

ARTIGO DE REVISÃO

IMPORTÂNCIA DA CA-125 PARA O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ENDOMETRIOSE

THE IMPORTANCE OF CA-125 FOR EARLY DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

Laryssa Goetten Souza¹, Angélica Mascarenhas de Almeida Barros², Mariana Rodrigues Souza Monteiro³.



ACESSO LIVRE

Citação: Souza LG, Barros AMA, Monteiro MRS (2020) A importância do CA-125 para o diagnóstico precoce da endometriose. Revista de Patologia do Tocantins, 7(1):66-70

Instituição:

¹Administradora de Empresas pela Universidade Federal do Tocantins, Palmas, Tocantins, Brasil. Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto S.A., Porto Nacional, Tocantins, Brasil.

²Acadêmica do curso de Medicina do Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos Porto S. A., Porto Nacional, Tocantins, Brasil.

³Ginecologista e Obstetra pela Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil. Pós graduada em Videolaparoscopia e Histeroscopia pelo Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, Teresópolis, Rio de Janeiro, Brasil.

Autor correspondente: Laryssa Goetten Souza; laryssagoettensouza@hotmail.com

Editor: Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

Publicado: 28 de junho de 2020.

Direitos Autorais: © 2020 Souza et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Conflito de interesses: os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma doença ginecológica, inflamatória que se caracteriza pela presença de tecido endometrial extrauterino. No Brasil, mais de 7 milhões de mulheres são acometidas pela doença. Os sintomas principais são dor pélvica, dismenorrea, dispareunia e infertilidade. Apesar da alta prevalência, observa-se um atraso no diagnóstico em torno de 8 anos após o início dos sintomas, estes provocam prejuízos psicossociais, desencadeiam outras doenças como a depressão e influenciam também o âmbito econômico devido às altas taxas de internações e procedimentos cirúrgicos. **Objetivos:** Demonstrar o uso da dosagem de CA-125 para o diagnóstico precoce da endometriose, incluindo abordagens que aumentam a especificidade do teste, além de identificar os métodos diagnósticos mais utilizados. **Metodologia:** Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica narrativa, pautada nos principais bancos de dados de literatura científica, como: PUBMED, MEDLINE e SciELO. **Resultados e Discussão:** Estudos prospectivos e de metanálise demonstraram que mulheres com endometriose profunda apresentam níveis mais elevados de CA-125 no meio do ciclo do que mulheres não portadoras da doença. Quando o CA-125 no meio do ciclo é negativo, a mensuração de tal marcador na fase menstrual pode ser útil, pois se nessa fase o valor for positivo, há uma alta probabilidade de endometriose. A mensuração do Δ CA-125 é útil em mulheres que apresentam o marcador com baixa dosagem em ambas as fases. **Conclusão:** Pode-se afirmar que o CA-125 funciona bem como rule-in test (teste de inclusão) para endometriose. Para minimizar a taxa falso negativo, o uso indiscriminado do CA-125 deve ser evitado, limitando-se às mulheres com sintomas de endometriose, onde há uma alta suspeita e prevalência da doença. Desta forma ele adquire maior confiança para o diagnóstico, antes de uma intervenção terapêutica.

Palavras-chave: Marcador sérico. Dor pélvica. Infertilidade.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a gynecological, inflammatory disease characterized by the presence of extrauterine endometrial tissue. In Brazil, more than 7 million women are affected by the disease. The main symptoms are pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia and infertility. Despite the high prevalence, there is a delay in diagnosis, which is performed around 8 years after the onset of symptoms, which cause psychosocial damage and trigger other diseases such as depression and also extend to the economic scope due to the high hospitalization rates and surgical procedures. **Objectives:** Demonstrate the use of CA-125 dosage for endometriosis early diagnosis, including approaches that increase test specificity, and identify the most commonly used diagnostic methods. **Methodology:** A narrative bibliographic review was developed, based on the main scientific literature databases, such as: PUBMED, MEDLINE and SciELO. **Results and Discussion:** Prospective and meta-analysis studies have shown that women with deep endometriosis have higher mid-cycle CA-125 levels than women without the disease. When mid-cycle CA-125 is negative, the measurement of this marker in the menstrual phase may be useful because if this value is positive in this phase, there is a high probability of endometriosis. The measurement of Δ CA-125 is useful in women with low-dose marker in both phases. **Conclusion:** CA-125 performs well like a rule-in test to endometriosis. To minimize the false negative rate, indiscriminate use of CA-125 should be avoided and limited to women with endometriosis symptoms, when there is high suspicion and prevalence of the disease. Thus it gets more confidence for the diagnosis, before a therapeutic intervention.

Keywords: Serum marker. Pelvic Pain. Infertility.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença ginecológica, inflamatória, caracterizada pela presença de tecido endometrial extrauterino. Estima-se que no Brasil, mais de 7 milhões de mulheres sejam acometidas pela doença. Os sintomas dessa afecção são, principalmente, dor pélvica, dismenorria, dispareunia e infertilidade. Apesar da alta prevalência, observa-se um atraso no diagnóstico, que é realizado em torno de 8 anos após o início dos sintomas¹.

As mulheres que sofrem dessa afecção têm que conviver com sintomas que provocam prejuízos psicossociais e econômicos, uma vez que a demora no diagnóstico está relacionada às altas taxas de internações e procedimentos cirúrgicos².

A dor ocupa um lugar central na vida da paciente alterando suas relações pessoais e desempenho socioeconômico. Em 91,7 % das mulheres com dor severa, está associado um quadro depressivo moderado ou grave³.

O diagnóstico precoce da endometriose é importante porque pode mudar a história natural da doença. A dosagem correta do CA-125 pode ser útil, colaborando para o diagnóstico precoce de muitas pacientes com endometriose profunda, diminuindo potencialmente os efeitos devastadores desta doença¹.

O diagnóstico definitivo para endometriose é histopatológico, de preferência com biópsia feita via videolaparoscópica, porém é um exame invasivo. Diversos achados nos exames físico, radiológicos e laboratoriais podem predizer com alto grau de confiabilidade que a paciente apresenta endometriose⁴. Por isso a dosagem do CA-125 é importante, já que pode colaborar para diagnóstico precoce de forma não invasiva.

OBJETIVO

Demonstrar o uso da dosagem de CA-125 para o diagnóstico precoce da endometriose, incluindo abordagens que aumentam a especificidade do teste, além de identificar os métodos diagnósticos mais utilizados.

METODOLOGIA

Foi desenvolvida uma revisão bibliográfica narrativa, pautada nos principais bancos de dados de literatura científica, como: PUBMED, MEDLINE e SciELO. As literaturas selecionadas sobre o uso do CA-125 para o diagnóstico da endometriose apresentam data de publicação menor que seis anos e foram excluídas aquelas com data superior a seis anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quando a mulher apresentar infertilidade, dismenorria, dispareunia, ou dor pélvica crônica deve-se suspeitar de endometriose, mesmo sendo esses achados inespecíficos. Esta doença pode estar associada a sintomas gastrointestinais, como náusea, vômito, saciedade precoce, alterações dos hábitos intestinais e distensão abdominal (endometriose intestinal). Porém, pode ser assintomática inclusive na doença mais avançada⁵.

Disúria, hematúria, infecções urinárias de repetição e até falência renal podem estar relacionados a esta afecção. O fato é que existe um quadro clínico variável, porém a tríade típica é composta por: dor pélvica, dispareunia e infertilidade. Porém a inespecificidade do quadro clínico e a dificuldade de acesso aos métodos diagnósticos especializados podem explicar a demora no diagnóstico precoce da endometriose⁶.

A infertilidade associada à endometriose geralmente tem um diagnóstico tardio, cerca de três anos, sendo que esta doença parece estar associada com insuficiência de fase lútea, assim como alterações da fase folicular e na secreção de prolactina, o que contribui para os distúrbios na ovulação⁷. A infertilidade também é uma manifestação clínica prevalente em até 40% das mulheres que apresentam endometriose⁸.

A dor pélvica crônica por endometriose pode ter caráter cíclico e progressivo, piorando no período menstrual. Ela diminui com a idade e a sua intensidade não é determinada pelo tipo ou extensão da lesão, mas pela sua relação com fibras nervosas⁶.

A anamnese detalhada deve ser feita na suspeita de endometriose, com ênfase nos sintomas que podem ser atribuídos à essa doença, o início e a duração deles devem ser observados e a dor deve ser classificada⁹. O diagnóstico clínico baseia-se no reconhecimento dos fatores de risco, na exploração dos sintomas e no exame ginecológico⁷.

O exame pélvico deve incluir exame especular (visualização direta de endometriose profunda cervical) e palpação vaginal, avaliando cuidadosamente a mobilidade e fixação e do útero⁹.

O primeiro exame de imagem a ser solicitado à paciente com história e exame físico sugestivo de endometriose é a ultrassonografia transvaginal (USTV), com preparo intestinal⁴.

No USTV normal, a paciente pode não ter endometriose ou ter doença inicial não-infiltrativa. Mas, se o exame for conclusivo para endometriose ovariana, do septo retovaginal ou retossigmoide ou do trato urinário, o tratamento pode ser indicado sem exames de imagem adicionais⁴.

A Ressonância Magnética (RM) vem se firmando como excelente opção no diagnóstico da endometriose, principalmente na profunda e nos endometriomas. Apesar de ser cara e do acesso mais difícil (na realidade brasileira) do que o USTV, ela tem a vantagem de ser menos operador dependente possibilitando melhor acurácia no diagnóstico da endometriose¹⁰. A RM também permite identificar doença profunda com invasão do trato intestinal⁴.

A videolaparoscopia com biópsia e confirmação histológica é o exame padrão-ouro da endometriose (sensibilidade de 97% e especificidade de 77%). A histologia positiva confirma o diagnóstico, mas a negativa não o exclui⁷.

Com o avanço dos exames de imagem, a videolaparoscopia tem apresentado maior importância no tratamento da endometriose. Atualmente, deve ser seguida a recomendação de “ver e tratar”, sendo que a cirurgia deve ser planejada e estudada possibilitando uma só abordagem, onde se obtêm a confirmação diagnóstica e o tratamento cirúrgico para todas as lesões existentes⁷.

De acordo com American Society for Reproductive Medicine (ASMR) os achados laparoscópicos devem ser

registrados e documentado em prontuário, de acordo com o tipo, localização e extensão de todas as lesões, aderências e comprometimentos de órgãos. Estes registros são fundamentais para a classificação da endometriose e para o planejamento terapêutico, prognóstico e seguimento de cada paciente. Ela é classificada de acordo com a extensão das adesões e tamanho das lesões, divide-se em: Estágio I - Doença mínima; Estágio II - Doença leve; Estágio III - Doença moderada; e Estágio IV - Doença grave¹¹.

O diagnóstico precoce da endometriose é de extrema importância. Apesar dos avanços em métodos de imagem, como USTV e RM, ambos com a preparação intestinal, a situação ainda está longe do ideal. Existe um atraso em diagnosticar esta doença em torno de oito anos. Um marcador bioquímico sérico eficiente seria útil, uma vez que poderia tornar o rastreamento mais acessível e também poderia ser facilmente padronizado.

O CA-125 é o biomarcador mais amplamente estudado no diagnóstico de endometriose. Outros marcadores de soro, como CA19-9, interleucinas 6, 8 e 10, e o fator de necrose tumoral alfa também estão sendo estudados, mas comparativos demonstram que esses marcadores não são superiores ao CA-125¹.

Alguns autores sugerem que a realização de um quadro de 6 marcadores plasmáticos (interleucina 6, interleucina 8, fator de necrose tumoral alfa, proteína C de alta sensibilidade, Ca-125 e Ca-19), para auxiliar tanto diagnóstico da endometriose mínima e leve quanto da moderada a severa, com alta sensibilidade e especificidade clinicamente aceitável¹².

Apesar de vários autores afirmarem que não existe marcador sérico capaz de diagnosticar a endometriose, estudos recentes têm demonstrado o seu potencial no auxílio ao diagnóstico precoce da endometriose.

Muitos estudos foram realizados para avaliar a utilização do CA-125 no diagnóstico de pacientes com suspeita clínica de endometriose. Eles apresentam diferentes resultados, principalmente em relação à sua sensibilidade. A dificuldade no seu uso é estabelecer um valor de corte apropriado, uma vez que o valor atual (35 U/mL) é a referência para câncer epitelial de ovário¹.

Um estudo para analisar a associação do endometrioma ovariano e a presença de lesões de endometriose profunda, demonstrou que mulheres com endometrioma apresentaram CA-125 sérico mais elevado (39,5 versus 24,1U/mL) e maior associação com a presença de lesões de endometriose profunda (98,2 versus 86,2%) e endometriose profunda intestinal (57,1 versus 37,9%)¹³.

Um estudo de meta-análise realizado em nome da International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis, em conjunto com The Blizzard Institute, Bart and London School of Medicine and Dentistry, University of Oxford, Francisco de Vitoria University (Madri), Ramon y Cajal Institute of Research (IRYCIS) and CIBER Epidemiology and Public Health (CIBERESP), dentre outros colaboradores, reuniu vinte e duas pesquisas, somando 3626 (três mil, seiscentos e vinte e seis) participantes para avaliar a precisão diagnóstica do CA-125 para endometriose e mostrou que a sua especificidade agregada foi de 93% e sensibilidade 52%.¹⁴ Em um estudo prospectivo conduzido em mulheres

que eram referidas ao ambulatório de ginecologia ou de endometriose do Hospital Universitário Pedro Ernesto (Universidade Estadual do Rio de Janeiro) entre 2012 e 2016, foram coletadas duas amostras de CA-125 durante o pré-operatório dessas pacientes: a primeira amostra foi coletada durante a menstruação (entre o 2º e o 4º dia do ciclo menstrual) e a outra no meio do ciclo (entre os 13º e 15º dia do ciclo menstrual). Os valores séricos de CA-125 foram significativamente maiores em pacientes com endometriose profunda. A média do CA-125 na fase menstrual e no meio do ciclo, respectivamente foi de 65,8 U/mL e 39,5 U/mL em grupo com endometriose profunda e 16,6 U/mL e 16,4 U/mL em grupo controle. Também foram avaliados os desempenhos da diferença de CA-125 entre a fase menstrual e o meio do ciclo (Δ CA-125). A sua média foi de 1,95 no grupo controle e em pacientes com endometriose profunda foi 18,20. Quando os níveis séricos de CA-125 foram menores do que 35 U/mL em mulheres com endometriose profunda, quatro em cinco tinham Δ CA-125 acima 8,5 U/mL. Um único paciente do grupo controle apresentou CA-125 na fase menstrual > 35 U/mL, porém o Δ CA-125 era menor que 8,5 U/mL. Esse dado estabelece 100% de especificidade para este teste dentro da amostra estabelecida¹.

Tabela 1 – Valores do CA-125 em grupo controle e na EPI de acordo com o ciclo menstrual.

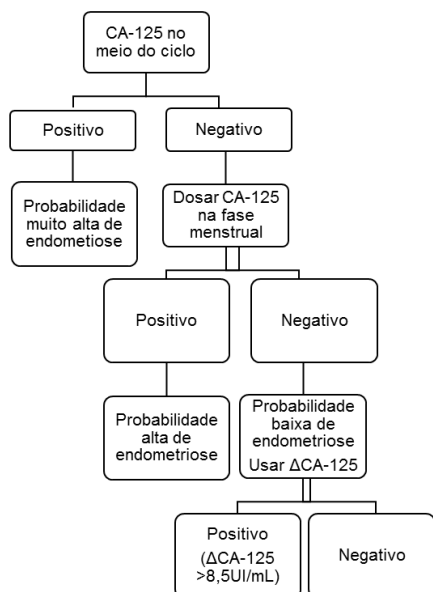
	Dosagem de CA-125(U/mL)		
	Fase menstrual	Meio do ciclo	Δ CA-125
EPI	65,80	39,50	18,2
Controle	16,60	16,40	1,95

Fonte: Elaborada pelo autor.

Outro estudo publicado em 2012, avaliou 171 mulheres com endometriose histologicamente comprovada. Um atraso de 10,3 anos foi observado para pacientes com endometriose profunda, semelhante a endometriose superficial. Portanto, Δ CA-125 ainda poderia ser útil para fazer um diagnóstico precoce de muitos pacientes com endometriose profunda, diminuindo potencialmente os efeitos devastadores desta doença¹⁵.

O desempenho do CA-125 na fase menstrual e no meio do ciclo é bastante semelhante, por isso é vantajoso usar ambas medidas em vez de apenas uma. Por que? Primeiro: a possibilidade identificar um alto nível CA-125 no meio do ciclo; Segundo: Quando o CA-125 no meio do ciclo é negativo, a mensuração de CA-125 na fase menstrual pode ser útil, pois se nessa fase se o valor for positivo, há uma alta probabilidade de endometriose e se for negativo, a probabilidade é baixa. Porém algumas mulheres com endometriose profunda têm CA-125 negativo em ambas as fases. Nesse cenário, é importante calcular a diferença das medições do CA-125 nas duas fases, é o Δ CA-125¹.

Figura 1 - Diagrama de fluxo sugerido para usar a CA-125 de forma mais eficaz no diagnóstico de endometriose profunda.



Fonte: Adaptado de Oliveira et al. (2017)

O CA-125 pode ser útil no diagnóstico de endometriose profunda, especialmente quando for coletado na fase menstrual e no meio do ciclo, sendo que esta descoberta pode ajudar a diminuir o intervalo entre as primeiras queixas e o diagnóstico definitivo de endometriose profunda^{1,14}.

Outro estudo confirmou que mulheres com sintomas sugestivos de endometriose, a presença de valores elevados de Ca-125 no pré-operatório está fortemente relacionada às formas mais severas da doença, aos endometriomas e à endometriose profunda. Além do que, mulheres com Ca-125 > 35 U/mL apresentaram uma chance 4,8 vezes maior de ter endometriose profunda do que as mulheres com Ca-125 < 35 U/mL¹².

Atualmente não há teste validado com sensibilidade > 75% e especificidade > 75%. Porém na ausência de uma prova não-invasiva mais precisa para o diagnóstico de endometriose. A International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis recomendam o uso de CA-125 > 30 UI/ml como teste de inclusão entre mulheres sintomáticas com um USTV negativo. Já que nelas, o uso de CA 125 ≥ 30 UI/ml é altamente específico para diagnosticar endometriose. Quando positivo, pode fornecer acesso mais cedo ao tratamento, reduzir o tempo de diagnóstico e a ansiedade das mulheres com essa doença¹⁴.

Foi realizado um estudo de coorte primário, o qual mostrou que trinta participantes diagnosticadas com endometriose tiveram uma média de CA-125 de 54,7 U/mL e vinte e oito participantes sem lesões macroscópicas apresentaram uma média de CA-125 de 16,2 U/mL, com exceção de uma paciente que tinha CA-125 > 30 U/mL apesar de não ter lesão macroscópica. Este estudo evidenciou que o CA-125 tem alta precisão para a detecção de endometriose em mulheres sintomáticas. Porém se for negativo não se exclui a endometriose¹⁴.

Um estudo realizado em 2013 estabeleceu níveis de CA-125 de acordo com a localização das lesões de endometriose (em porcentagem) em um total de 350 mulheres que foram submetidas ao tratamento por

laparoscopia. Desta amostra 37,1% apresentaram Ca-125 ≥ 35 U/mL e 62,9% apresentaram CA-125 < 35 U/mL¹².

Os casos de endometrioma estão relacionados com CA-125 ≥ 35 U/mL em 47,72% das vezes, porém com CA-125 < 35 U/mL a relação é de 15,9%; lesões de EPI (99,6% versus 78,6%) e lesões de EPI intestinal (60 versus 30,9%). Na segunda análise, foram excluídas 253 pacientes, que são as portadoras de endometrioma, o padrão das lesões se manteve parecido: lesões de EPI (91,2 versus 76,2%), lesões de EPI intestinal (63,2 versus 25,4%), lesões de EPI de bexiga (20,6 versus 4,8%) e lesões de EPI ureteral (7,3 versus 1,6%). O que nos faz observar que mulheres com sintomas dolorosos pélvicos suspeitos de endometriose com dosagem de Ca-125 ≥35 U/mL, a investigação de EPI é necessária, principalmente se não for identificado endometrioma nos exames de imagem¹².

CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que o CA-125 funciona bem como rule-in test (teste de inclusão) para endometriose, facilitando o diagnóstico. Infelizmente, quando negativo é incapaz de descartar a doença. Para minimizar a taxa falso negativo, o uso indiscriminado do CA-125 deve ser evitado, limitando-se às mulheres com sintomas de endometriose, onde há uma alta suspeita e prevalência da doença. Desta forma ele adquire maior confiança para o diagnóstico, antes de uma intervenção terapêutica¹⁴.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oliveira MAP, Raymundo TS, Soares LC, Pereira TRD. How to Use CA-125 More Effectively in the Diagnosis of Deep Endometriosis. Biomed Res Int. [Internet] 2017 [acesso em 23 de jun 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5474266/>
- Spigolon DN, Amaral VF, Barra CM. Endometriose: impacto econômico e suas perspectivas. Rev. Femina [Internet] 2012 Mai [acesso em 23 jun 2019]; 40(3). Disponível em: http://www.fiocruz.br/bibsmc/media/comoreferenciarecit_arssegundoEstiloVancouver_2008.pdf
- Donatti L, Ramos DG, Andres MP, Passman LJ, Podgac S. Pacientes com endometriose que utilizam estratégias positivas de enfrentamento apresentam menos depressão, estresse e dor pélvica. Einstein [Internet]. 2017 Mar [acesso em 23 jun 2019]; 15(1):65-70. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167945082017000100065&lng=en.
- Nácul AP, Spritzer PM. Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose / Current aspects on diagnosis and treatment of endometriosis. Rev. Bras. Ginecol. Obstet [Internet] 2010 Jun [acesso em 23 jun 2019]; 32(6):298-307. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v32n6/v32n6a08.pdf>
- Berek JS. Tratado de Ginecologia. 15. ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan, 2014.
- Sousa RT, Queiroz AP, Assumpção BR, Flores SF. Prevalência dos sintomas da endometriose: Revisão Sistemática. CES Med. [Internet]. 2015 Dez [acesso em 23 jun 2019]; 29(2): 211-226. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052015000200006&lng=en.

7. FEBRASGO. Manual de endometriose 2014/2015. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo, 2015.
8. Borghese B, Zondervan KT, Abrão MS, Chapron C, Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. Special Issue: A Special Issue On Genetics And Human Reproduction [Internet] 2017 Fev [acesso em 10 de jul 2019]; 91(2): 254–264. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cge.12897>
9. Guerreiro S, Condous G, Van den Bosch T, Valentin L, Leone FP, Van Schoubroeck D, Exacoustos C, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the p elvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* [Internet] 2016 Set [acesso em 10 jul 2019]; 48(3):318-32. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uo g.15955>
10. Crispi CP, Oliveira FM, Damian Jr JC, OLIVEIRA, Marco Aurélio de; RIBEIRO, Paulo Ayroza. *Tratado de Endoscopia Ginecológica: Cirurgia Minimamente Invasiva.* 3 ed. Rio de Janeiro, Brasil. Revinter, 2012.
11. American Society For Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Alabama, United States of America; 1997.
12. Zomer MT, Ribeiro R, Trippia CH, Cavalcanti TCS, Hayashi RM, Kondo W. Correlação entre os níveis de Ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2013 Jun [acesso em 10 jul 2019]; 35(6): 262-267. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032013000600005&lng=en.
13. Kondo W, Ribeiro R, Trippia CH, Zomer MT. Associação entre endometrioma ovariano e endometriose profunda infiltrativa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [Internet]. 2012 Set [acesso em 12 jul 2019]; 34(9): 420-424. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032012000900006&lng=en
14. Hirsch M, Duffy JMN, Davis CJ, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: an Int Journ of Obstet and Gynecol* [Internet] 2016 Out [acesso em 12 jul 2019]; 123 (11): 1761-1768. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.14055>
15. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinneli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet] 2011 Marc [acesso em 12 jul 2019]; 37(3): 257–263. Disponível em: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/uo g.8858>