de conscientização dos profissionais de saúde e das próprias adolescentes quanto à importância de seus sintomas. Estudos demonstraram que o tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico da endometriose, em adolescentes, chega a ser superior a 12 anos, o que pode decorrer do fato dessa população esperar cerca de três vezes mais tempo do que a população adulta para falar sobre seus sintomas e, quando falam, não serem ouvidas ou serem comunicadas de que nada está errado (41,42).

Visando contornar estas dificuldades, o diagnóstico da endometriose em adolescentes deve passar por passos minuciosos e criteriosos, começando pela coleta de um histórico pessoal cuidadoso, questionando sobre os fatores de risco conhecidos como história familiar positiva (43), malformações genitais obstrutivas, menarca precoce ou ciclo menstrual curto, passando

também pelo absenteísmo escolar e pelo uso de anti-contracepção oral para o tratamento de dismenorreia. O conhecimento desses fatores tem se mostrado facilitador do diagnóstico, portanto são imprescindíveis de serem coletados durante consultas iniciais (44-46). Outro fator importante a ser levado em consideração é a associação da endometriose com outras doenças autoimunes, em que há uma taxa maior do que o esperado de diagnósticos em mulheres com endometriose em comparação com a população geral (47,48). Quanto à sintomatologia, pode haver uma apresentação clínica muito mais variada, o que foi discutido em mais detalhes na seção de sintomatologia dessa revisão.

O próximo passo é o exame físico, especialmente importante para determinar a etiologia da dor e descartar um tumor ovariano ou anomalia do trato reprodutivo (49); entretanto, o GDG (*Guideline Development Group*) formulou um ponto de boas práticas levando em consideração as características dos adolescentes, e, por isso, antes de realizar o exame vaginal e/ou exame retal, a aceitabilidade deve ser discutida com o adolescente e seu responsável, levando em consideração a idade e a cultura do paciente, principalmente devido ao fato da acurácia diagnóstica ser baixa e não existirem evidências para essa população específica. Ainda assim, perante a suspeita de endometriose, se faz necessário seguir com a avaliação lançando mão de métodos de imagem, os quais também não são validados especificamente para as adolescentes. Em adultos, a ultrassonografia transvaginal demonstrou boa especificidade e sensibilidade na detecção de cistos ovarianos (50); todavia, em mulheres jovens, especialmente naquelas com hímen intacto, uma abordagem mais cuidadosa é recomendada, podendo ser considerados outros métodos como ressonância magnética, ultrassonografia transabdominal, transperineal ou transretal.

No aspecto laboratorial, costuma-se solicitar hemograma completo, porém os marcadores hematológicos e séricos (níveis de hemoglobina, plaquetas, razão plaqueta-linfócito, plaquetócrito e CA-125) não demonstraram capacidade adequada em diferenciar os endometriomas ovarianos de outros cistos benignos em adolescentes, nem mesmo em mulheres mais velhas (51). Além disso, análises sugerem que os valores de CA-125 não se correlacionam com os tipos de dor, com sua gravidade ou frequência entre adolescentes e mulheres adultas jovens, sendo, atualmente, fortemente contraindicada a avaliação desse parâmetro durante a investigação diagnóstica e o manejo clínico (52).

Quando falamos de cirurgia laparoscópica, apesar de ter sido difundida como o método mais aceito para o diagnóstico (53), é cara, invasiva e associada a algum grau de morbidade (54). Em adolescentes, a incerteza quanto ao seu uso é ainda maior, haja vista que a endometriose pode se apresentar de forma diferente da que em adultos, podendo haver predominância de lesões atípicas vermelhas ou claras, apresentando um desafio único ao diagnóstico (1). Portanto, essa abordagem pode ser considerada em adolescentes com suspeita de endometriose onde a imagem é negativa e o tratamento empírico com AINES e/ou contraceptivos hormonais, o qual ainda será abordado nesta revisão, não resultou em melhoria do quadro. Caso seja optado pela realização de uma laparoscopia, deve-se considerar a realização de biópsia para confirmar histologicamente o diagnóstico, pois sua taxa de confirmação histológica perante suspeita diagnóstica é alta (93%) e o procedimento é bastante viável (8). Porém, é importante ressaltar que, assim como na população adulta, uma histologia negativa não descarta em totalidade a doença.

Tratamento

Há diferentes abordagens terapêuticas para a endometriose, que incluem tratamento clínico, tratamento cirúrgico, tratamento clínico-cirúrgico e tratamento não-farmacológico (15). No entanto, a grande maioria dos estudos realizados são conduzidos em mulheres adultas, tornando escassas as evidências de tratamento para a população adolescente. Os objetivos principais da terapia em adolescentes envolvem tanto a resolução dos sintomas quanto a prevenção da progressão da doença (1).

O tratamento de primeira linha deve ser seguro, bem tolerado e efetivo. Conforme já comentado na sessão de diagnóstico deste artigo, o tratamento clínico deve ser considerado antes de uma intervenção cirúrgica. É apropriado, dessa forma, que meninas jovens com dismenorréia não sugestiva de uma causa ginecológica aguda recebam um tratamento empírico com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) por pelo menos 3 meses (49). Essa primeira linha de tratamento é empírica, uma vez que as evidências disponíveis para apoiar o uso desses fármacos em mulheres adultas com endometriose são de baixa qualidade, e, além disso, os estudos não incluem a população adolescente (53). Caso o tratamento com AINES não obtenha uma melhora na

dismenorreia, deve-se considerar o tratamento hormonal, o qual também é considerado um tratamento de primeira linha, além de ter benefícios contraceptivos. A terapia hormonal com progestágenos ou anticoncepcional oral combinado (estrogênio e progesterona) pode ser administrada em conjunto com o tratamento com AINEs, ou os AINEs podem ser utilizados conforme o necessário. Além dos anticoncepcionais orais combinados, outros métodos hormonais são eficazes e benéficos para o tratamento da dismenorreia em adolescentes, incluindo o adesivo anticoncepcional, o anel vaginal, o implante de progesterona, a injeção intramuscular ou subcutânea de medroxiprogesterona e o dispositivo intrauterino com levonorgestrel (DIU- LNG) (55,56). Não há estudos que comprovem a superioridade de uma formulação à outra no tratamento hormonal da dismenorreia (15). Essa escolha de tratamento empírico é capaz de reduzir os sintomas e pode evitar investigações desnecessárias, como laparoscopia, em alguns casos. É importante ressaltar, contudo, que tanto a dismenorreia primária quanto a dismenorreia associada à endometriose podem responder ao tratamento com AINEs e terapia hormonal, o que faz com que a melhora dos sintomas não exclua nem confirme o diagnóstico de endometriose (14). Além disso, em mulheres adultas os agonistas do GnRH também constituem uma opção de tratamento empírico para a endometriose. Porém, o seu uso em adolescentes com 18 anos ou menos não é recomendado, uma vez que, a longo-prazo, esse fármaco pode interferir na formação óssea e na densidade mineral óssea, havendo poucos estudos sobre o impacto desse potencial efeito adverso em adolescentes (57).

Se os sintomas persistirem após três a seis meses de tratamento com AINEs e terapia hormonal, deve-se conversar com a paciente e sua família para entender o quanto os sintomas interferem em sua vida cotidiana. Caso as manifestações clínicas da doença apresentem uma repercussão significativa na vida da paciente, é recomendada a realização de uma cirurgia laparoscópica para um diagnóstico definitivo, o qual deve ser estabelecido antes da tomada de decisão por qualquer outro tratamento (49). Se forem encontradas lesões de endometriose durante o procedimento laparoscópico, é recomendada a remoção de todas as lesões, o que deve ser realizado por um cirurgião com experiência no tratamento de adolescentes (6). Apesar de o tratamento cirúrgico ser uma opção terapêutica para a endometriose, há poucos estudos sobre essa forma de tratamento em adolescentes, e os existentes possuem amostras

populacionais pequenas e fornecem evidências de baixa qualidade (58–60). Os seus resultados, portanto, devem ser analisados com cautela. Esses estudos mostraram que o procedimento laparoscópico parece ser capaz de reduzir temporariamente a dor pélvica relacionada à endometriose e melhorar a qualidade de vida, mas não de aliviar permanentemente a dor e erradicar a doença, haja vista que as taxas de recorrência dos sintomas após o procedimento são consideráveis. Assim, antes da decisão de realizar um tratamento cirúrgico, é importante sempre considerar os potenciais benefícios de alívio nos sintomas e de melhora de qualidade de vida, com os riscos, que envolvem a recorrência dos sintomas e as próprias complicações envolvidas com um procedimento cirúrgico.

Considerando a possibilidade de recorrência dos sintomas após a excisão cirúrgica das lesões, dois estudos avaliaram a progressão da doença após o procedimento e demonstraram que, apesar de a doença poder persistir após a retirada das lesões, ela tende a não progredir caso a cirurgia seja acompanhada e seguida de um tratamento clínico (61,62). O tratamento clínico pós-cirúrgico pode incluir a continuação da terapia hormonal com anticoncepcional oral ou com progestágenos já previamente utilizados, ou agonistas do GnRH. Conforme citado anteriormente neste artigo, o uso empírico de agonistas do GnRH em adolescentes não é recomendado devido aos seus potenciais efeitos adversos na formação óssea e na densidade mineral óssea. Como as adolescentes estão na idade crítica de formação e pico de massa óssea, esse tratamento é geralmente reservado para meninas jovens com endometriose confirmada por laparoscopia em que a terapia com contraceptivos hormonais ou com progestágenos falhou. Nesses casos, a prescrição de agonistas do GnRH pode ser considerada e discutida com a adolescente e sua família, considerando os possíveis efeitos adversos. Não há uma recomendação clara a respeito da idade, mas o uso de agonistas do GnRH para adolescentes é mais aceitável após a conclusão da formação óssea, o que ocorre geralmente após os 17 anos (14). Devido aos potenciais danos à massa óssea, o tempo de uso desses fármacos deve ser curto, sendo recomendado não ultrapassar um ano, desde que haja uma terapia de “add-back” concomitante (6). A terapia de “add-back” pode auxiliar na amenização dos efeitos dos agonistas de GnRH sobre a massa óssea mas sem interferir na sua eficácia. Essa terapia consiste na hipótese da existência de um limiar estrogênico, em que uma

quantidade adequada de hormônios sexuais é capaz de prevenir a desmineralização óssea, mas não de estimular o crescimento de tecido endometriótico. Assim, a terapia de "add-back" consiste no tratamento hormonal (estrógenos, progestágenos ou ambos) em associação aos agonistas do GnRH (63,64).

No entanto, é importante ressaltar que, apesar de haver estudos que comprovem uma melhora na recorrência dos sintomas e na progressão da endometriose, não há estudos acerca da história natural da doença em adolescentes sem o tratamento clínico-cirúrgico. Por essa razão e pelo fato de não haver muitos estudos acerca da população adolescente, as evidências existentes são insuficientes para que sejam feitas fortes recomendações para o manejo da endometriose em adolescentes.

Conclusão

A partir de tudo o que foi exposto nesta revisão, pode-se concluir que endometriose é uma doença extremamente variável e complexa, gerando inflamação crônica, cicatrização e adesão tecidual em locais fora da cavidade uterina. Sua exata prevalência entre adolescentes é difícil de ser estimada, uma vez que o diagnóstico em meninas com idade inferior a 20 anos não costuma ocorrer, devido à necessidade de concordância com uma laparoscopia, porém estudos indicam que até um terço das adolescentes com dor pélvica crônica podem ter endometriose. Entre os fatores de risco mais conhecidos, encontram-se a menarca precoce, história familiar positiva e anomalias müllerianas do tipo obstrutivas. O desenvolvimento de endometriose não tem sua fisiopatologia bem estabelecida, porém trata-se de uma interação mútua entre processos endócrinos, imunológicos, pró-inflamatórios e pró-angiogênicos. Entre as possíveis teorias encontram-se: a teoria da menstruação retrógrada, a metaplasia celômica e a teoria da metástase linfática e vascular, porém elas não explicam totalmente a origem da endometriose. Acerca das manifestações clínicas mais relevantes, pode-se destacar a dor pélvica (que pode ser cíclica ou acíclica) e dismenorrea (que é cíclica), além de náuseas, vômitos, disquesia, dor ao exercício, cólica intestinal, dor na bexiga, constipação e, nas adolescentes que já possuem vida sexual ativa, dispareunia.

Conclui-se também que o diagnóstico de endometriose em adolescentes é complexo e costuma ter um atraso significativo,

podendo levar mais de 12 anos desde o início dos sintomas. Contudo, vale lembrar que o diagnóstico correto deve passar pelos seguintes passos: coleta de um histórico pessoal cuidadoso, exame físico (discutindo muito bem a aceitabilidade de um exame vaginal/retal) e laparoscopia (somente em casos suspeitos com imagem negativa e falha no tratamento empírico). Acerca dos impactos a longo prazo que a endometriose pode gerar na vida das adolescentes, destaca-se a possibilidade de infertilidade no futuro e a discussão da adoção de estratégias de preservação de fertilidade entre as jovens que pretendem engravidar nos próximos anos, principalmente aquelas com maior dano ovariano. Além disso, ficou claro que a endometriose afeta a qualidade de vida das adolescentes como um todo, tanto em aspectos físicos quanto mentais, uma vez que essas jovens convivem com dores constantes e têm mais transtornos de ansiedade/depressão, prejuízos escolares e dificuldade de estabelecer um relacionamento com os pares.

Em relação às abordagens terapêuticas para endometriose em adolescentes, tornou-se evidente que as estratégias que podem ser utilizadas são o tratamento empírico com AINEs somado a tratamento hormonal por, pelo menos, 3 meses e realização de cirurgia laparoscópica para um diagnóstico definitivo se os sintomas persistirem após 3 a 6 meses, com tratamento pós-cirúrgico baseado em terapia hormonal ou agonistas do GnRH.

Assim, termina-se por destacar, mais uma vez, que a endometriose é uma doença extremamente relevante entre a população adolescente, gerando enorme impacto em suas vidas, tanto em âmbito presente quanto futuro. Esta revisão, portanto, visou salientar a importância da realização de um diagnóstico precoce e de tratamentos adequados, a fim de promover maior qualidade de vida e saúde mental para as jovens que enfrentam a doença.

Referências

1. Dowlut-McElroy T, Strickland JL. Endometriosis in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017;29(5):306–9.
2. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition. *J Obstet Gynaecol India*, 2014;64(2):150–1.
3. Greene AD, Lang SA, Kendziorski JA, Sroga-Rios JM, Herzog TJ, Burns KA. Endometriosis: where are we and where are we going? *Reproduction*, 2016;152(3):R63–78.

4. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshihara H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002;83(1-5):149–55.
5. Culley L, Law C, Hudson N, Denny E, Mitchell H, Baumgarten M, et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review. *Human Reproduction Update*, 2013; 625–39. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmt027>
6. Group TM of TEGC, The members of the Endometriosis Guideline Core Group, Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, et al. ESHRE guideline: endometriosis [Internet]. *Human Reproduction Open*. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/hropen/hoac009>
7. Attaran M, Falcone T. Adolescent Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015;22(5):705–6.
8. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*, 2013;19(5):570–82.
9. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*;286(3):667–70.
10. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;202(6):534.e1–6.
11. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*, 2012;98(3):702–12.e6.
12. Audebert A, Lecoindre L, Afors K, Koch A, Wattiez A, Akladios C. Adolescent Endometriosis: Report of a Series of 55 Cases With a Focus on Clinical Presentation and Long-Term Issues. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015;22(5):834–40.
13. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1980;137(3):327–31.
14. Saridoğan E. Adolescent endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017;209:46–9.
15. de Sanctis V, Matalliotakis M, Soliman AT, Elsefedy H, Di Maio S, Fiscina B. A focus on the distinctions and current evidence of endometriosis in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;51:138–50.
16. Kvaskoff M, Bijon A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C. Childhood and adolescent exposures and the risk of endometriosis. *Epidemiology*, 2013;24(2):261–9.

17. Kunisue T, Chen Z, Buck Louis GM, Sundaram R, Hediger ML, Sun L, et al. Urinary concentrations of benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. *Environ Sci Technol*, 2012;46(8):4624–32.
18. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*, 2015;104(4):964–71.e5.
19. Xie J, Kvaskoff M, Li Y, Zhang M, Qureshi AA, Missmer SA, et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. *Hum Reprod*, 2014;29(11):2592–9.
20. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*, 2007;334(7587):249–53.
21. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*, 2004;160(8):784–96.
22. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol*, 1986;154(1):39–43.
23. Shafir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;51:1–15.
24. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*, 2015;33(5):333–40.
25. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol*, 1991;165(1):214–8.
26. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril*, 2005;83(3):758–60.
27. Jerman LF, Hey-Cunningham AJ. The role of the lymphatic system in endometriosis: a comprehensive review of the literature. *Biol Reprod*, 2015;92(3):64.
28. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*, 1984;64(2):151–4.
29. Klemmt PAB, Carver JG, Koninckx P, McVeigh EJ, Mardon HJ. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod*, 2007;22(12):3139–47.
30. Symons LK, Miller JE, Kay VR, Marks RM, Liblik K, Koti M, et al. The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends Mol Med*, 2018;24(9):748–62.
31. Berkley KJ, Rapkin AJ, Papka RE. The pains of endometriosis. *Science*, 2005;308(5728):1587–9.

32. Yeung P Jr, Sinervo K, Winer W, Albee RB Jr. Complete laparoscopic excision of endometriosis in teenagers: is postoperative hormonal suppression necessary? *Fertil Steril*, 2011;95(6):1909–12, 1912.e1.
33. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2003;16(3):S3–11.
34. DiVasta AD, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA. Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. *Am J Obstet Gynecol*, 2018;218(3):324.e1–324.e11.
35. Missmer SA, Tu FF, Agarwal SK, Chapron C, Soliman AM, Chiuve S, et al. Impact of Endometriosis on Life-Course Potential: A Narrative Review. *Int J Gen Med*, 2021;14:9–25.
36. Somigliana E, Viganò P, Filippi F, Papaleo E, Benaglia L, Candiani M, et al. Fertility preservation in women with endometriosis: for all, for some, for none? *Hum Reprod*, 2015;30(6):1280–6.
37. Carrillo L, Seidman DS, Cittadini E, Meirou D. The role of fertility preservation in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet*, 2016;33(3):317–23.
38. Schneider MP, Vitonis AF, Fadayomi AB, Charlton BM, Missmer SA, DiVasta AD. Quality of Life in Adolescent and Young Adult Women With Dyspareunia and Endometriosis. *J Adolesc Health*, 2020;67(4):557–61.
39. Gallagher JS, DiVasta AD, Vitonis AF, Sarda V, Laufer MR, Missmer SA. The Impact of Endometriosis on Quality of Life in Adolescents. *J Adolesc Health*, 2018;63(6):766–72.
40. Hållstam A, Stålnacke BM, Svensén C, Löfgren M. Living with painful endometriosis - A struggle for coherence. A qualitative study. *Sex Reprod Healthc*, 2018;17:97–102.
41. Geysenbergh B, Dancet EAF, D'Hooghe T. Detecting Endometriosis in Adolescents: Why Not Start from Self-Report Screening Questionnaires for Adult Women? *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(4):322–8.
42. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*, 2009;91(1):32–9.
43. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1993;72(7):560–4.
44. Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet M-C, Santulli P, Bijaoui G, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod*, 2011;26(8):2028–35.
45. Shah DK, Missmer SA. Scientific investigation of endometriosis among adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011;24(5 Suppl):S18–9.

46. Yang Y, Wang Y, Yang J, Wang S, Lang J. Adolescent endometriosis in China: a retrospective analysis of 63 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2012;25(5):295–9.
47. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*, 2002;17(10):2715–24.
48. Nielsen NM, Jørgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*, 2011;26(6):1555–9.
49. ACOG Committee Opinion No. 760: Dysmenorrhea and Endometriosis in the Adolescent. *Obstet Gynecol*, 2018;132(6):e249–58.
50. Nisenblatt V, Bossuyt PMM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;2:CD009591.
51. Seckin B, Ates MC, Kirbas A, Yesilyurt H. Usefulness of hematological parameters for differential diagnosis of endometriomas in adolescents/ young adults and older women. *Int J Adolesc Med Health*, 2018;33(2). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1515/ijamh-2018-0078>.
52. Sasamoto N, DePari M, Vitonis AF, Laufer MR, Missmer SA, Shafrir AL, et al. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis. *PLoS One*, 2020;15(8):e0238043.
53. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*, 2005;20(10):2698–704.
54. Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, et al. Surgical complications of diagnostic and operative gynecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod*, 1998;13(4):867–72.
55. ACOG Practice Bulletin No. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol*, 2010;115(1):206–18.
56. Yoost J, LaJoie AS, Hertweck P, Loveless M. Use of the levonorgestrel intrauterine system in adolescents with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2013;26(2):120–4.
57. UpToDate [Internet]. [citado 2 de março de 2022]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-in-adolescents-diagnosis-and-treatment?search=endometriosis%20adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H12
58. Lee SY, Kim M-L, Seong SJ, Bae JW, Cho YJ. Recurrence of Ovarian Endometrioma in Adolescents after Conservative, Laparoscopic Cyst Enucleation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017;30(2):228–33.

59. Tandoi I, Somigliana E, Riparini J, Ronzoni S, Vigano' P, Candiani M. High rate of endometriosis recurrence in young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2011;24(6):376–9.
60. Roman JD. Adolescent endometriosis in the Waikato region of New Zealand--a comparative cohort study with a mean follow-up time of 2.6 years. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2010;50(2):179–83.
61. Seo J-W, Lee D-Y, Yoon B-K, Choi D. The Efficacy of Postoperative Cyclic Oral Contraceptives after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Therapy to Prevent Endometrioma Recurrence in Adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2017;30(2):223–7.
62. Doyle JO, Missmer SA, Laufer MR. The effect of combined surgical-medical intervention on the progression of endometriosis in an adolescent and young adult population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2009;22(4):257–63.
63. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*, 2002;99(5 Pt 1):709–19.
64. Wu D, Hu M, Hong L, Hong S, Ding W, Min J, et al. Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 2014;290(3):513–23.