Ivana Maria de Luna Ramos

**Avaliação do CA-125 e do CD-23 solúvel em
pacientes com endometriose pélvica**

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Podgaec

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ramos, Ivana Maria de Luna

Avaliação do CA-125 e do CD-23 solúvel em pacientes com endometriose
pélvica / Ivana Maria de Luna Ramos. -- São Paulo, 2010.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientador: Sérgio Podgaec.

Descritores: 1.Endometriose 2.Marcadores biológicos 3.CA-125 4.CD-23
solúvel 5.Receptores de IgE

USP/FM/DBD-491/10

Ivana Maria de Luna Ramos

Avaliação do CA-125 e do CD-23 solúvel em
pacientes com endometriose pélvica

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Podgaec

São Paulo
2010

Aos meus pais Ivan e Mariluce, meus eternos amigos.

Ao meu companheiro Eduardo, meu amor eterno.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Ricardo Oliveira, mentor desta tese e meu grande incentivador.

Ao Prof Dr. Edmund Chada Baracat, pelo incentivo para que alcançasse meu objetivo.

Ao Prof. Dr. Maurício Simões Abrão, pela paciência e dedicação em me iniciar no caminho.

Ao Dr. Sérgio Podgaec, pela abnegação com que se dedicou ao processo de aprimoramento deste trabalho que se pode chamar de demonstração de amizade.

À Prof^a. MD Mércia Maria Pereira da Costa Albuquerque, anatomopatologista, pela dedicação e esmero com que realizou os exames de minhas pacientes.

À minha equipe cirúrgica nas pessoas de meu assistente, Dr. Manuel de Andrade Lira Filho, de minha anestesista, Dr^a. Patrícia Fernanda Suassuna de Farias, e de minha instrumentadora, Edmilza Feitoza.

Às minhas secretárias na pessoa de Jaqueline Santos da Silva.

Às minhas pacientes, sem as quais esse resultado não teria sido possível.

À Dr^a. Laís Guimarães Vieira, que me ajudou na redação desta tese.

*A diferença entre o homem comum e o sábio é que um vê
o cotidiano como rotina
e o outro nota todas as suas modificações, classifica-as
e termina por descobrir seu valor*

Auden Morden (1817)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Lista de Quadros

Lista de Gráficos

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Símbolos

Resumo

Summary

1..... INTRODUÇÃO	17
2..... OBJETIVOS	42
2.1 Objetivo principal	43
2.2 Objetivo secundário	43
3..... PACIENTES E MÉTODOS.....	44
3.1 Pacientes.....	45
3.2 Dinâmica do estudo	48
3.3 Avaliação laboratorial	55
3.4 Método Estatístico	57
4..... RESULTADOS	59
5..... DISCUSSÃO	81
6..... CONCLUSÕES	93
7..... ANEXOS.....	96
8..... REFERÊNCIAS	115

Lista de Figuras

Figura 1 - Classificação da endometriose proposta pela <i>American Society for Reproductive Medicine</i> (revisada em 1997).....	50
Figura 2 – Endometriose peritoneal	51
Figura 3 – Endometriose ovariana	52
Figura 4 – Endometriose profunda.....	52
Figura 5 – Endometriose com padrão estromal. HE. Aumento de 400 X.....	53
Figura 6 – Endometriose com padrão glandular bem diferenciado. HE. Aumento de 400 X	54
Figura 7 – Endometriose com padrão glandular indiferenciado. HE. Aumento de 400 X.....	54
Figura 8 – Endometriose com padrão glandular misto. HE. Aumento de 400 X	55

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição das queixas clínicas entre as pacientes com e sem endometriose	61
Tabela 2 – Distribuição dos achados ao exame ginecológico das pacientes com e sem endometriose.....	61
Tabela 3 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel para pacientes com e sem endometriose pélvica....	64
Tabela 4 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dor pélvica crônica, para pacientes com e sem endometriose pélvica	66
Tabela 5 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dispareunia de profundidade, para pacientes com e sem endometriose pélvica	67
Tabela 6 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dismenorréia, para pacientes com e sem endometriose pélvica	68
Tabela 7 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de infertilidade, para pacientes com e sem endometriose pélvica	70
Tabela 8 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de sintomas intestinais, para pacientes com e sem endometriose pélvica	72
Tabela 9 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo ausência de queixa de sintomas urinários, para pacientes com e sem endometriose pélvica	73
Tabela 10 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação da endometriose pélvica por localização	75
Tabela 11 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação da endometriose pela ASRM77	
Tabela 12 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação histológica da endometriose pélvica.....	79

Lista de Quadros

Quadro 1 – Marcadores biológicos previamente avaliados na endometriose	25
Quadro 2 – Doenças ginecológicas benignas e malignas associadas ao aumento da concentração do CA125.....	26
Quadro 3 – Distribuição da acurácia da concentração do CA125 sérico para diagnóstico de endometriose segundo pontos de corte	33
Quadro 4 – Doenças associadas ao aumento da concentração do CD-23 solúvel.....	35

Lista de Gráficos

Gráfico 1 – Classificação da endometriose segundo a <i>American Society for Reproductive Medicine</i>	62
Gráfico 2 – Localização e infiltração da endometriose diagnosticada por videolaparoscopia	63
Gráfico 3 – Classificação histopatológica da endometriose	63

Lista de Abreviaturas e Siglas

AA – Auto-antígenos
ASMR – American Society for Reproductive Medicine
EGF – Fator de crescimento epidérmico
EPM – Erro padrão da média
FGF - Fator de crescimento fibroblástico
FSH – Hormônio folículo estimulante
GnRH – Hormônio de liberação de gonadotrofinas
HLA – Antígeno leucocitário humano
HRP – Horsebish Peroxidase
IFN – Interferona
Ig – Imunoglobulina
IL – Interleucina
iNOS – Síntese indutora de óxido nítrico
KIR – Receptores de células NK
MCP – Proteína quimiotática de monócitos
M-CSF – Fator estimulador de colônias de macrófagos
MHC – Complexo maior de histocompatibilidade
MMP – Matriz Metaloproteinase
NK – Natural Killer
OR – Odds Ratio
PAR – Receptores protease ativados
PG – Prostaglandina
ROC – Receiver Operation Characteristic
SCF – Concentração de fator de células tronco
TGF - Fator de crescimento tecidual
TH – Linfócito T Helper
TNF – Fator de necrose tumoral
VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

Lista de Símbolos

± - mais ou menos

≥ - maior ou igual

® - Marca Registrada

°C – grau Celsius

kDa - kilodalton

m - metro

mg – miligrama

mL - mililitro

mUI/mL – mili unidade internacional por mililitro

nm - nanômetro

nmol/kg – nanomol por kilograma

ns – não significativa

rpm – rotações por minuto

s - significativa

U/mL – unidade por mililitro

vs – versus

α – alfa

β – beta

μL – microlitro

Resumo

Ramos IML. *Avaliação do CA-125 e do CD-23 solúvel em pacientes com endometriose pélvica*. [Dissertação] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 127p.

Objetivo: Avaliar as concentrações séricas do CA-125 e do CD-23 solúvel, durante dois períodos do ciclo menstrual (primeiro, segundo ou terceiro dia e o sétimo, oitavo ou nono dia), correlacionando-as a queixas clínicas, local de doença, estadiamento pela *American Society for Reproductive Medicine* e classificação histológica da endometriose pélvica. **Pacientes e Métodos:** No período de junho de 2007 a outubro de 2009, em estudo transversal, 102 mulheres, com queixas de infertilidade, dor pélvica refratária às terapêuticas clínicas, ou desejando laqueadura tubária, foram avaliadas por videolaparoscopia e divididas em um grupo caso, com endometriose (n=44), e outro controle, sem endometriose (n=58). Todas as pacientes foram submetidas a anamnese para investigação dos sintomas associados a endometriose e, antecedendo em até três meses da videolaparoscopia, a duas coletas de sangue venoso periférico para determinação da concentração do CA-125 e do CD-23 solúvel, por enzima-imunoensaio. Foram empregados os testes de Qui quadrado ou exato de Fisher para comparação de variáveis qualitativas. O teste t de *Student*, com análise de variância de Levene para amostras independentes, foi usado para diferença das médias de idade, intensidade dolorosa aferida pela escala visual analógica e concentrações dos marcadores, admitindo-se nível de significância igual a 0,05, para todos os testes. **Resultados:** Observamos que as concentrações médias do CA-125 foram significativamente maiores no grupo caso do que no grupo controle, em ambas as coletas na presença de dismenorréia severa e na ausência de infertilidade e de queixas urinárias cíclicas, mas apenas na segunda coleta naquelas com queixa de dor pélvica crônica e dispareunia de profundidade, permitindo diferenciação quando da presença de endometriose ovariana, grau III ou IV e padrões histológicos estromal ou glandular bem diferenciado. O CD-23 solúvel apresentou concentrações médias menores em pacientes com endometriose quando comparadas a mulheres sem a doença, porém sem atingir significância estatística, bem como essas concentrações foram menores na segunda coleta em pacientes sem endometriose com queixa de alterações intestinais cíclicas. **Conclusões:** Maiores concentrações do CA-125 em pacientes com endometriose reforçaram a afirmação de que esse marcador pode ser útil no diagnóstico e no manejo dessa doença. No entanto não se identificaram diferenças significantes na concentração desse marcador, em ambas as fases do ciclo menstrual, entre pacientes com endometriose em estágio inicial ou avançado, assim como entre aquelas com lesões histologicamente classificadas como diferenciadas ou indiferenciadas. O presente estudo trouxe uma análise diferenciada das concentrações médias do CD-23 solúvel e de suas associações com sintomas e local de doença.

Descritores: Endometriose. Marcadores biológicos. CA-125. CD-23 solúvel. Receptores de IgE

Summary

Ramos IML. *Evaluation of CA-125 and soluble CD-23 in patients with pelvic endometriosis*. [Dissertation] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010. 127p.

Objective: To evaluate serum concentrations of CA-125 and soluble CD-23, during two periods of the menstrual cycle (first, second or third day and the seventh, eighth or ninth day), correlating them to clinical complaints, site of disease, staging by the American Society for Reproductive Medicine and histological classification of pelvic endometriosis. **Patients and Methods:** From June 2007 to October 2009, within a cross-sectional study, 102 women with complaints of infertility, pelvic pain refractory to clinical therapies, or desiring for tubal ligation, were evaluated by videolaparoscopy and were divided into a case group, with endometriosis (n = 44), and a control group without endometriosis (n = 58). All patients underwent anamnesis for investigation of symptoms associated with endometriosis and, prior to three months to videolaparoscopy, they were submitted to two peripheral venous blood samples to measure CA-125 and soluble CD-23 concentrations by enzyme-linked immunosorbent assay. We utilized Chi square or Fisher exact test to compare qualitative variables. The t Student test, with Levene's variance analysis for independent samples, was used for mean difference in age, pain intensity measured by visual analogue scale and concentrations of markers, assuming a significance level of 0.05, for all tests. **Results:** We observed that average concentrations of CA-125 were significantly higher in case group than in control group in both samples, in the presence of severe dysmenorrhea and absence of infertility and cyclical urinary complaints, but only in the second collection, for women with chronic pelvic pain and deep dyspareunia, enabling differentiation in the presence of ovarian endometriosis grade III or IV and stromal or glandular well differentiated histological patterns. The soluble CD-23 showed lower average concentrations in patients with endometriosis compared to women without this disease, without statistical significance, and these concentrations were lower in the second collection for patients without endometriosis with complains of cyclical intestinal disorders. **Conclusions:** Higher concentrations of CA-125 in patients with endometriosis have reinforced the statement that this marker may be useful in the diagnosis and management of this disease. However we did not identify significant differences in concentration of this marker, in both phases of the menstrual cycle, between patients with endometriosis in early or advanced stage, and between those with lesions histologically classified as differentiated or undifferentiated. This study brought a differentiated analysis of the average concentrations of soluble CD-23, and of their associations with symptoms and site of disease.

Descriptors: Endometriosis. Biological markers. CA-125. Soluble CD-23. IgE receptors

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória estrogênio dependente, definida como a presença de depósitos ectópicos de glândula e/ou estroma endometrial fora da cavidade uterina (Othman *et al.*, 2008; Bulun, 2009).

Acredita-se que se manifeste sob três formas. A endometriose peritoneal caracteriza-se pela presença de implantes endometriais na superfície do peritônio pélvico e dos ovários. Os endometriomas consistem em cistos ovarianos formados por tecido endometrial (Brosens, 2004). A endometriose profunda é a presença de tecido endometrial que se estende por mais de 5 mm da superfície peritoneal nas estruturas adjacentes, as regiões retro-cervical e para-cervical, o septo reto-vaginal, o reto-sigmóide, ureteres e bexiga, e se associa a fibrose e hiperplasia muscular (Cornillie *et al.*, 1990; Koninckx e Martin, 1992).

A prevalência da endometriose ainda é desconhecida devido a diferenças metodológicas dos estudos relativas a: tamanho amostral, faixa etária das pacientes, presença de infertilidade, características e motivo da investigação da endometriose (Ozkan *et al.*, 2008). Em média, essa doença afeta 5% a 10% das mulheres em idade fértil e 68% das pacientes inférteis (Tariverdian *et al.*, 2007). Nos Estados Unidos, em 2002, o tratamento cirúrgico onerava o sistema de saúde em 800,6 milhões de dólares, correspondendo a 72,8% dos custos diretos, aos quais se adicionavam 14,7 milhões de dólares de custos indiretos, devidos ao afastamento das atividades laborais (Gao *et al.*, 2006).

Na maior parte dos casos, a endometriose se manifesta clinicamente na idade fértil, quando as lesões são estimuladas pelos esteróides sexuais. Caracteriza-se por sintomas como: dismenorréia e dor pélvica crônica, possivelmente derivadas da estimulação das terminações nervosas da pélvis pelo processo inflamatório, presente em 70% das pacientes, com intensidade que pode ser incapacitante (Barnhart *et al.*, 2002); dispareunia de profundidade, relatada por 44% das pacientes (Kuohung *et al.*, 2002); e infertilidade, relacionada a diversas causas como comprometimento da função das trompas de Falópio, redução da receptividade endometrial e falha do desenvolvimento do oócito e do embrião (Montgomery *et al.*, 2008).

Podem também estar presentes sintomas intestinais, como disquésia (dor à defecação) e sangramento nas fezes, e sintomas urinários, como disúria e hematúria, que ocorrem durante o período menstrual (Kuohung *et al.*, 2002).

A endometriose continua sendo um desafio diagnóstico e terapêutico, embora os dados clínicos ofereçam indicativos para a suspeita da doença (Randall *et al.*, 2007). Estudo do *European Endometriosis Alliance*, em 2006, envolvendo 7025 mulheres com endometriose, demonstrou que 65% delas tiveram, como primeiro diagnóstico, outra doença; 46% consultaram cinco médicos ou mais antes de serem corretamente diagnosticadas e a maioria vivenciou um retardo médio de oito anos entre o início dos sintomas e o diagnóstico de endometriose (Ballard *et al.*, 2006).

No Brasil, um estudo realizado na Universidade de Campinas, envolvendo 200 mulheres com endometriose, indicou que o tempo mediano para diagnóstico firmado cirurgicamente igualou-se a sete anos, variando com a idade da paciente ao início dos sintomas. Assim, para aquelas com manifestações clínicas de endometriose até os 19 anos de idade, houve demora de 8 a 17,2 anos, enquanto que, para as mulheres com queixa após os 30 anos de idade, o diagnóstico foi firmado após dois a seis anos (Arruda *et al.*, 2003).

Panel e Renouvel (2007), em revisão sistemática sobre avaliação clínica e biológica de pacientes com endometriose, alertam que uma anamnese bem elaborada pode permitir a classificação do tipo de endometriose por localização, pelo fato de as queixas sinalizarem as estruturas comprometidas. Apesar disso, as pacientes inférteis podem apresentar queixas não relacionadas diretamente à endometriose, que podem ser fruto da ansiedade que a própria infertilidade desencadeia, roubando-lhes a qualidade de vida e dificultando o diagnóstico (Chêne *et al.*, 2008).

Ao exame especular podem estar presentes lesões na parte posterior do fundo de saco vaginal, em 5% a 17% das pacientes (Panel e Renouvel, 2007). Ao toque vaginal, o principal sinal é a existência de lesões nodulares ou espessamentos, situados nos ligamentos útero-sacros e na parte posterior do fundo de saco de Douglas (Panel e Renouvel, 2007).

Um dos principais desafios no diagnóstico da endometriose é a determinação da localização das lesões, que permitirá o planejamento da

melhor estratégia cirúrgica (Abrão *et al.*, 2007), do que deriva a importância dos exames complementares por imagem, incluindo imagem por ressonância magnética e ultrassonografia, especialmente nos casos de endometriose profunda (Chamié *et al.*, 2009; Gonçalves *et al.*, 2010).

A imagem por ressonância magnética é bom método de detecção da endometriose infiltrativa em fundo de saco de Douglas e nos ligamentos útero sacros, mas perde em sensibilidade na detecção do envolvimento retal (Kafali *et al.*, 2004). Estudo comparando a sensibilidade e a especificidade do exame clínico, da ultrassonografia transvaginal e da imagem por ressonância magnética para detecção de endometriose retrocervical e de retossigmóide, identificou que o exame ultrassonográfico se mostrava mais acurado para firmar esses diagnósticos. Para endometriose retrocervical, as acurácias se igualaram a 63%, 99% e 90% respectivamente no toque vaginal, na ultrassonografia e na imagem por ressonância magnética, passando a 55%, 97% e 71%, para a endometriose retossigmoidea (Abrão *et al.*, 2007).

Estudo mais recente demonstrou que a acurácia da imagem por ressonância magnética é comparável à da laparoscopia e dos achados histopatológicos, especialmente na endometriose retrocervical (sensibilidade de 89,4% e especificidade de 92,3%) e retossigmóide (sensibilidade de 86% e especificidade de 92,9%). Nas endometrioses em bexiga e ureteres, a especificidade iguala-se a 100%, mas a sensibilidade é mais baixa (Chamié *et al.*, 2009). A adição do preparo intestinal prévio ao ultra-som transvaginal aumentou ainda mais a acurácia desse exame. Estudo prospectivo,

envolvendo 194 pacientes com endometriose profunda, demonstrou que nessas condições é um exame adequado para avaliação da presença de nódulos retossigmóides e da infiltração das camadas submucosa e mucosa porque apresenta sensibilidade maior que 81% e especificidade maior que 94% (Gonçalves *et al.*, 2010).

Atualmente, a laparoscopia integra o arsenal diagnóstico e constitui o padrão-ouro para isto (Guo e Wang, 2006; Randall *et al.*, 2007; Maytham *et al.*, 2009; Minelli *et al.*, 2009). O diagnóstico laparoscópico baseado apenas na visualização das lesões peritoneais ou ovarianas tem baixo valor preditivo positivo quando comparado com o exame histológico e pode levar com frequência a conclusões imprecisas (Winkel, 2003); especialmente nos casos com envolvimento retal (Kafali *et al.*, 2004). Por outro lado, questionam-se as vantagens de instituir tratamento para os casos de endometriose em estágio inicial (Vercellini *et al.*, 2009). Por esse motivo, diversos estudos têm sido desenvolvidos com o objetivo de possibilitar o diagnóstico mais seguro e menos invasivo, incluindo o uso de biomarcadores (Abrão *et al.*, 1997; Abrão *et al.*, 1999; Matalliotakis *et al.*, 2000; Kafali *et al.*, 2004; O'Callaghan, 2006; Othman *et al.*, 2008).

As pesquisas sobre a participação de alterações no sistema imunológico no desenvolvimento da endometriose (Berkkanoglu e Arici, 2003; Podgaec e Abrão, 2005) permitiram a descoberta de diversas substâncias que poderiam ser marcadores biológicos, quando considerados isolada ou associadamente (Bedaiwy e Falcone, 2004).

Localmente, parece haver uma reação inflamatória na cavidade peritoneal de pacientes com endometriose, na qual células imunes ativadas e dos implantes endometriais produzem altas concentrações de citocinas, fatores de crescimento e substâncias angiogênicas (Harada *et al.*, 2001). Essas citocinas atraem e recrutam mais células do sistema imune, promovem implantação e crescimento das células endometriais ectópicas pela indução de proliferação e angiogênese (Steff *et al.*, 2004; Bourlev *et al.*, 2006), contribuindo para sua adesão na superfície peritoneal e auxiliando a invasão do mesotélio (Berkkanoglu e Arici, 2003).

Nesse processo, estão envolvidos fatores de crescimento, citocinas, hormônios, enzimas proteolíticas, auto-anticorpos, glicoproteínas e moléculas solúveis de adesão, os quais têm sido investigados como possíveis marcadores para diagnóstico e prognóstico da endometriose (Abrão *et al.*, 1997; Abrão *et al.*, 1999; O'Callaghan, 2006; Othman *et al.*, 2008). Além deles, tem-se estudado a possibilidade de a dioxina e seus derivados polialogenados interferirem na progressão da endometriose pela supressão da progesterona, e consequente expressão das moléculas de adesão (Eskenazi *et al.*, 2002).

Essa diversidade de substâncias pesquisadas na busca do melhor biomarcador se explica devido às características da endometriose, dentre as quais estão a heterogeneidade de suas apresentações clínicas (Bedaiwy e Falcone, 2004) e a alta complexidade de fatores atuantes na migração, fixação, angiogênese e reprodução celular do endométrio ectópico (Steff *et al.*, 2004), que dificultam a identificação do marcador ideal.

Além disso, grande parte desses marcadores está alterada em processos inflamatórios, enfermidades pélvicas ou mesmo em condições fisiológicas normais, constituindo-se em fatores de confusão para a determinação do biomarcador para endometriose (Tsao *et al.*, 2007). Para propósitos clínicos, o teste diagnóstico deve ter alta sensibilidade, em condições ideais igual a 100%, mesmo que a especificidade seja de 50%, porém, na endometriose um teste com essas características ainda não foi identificado (Simsa *et al.*, 2007).

No Quadro 1, observam-se alguns dos marcadores previamente avaliados para diagnóstico e seguimento da endometriose, presentes em soro, fluído peritoneal, tecido endometrial ectópico, urina ou células sanguíneas.

Quadro 1 – Marcadores biológicos previamente avaliados na endometriose

Categorias de marcadores biológicos	Marcadores biológicos
Glicoproteínas	CA-125 CA-19.9 CA-72 CA-15-3 CD-23 solúvel Folistatina Transferrina β 2-microglobulina
Fatores de crescimento	Glicodelina-A Fatores de crescimento de hepatócitos (HGF) Fator de crescimento de fibroblastos (FGF-2) Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) Haptoglobina Metaloproteinases Inibidores de metaloproteinases
Moléculas de adesão solúveis	Formas solúveis da molécula de adesão 1 (sICAM-1) Antígenos leucocitários humanos da classe I ou II (sHLA-I, sHLA-II) E-caderina solúvel Integrina α E-selectina Osteopontina
Citocinas	Interleucinas 2,4,6,8,10,12,13,15,16,18 Proteína quimioatrativa de monócitos (MCP-1) Interferon γ Fator de necrose tumoral α Receptor-1 do fator de necrose tumoral Angiogenina Fator de crescimento insulina-like
Auto-anticorpos	Anti-endometriais Anti-marcadores de stress oxidativo (proteínas de choque térmico, tioredoxina, albumina modificadora de isquemia) Anti-laminina 1 Anti-transferrina Anti-LDL (<i>low density lipoprotein</i>) Anti-cardiolipina
Enzimas proteolíticas	Metaloproteinases de matriz (MMP) (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9) Inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMP) (TIMP-1 e TIMP-2) Amilóide A Urocortina
Hormônios	Hormônio luteinizante Progesterona Leptina Prolactina Adiponectina Hormônio tireo-estimulante

FONTE: Adaptado de Abrão *et al.* (1997, 1999), Gagné *et al.* (2003); Bedaiwy e Falcone (2004); Potlog-Nahari *et al.* (2004); Yang *et al.* (2004); Steff *et al.* (2004); Bourlev *et al.* (2006); Tsao *et al.* (2007); Florio *et al.* (2009); Lambrinoudaki *et al.* (2009); Amálinei *et al.* (2010), Hsu *et al.* (2010), May *et al.* (2010)

Dentre todos os marcadores, priorizaremos dois, para atender ao objetivo desta pesquisa: o CA-125, por se constituir no biomarcador mais estudado para o diagnóstico da endometriose, e o CD-23, porque as alterações de sua concentração parecem refletir a competência imunológica e a função dos macrófagos, células envolvidas no desenvolvimento e na manutenção da endometriose.

CA-125

O CA-125 sérico, uma glicoproteína antigênica de 200 kDa presente em diversos tecidos normais incluindo epitélio da endocérvice, endométrio, trompa de Falópio, peritônio pélvico, tecidos placentários e endotélio, é o biomarcador mais estudado (Colacurci *et al.*, 1996; Gagné *et al.*, 2003).

O aumento de sua concentração está associado a diversas doenças ginecológicas, incluindo a endometriose (Quadro 2).

Quadro 2 – Doenças ginecológicas benignas e malignas associadas ao aumento da concentração do CA125

Doenças benignas	Doenças malignas
Endometriose	Adenocarcinoma seroso ovariano
Adenomiose	Adenocarcinoma mucinoso ovariano
Leiomioma uterino	Adenocarcinoma indiferenciado
Pólipos cervicais	Adenocarcinoma endométrioide
Doença inflamatória pélvica	Carcinoma papilar de ovário
Gravidez ectópica	Disgerminoma
Cistos ovarianos	Carcinoma de células claras
Teratomas benignos císticos	Carcinoma cervical
Tecoma	Carcinoma endometrial
Adenomas	Carcinoma tubário

FONTE: Adaptado de Bedaiwy e Falcone (2004); Ghaemmaghami *et al.* (2007); Ataseven *et al.* (2009)

Antes de 1986, o uso clínico do CA-125 estava restrito ao diagnóstico e ao prognóstico de câncer avançado de endométrio e ovário (Pittaway e Fayez, 1986; Koninckx *et al.*, 1992). As pesquisas subsequêntes mostraram que as concentrações séricas do CA-125 em mulheres eram variáveis durante o ciclo menstrual, com um pico durante a menstruação, mas também se alteravam em outras enfermidades incluindo a endometriose. Iniciaram-se as pesquisas para determinação de CA-125 em líquido peritoneal e soro de mulheres com endometriose (Pittaway e Fayez, 1986; Eisermann e Collins, 1989; Koninckx *et al.*, 1992), empregando como ponto de corte o valor de 35 U/mL, o qual possibilita maior sensibilidade e maior especificidade para o teste biológico, assim como para diagnóstico de recorrência da endometriose e avaliação do sucesso do tratamento (Pittaway *et al.*, 1995).

No entanto o emprego do CA-125 para diagnóstico de endometriose requer alguns cuidados. Concentrações muito altas têm sido relatadas em mulheres com endometriose, abscesso tubo-ovariano e tuberculose multivisceral, o que exige um diagnóstico diferencial bem elaborado, especialmente em países em desenvolvimento, com alta prevalência de tuberculose (Barbati *et al.*, 1994).

Também deve ser considerado que as concentrações podem se alterar com o estágio da endometriose. Pacientes com estágios avançados da doença podem ter níveis semelhantes ao de mulheres com câncer de ovário (Mol *et al.*, 1998), porém esses autores alertam que é fundamental considerar a história clínica das pacientes, assim como os

resultados dos exames físicos, o que poderia aumentar a acurácia do teste. Por outro lado, a presença de lesões endometrióticas em peritônio de pacientes férteis reforça a hipótese de que achados acidentais de endometriose mínima e leve podem não ter significância clínica e que é provável que a progressão da doença ocorra como resultado de alterações genéticas e imunológicas (Barbosa *et al.*, 2009).

Durante a menstruação, pode haver aumento da concentração de CA-125, possivelmente devido ao refluxo endometrial para a cavidade abdominal, constatação que valida a recomendação de realizar a determinação do CA-125 nesse período (Pittaway e Fayez, 1987; Abrão *et al.*, 1997). O aumento da concentração do CA-125 no período menstrual pode também ser explicado pela inflamação que ocorre em volta do foco ectópico endometrial (Abrão *et al.*, 1997).

Kafali *et al.* (2004) realizaram um estudo prospectivo envolvendo 28 pacientes submetidas a laparoscopia diagnóstica para investigação de causas de infertilidade, com o objetivo de determinar as variações da concentração do CA-125 durante o ciclo menstrual, comparadas a um grupo normal. As avaliações foram realizadas em dois momentos: entre o segundo e quarto dia ciclo menstrual e entre o décimo e o décimo quinto dia do ciclo. Os autores concluíram que as diferenças de concentração do CA-125 são um importante recurso para diagnóstico de endometriose, porque os níveis do marcador são muito maiores durante a menstruação nas pacientes com endometriose, do que no grupo controle. Empregando um ponto de corte de 83% para a variação entre as duas

dosagens, os autores conseguiram sensibilidade de 93% e especificidade de 92%.

Colacurci *et al.* (1996) comparando 26 mulheres inférteis com endometriose diagnosticada por laparoscopia a 14 pacientes com pelve normal tomadas como grupo controle, comprovaram que no fluido peritoneal as concentrações de CA-125 eram maiores do que as do soro e significativamente mais altas do que as do grupo controle, tanto em mulheres com endometriose nos estádios I e II como nos estádios III e IV. Recomendaram que a dosagem devesse ser feita em fluido peritoneal para permitir o diagnóstico da endometriose em estádios precoces e alertaram para necessidade da determinação do ponto de corte para diagnóstico.

No entanto é importante ressaltar a possibilidade de baixas concentrações desse marcador na endometriose associada a adenomiose ou leiomioma uterino (Kitawaki *et al.*, 2005). Na endometriose superficial, há maior aumento desse marcador no fluido peritoneal do que no soro, enquanto que, na doença profunda, os níveis séricos se tornam maiores (Koninckx e Martin, 1992).

As altas concentrações de CA-125 na corrente sanguínea na presença de endometriose de ovário ou endometriose com infiltração profunda sugerem que o antígeno pode passar das células endometriais para vasos sanguíneos e linfáticos pela via peritoneal. Esse processo pode ter início pela menstruação retrógrada que desencadeia as alterações inflamatórias locais e libera CA-125 celômico. Pode também ocorrer refluxo tubário para a cavidade abdominal resultando na absorção pelos vasos

linfáticos peritoneais. No entanto estas são hipóteses para explicar a liberação do CA-125 na circulação já que seu aumento está relacionado a outros processos como o período pós-menopausa e o câncer de ovário (Bon *et al.*, 1999).

Apesar de o CA-125 detectar endometriose com alta especificidade, a baixa sensibilidade reduz o valor preditivo positivo. Adicionalmente, admite-se hoje que as alterações do CA-125 isoladamente não são adequadas para diagnóstico de pacientes com endometriose em estádios I e II, apesar deste biomarcador poder auxiliar no monitoramento da recorrência da doença após tratamento (Gagné *et al.*, 2003). Essa constatação fez com que as pesquisas investigassem o emprego do CA-125 em associação com outros marcadores na tentativa de melhorar sua acurácia (Abrão *et al.*, 1997; Abrão *et al.*, 1999; Harada *et al.*, 2002; Kurdoglu *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2009).

A utilização de vários marcadores permite uma taxa mais alta de coincidência quando comparada ao marcador simples, por duas razões: a ocorrência e desenvolvimento de qualquer doença podem ser causados por diversas proteínas e não apenas por uma. Assim, pela comparação de padrões protéicos de pacientes e pessoas normais, é possível identificar uma única combinação de biomarcadores, reduzindo o risco de usar um único marcador para uma doença. Em segundo lugar uma doença pode ter diferentes apresentações e o único marcador poderá não ser capaz de identificar todos os pacientes (Zhang *et al.*, 2009).

Abrão *et al.* (1997) associaram a dosagem do CA-125 à de proteína C reativa, proteína amilóide A e anticorpos anticardiolipina durante a fase menstrual e no meio da fase folicular e concluíram que o CA-125 era o marcador que apresentava concentrações mais altas em pacientes com endometriose avançada, avaliado durante a fase menstrual.

Outra associação é do CA-125 com CA-19-9, uma glicoproteína cuja concentração está aumentada em pacientes com tumores ovarianos malignos ou benignos, assim como de acordo com a evolução do estágio clínico da endometriose (Abrão *et al.*, 1999; Harada *et al.*, 2002), mas os resultados da associação são discrepantes. Kurdoglu *et al.* (2009) demonstraram alta sensibilidade (86%) e baixa especificidade (61%) para detecção de endometriose, permitindo o diagnóstico apenas das formas severas. Harada *et al.* (2002) relataram sensibilidade igual a 49% para o CA-125 e 34%, para o CA-19-9, com especificidade de 100% para ambos os marcadores. Xavier *et al.* (2005) informaram sensibilidade de 72%, empregando ponto de corte de 22,6 UI/mL, e de 48%, para o ponto de corte de 35 UI/mL para o CA-125, com especificidade de 92,3% em ambos os casos, enquanto que, para o CA-19-9, esses valores foram 80% e 8% para sensibilidade, assim como 53,9% no primeiro ponto de corte, aumentando para 100%, no segundo ponto. Para explicar essa discrepância, Kurdoglu *et al.* (2009) excluíram pacientes com mioma uterino, adenomiose ou doença inflamatória pélvica, pois essas doenças podem promover aumento dos níveis de ambos os marcadores.

Na tentativa de melhorar a acurácia da associação dos marcadores CA-125 e CA-19-9, Somigliana *et al.* (2004) acrescentaram a eles a dosagem de Interleucina-6 que anteriormente tinha sido comprovada como bom marcador por mediar reação de fase aguda, inflamação, angiogênese, foliculogênese e formação da decídua (Tsudo *et al.*, 2000). Abrão *et al.* (1999) associaram aos marcadores CA-125 e CA-19-9, as dosagens de antígeno carcinoembrionário, alfa-fetoproteína, CA-15-3 e beta-2-microglobulina. No entanto Abrão *et al.* (1999) e Somigliana *et al.* (2004) concluíram que essa associação não adicionava informação significativa quando comparada à concentração do CA-125 isolado.

Com o aprimoramento do método de dosagem do CA-125, outras comprovações foram possíveis. Amaral *et al.*, em 2006, identificaram que as concentrações séricas e em fluido peritoneal do CA-125 aumentavam com a severidade da endometriose. Comprovaram também que havia uma correlação positiva entre as concentrações séricas e no fluido peritoneal, o que permitia supor que a monitorização da concentração sérica do CA-125 podia permitir a avaliação da doença na cavidade abdominal.

Com base nesse comportamento próprio da endometriose, Barbosa *et al.* (2009) partiram da premissa de que o CA-125, sendo uma glicoproteína, poderia ser antigênica. Empregaram anticorpos monoclonais OC-125, sintetizados por ratas imunizadas com células de cistoadenocarcinoma, porque tais anticorpos reagem com células epiteliais de câncer ovariano, doença na qual o CA-125 também se mostra alterado, mas não o fazem com células epiteliais normais ou de outros tumores.

Comprovaram que em 52,38% das pacientes com doença leve e sintomáticas e 81,25% daquelas com doença moderada e grave, também sintomáticas, o OC-125 estava presente no tecido endometrial ectópico, indicando ativação da doença. A positividade do OC-125, exclusivamente em pacientes sintomáticas, permitiu aventar a hipótese de que a imunorreatividade nas lesões endometrióticas provavelmente reflete a atividade proliferativa das células epiteliais e, conseqüentemente a progressão da doença (Barbosa *et al.*, 2010).

Mesmo após o aumento da acurácia das determinações de CA-125 para diagnóstico de endometriose, persiste a controvérsia importante relativa ao ponto de corte ideal, como demonstrado no Quadro 3.

Quadro 3 – Distribuição da acurácia da concentração do CA125 sérico para diagnóstico de endometriose segundo pontos de corte

Autor	Ponto de corte	Sensibilidade	Especificidade	Valor preditivo positivo	Valor preditivo negativo
Xavier <i>et al.</i> (2005)	22,6 UI/mL	72,0	92,3	94,7	63,2
	35,0 UI/mL	48,0	92,3	92,3	48,0
Kitawaki <i>et al.</i> (2005)	20 UI/mL	72,7	84,2	80,0	78,0
	30 UI/mL	44,3	97,0	92,9	66,7
Rosa e Silva <i>et al.</i> (2006)	10 UI/mL	64,2	81,1	91,3	45,3
	20 UI/mL	30,4	98,0	97,8	33,5
Martinez <i>et al.</i> (2009)	35 UI/mL (associado a IL-6)	47,2	97,5	89,0	81,1

É importante ressaltar que os pontos de corte para diagnóstico com CA-125, empregados para diferenciar doenças malignas e benignas, podem não ser os mais adequados para detectar a endometriose, possivelmente pelo comportamento particular que a doença apresenta (Xavier *et al.*, 2005).

CD-23 solúvel

Outro biomarcador de interesse do presente estudo é o CD-23 solúvel, uma proteína que se expressa na superfície da membrana celular (Kijimoto-Ochiai, 2002; Getahun *et al.*, 2005), comumente identificada como receptor de baixa afinidade para IgE em células B, eosinófilos, monócitos, células dendríticas, epiteliais, células de Langerhans e plaquetas (Hassa *et al.*, 2009; Rambert *et al.*, 2009). O interesse no CD-23 iniciou-se pela possibilidade de o CD-23 solúvel ser empregado no auxílio diagnóstico de várias doenças, conforme demonstrado no Quadro 4, e por ser alvo terapêutico para algumas afecções inflamatórias, do que resultou o desenvolvimento de anticorpo monoclonal no tratamento da leucemia linfóide crônica (Rambert *et al.*, 2009; Rosenwasser e Meng, 2005).

Quadro 4 – Doenças associadas ao aumento da concentração do CD-23 solúvel

Autor(es)	Resultado de estudos com dosagem de CD-23 solúvel
Bossolasco <i>et al.</i> (2001)	Aumento da concentração de CD-23 solúvel em fluido cefalorraquiano de pacientes com linfoma não-Hodgkin cerebral relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida, linfomas cerebrais primários, neurotoxoplasmose e demência
Nacher <i>et al.</i> (2002)	A estimulação aguda do CD-23 solúvel atua no desencadeamento da malária cerebral devido ao aumento das concentrações dos intermediários nitrogênio-altamente-reativos
Thornton <i>et al.</i> (2002)	Aumento da concentração de CD-23 solúvel em cordão umbilical com a idade gestacional, igualando-se à concentração do adulto nos neonatos a termo
Wagner e Cwynarski (2004)	Aumento relacionado ao diagnóstico de leucemia linfocítica crônica de células B
Chang <i>et al.</i> (2005)	Aumento relacionado ao herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi, podendo ser marcador de diagnóstico e de prognóstico
Li <i>et al.</i> (2006)	Aumento relacionado à fisiopatologia do trato gastrointestinal na alergia alimentar
Fu <i>et al.</i> (2008)	CD-23 solúvel, associado à dosagem de IgE, serve como marcador para diagnóstico e prognóstico de adenocarcinoma pancreático
Shin <i>et al.</i> (2009a)	Correlação entre o aumento do CD-23 solúvel e as concentrações da metaloproteína-2 para explicar a relação entre rinossinusite crônica e inflamação adenóide em crianças
Shin <i>et al.</i> (2009b)	Aumento da concentração de CD-23 solúvel em crianças atópicas com enterotoxinas estafilocócicas em tecido adenóide, comparadas a pacientes sem essas enterotoxinas
Rambert <i>et al.</i> (2009)	O aumento de CD-23 solúvel em líquido sinovial é um marcador da ativação da resposta inflamatória e da destruição óssea na artrite
Yamada <i>et al.</i> (2009)	Emprego do CD-23 como marcador histopatológico para diagnóstico de sarcoma de células dendríticas foliculares de intestino delgado
Mwinzi <i>et al.</i> (2009)	Aumento do CD-23 solúvel na esquistossomose e correlação positiva com o desenvolvimento de resistência à reinfestação
Martinez <i>et al.</i> (2009)	Em pacientes com evolução lenta de doença relacionada à infecção por HIV, o desenvolvimento de autoanticorpos anticardiolipina correlaciona-se com o aumento da ativação de células B, avaliada pela concentração do CD-23 solúvel, independente do estágio da doença e da deficiência de células CD4+
Matsuno <i>et al.</i> (2010)	A concentração de CD-23 solúvel se correlaciona com a concentração de desintegrina da metaloproteinase-8 na pneumonia eosinofílica induzida por droga, no soro

O CD-23 tem uma função crítica durante a resposta imune que inclui atuação na síntese de IgE, diferenciação de células T e B e secreção de mediadores inflamatórios (Hjelm *et al.*, 2006). Ele se distingue estruturalmente da maioria dos receptores de imunoglobulinas porque pertence à superfamília lectina-cálcio-dependente. A forma CD-23 solúvel contém o trímero de lectina e a forma CD-23 insolúvel apresenta o monômero de lectina. O CD-23 solúvel se diferencia em duas isoformas, segundo a constituição da porção terminal da haste helicoidal. A isoforma CD-23a solúvel se expressa por células B ativadas por antígenos, antes de sua diferenciação em células plasmáticas secretoras de anticorpos, enquanto que a expressão da isoforma CD-23b solúvel é induzida pelas interleucinas 4 e 13 em células B e em diversas células inflamatórias, incluindo as epiteliais. Enquanto o CD-23a nas células B parece mediar a endocitose, o CD-23b media a fagocitose (Gould e Sutton, 2008).

A atuação do CD-23 na apresentação de antígenos inclui a ligação dos complexos antígenos específicos-IgE, a internalização desses complexos, o transporte para os compartimentos do sistema endossomal contendo enzimas proteolíticas, a interação com antígenos classe II do complexo maior de histocompatibilidade e a interação com o CD-21 nos pontos de contato da superfície das células B, células dendríticas foliculares, linfócitos T ativados e basófilos (Karagiannis *et al.*, 2001).

Em 1990, foi comprovado *in vitro* que complexos antígeno-IgE, ligados a receptores de IgE de baixa afinidade (CD-23) na superfície de células B podiam ser internalizados e apresentados eficientemente às

células T *helper* (Pirron *et al.*, 1990). Essas observações levantaram a hipótese de que a função fisiológica da IgE *in vivo* poderia ser a captura de antígenos, com consequente ativação da células T *helper*. Posteriormente, comprovou-se que a ativação das células T exigia a expressão do CD-23 nas células B, capazes de apresentar o complexo antígeno-IgE a células T específicas, levando à síntese de anticorpos (Hjelm *et al.*, 2006).

A influência direta do CD-23 na ativação e diferenciação das células B pode ocorrer por ligação do CD-23 de membrana, do CD-23 solúvel e da ligação CD-23 a CD-23. O CD-23 solúvel pode agir como um fator de crescimento autócrino das células B, assim como atua como fator de diferenciação em sinergia com a interleucina-1 (Mossalayi *et al.*, 1990). Também influencia efetivamente as células T e a diferenciação das células para linhagem Th2, por meio da regulação da IgE (Rosenwasser e Meng, 2005).

O CD-23 solúvel liberado das células B, sob estímulo da resposta imune, pode inicialmente regular a síntese de IgE, favorecendo a ligação da IgE de membrana ao CD-21. À medida que a concentração de IgE atinge níveis nos quais a ligação do CD-23 de membrana se torna importante, a síntese de IgE pode ser encerrada, evitando o acúmulo de IgE. (Hibbert *et al.*, 2005). A regulação da síntese de IgE pelo CD-23 está bem documentada, porém outros anticorpos podem participar dessa modulação. Foi descrito aumento da produção de citocinas, como a IL-4, seguido por quebra do CD-23 de membrana, atuando como moléculas-chave na potencialização da síntese espontânea de IgE. (Paul-Eugene *et al.*, 1992).

Antes da diferenciação das células B em células plasmáticas secretoras de IgE, o CD-23 pode regular a síntese de IgE ao ser lisado por enzimas de membrana. Considerando que o CD-23 ligado a imunoglobulinas de superfície induz a apoptose de células B, os complexos antígenos IgE são capazes de regular a população de células B produtoras de IgE específico (Hibbert *et al.*, 2005).

Odukoya *et al.* (1995), partindo do raciocínio de que a endometriose é um processo inflamatório, testaram a concentração sérica de CD-23 em pacientes com a doença, demonstrando ser maior que em mulheres sem endometriose. Em 1996, os mesmos autores dosaram CD-23 em fluido peritoneal de mulheres com endometriose, encontrando uma diferença significativa entre casos e controles, para todos os graus da doença. Concluíram que a doença ativa células B, as quais irão liberar uma concentração maior da fração solúvel de CD-23. No entanto, não encontrando correlação entre a concentração de CD-23 solúvel, a fase do ciclo menstrual e a severidade da endometriose, sugeriram que o fato poderia advir da inadequação da classificação de severidade da *American Fertility Society*, voltada mais para o diagnóstico de infertilidade do que da dor pélvica ou ainda pela existência de outros fatores autócrinos ou parácrinos moduladores da expressão do CD-23 solúvel no fluido peritoneal (Odukoya *et al.*, 1996a).

Para confirmar essa hipótese, Matalliotakis *et al.* (2000) determinaram o nível de CD-23 sérico solúvel de 20 mulheres com endometriose. Dividiram-nas em dois grupos: o grupo intervenção foi

submetido a tratamento com 200 mg de danazol, três vezes ao dia, durante seis meses, e o grupo controle, em tratamento com leuprolide 3,75 mg, a cada 28 dias, por seis meses. Foi identificada uma redução maior na concentração de CD-23 do grupo de intervenção, tratado com danazol, do que no grupo tratado com leuprolide, levantando a hipótese de que o danazol suprimiria as respostas imunológicas humorais e mediadas por células, assim como poderia alterar a função de macrófagos.

Em 2001, Matalliotakis *et al.* repetiram o desenho de estudo de 2000 e comprovaram que, durante o tratamento com danazol, havia aumento significativo do antígeno solúvel leucocitário classes I e II (HLA-I e HLA-II), possivelmente pela liberação dos estoques intracelulares desses antígenos, o que não acontecia com o grupo tratado com leuprolide. Concluíram que os mecanismos de ação dessas drogas são distintos. O leuprolide atua no tratamento da endometriose como agonista do GNRH, reduzindo as concentrações de estrógenos e, portanto, a proliferação do endométrio ectópico. O danazol tem dois mecanismos de ação. Liga-se aos receptores estrogênicos, progestogênicos e de glicocorticóides, reduzindo a ação hormonal, assim como interfere na resposta imunológica.

Partindo da comprovação do aumento da HLA classe II na gravidez normal, o qual participa da tolerância imunológica que permite o desenvolvimento embrionário, e de sua redução nos abortamentos de primeiro trimestre e na endometriose, Mattaliotakis *et al.* (2001) afirmaram que o aumento da HLA classes I e II, promovido pelo danazol, atuaria reduzindo o processo inflamatório na endometriose pela ativação de

citocinas antiinflamatórias, semelhante ao que ocorre na gravidez normal, criando um ambiente inóspito para a fixação do endométrio ectópico. A partir disso, lançaram a hipótese de que as alterações dos níveis da HLA pelo danazol podem refletir a competência imunológica e a função dos macrófagos na endometriose. Dessa forma, reforçaram a hipótese de Odukoya *et al.* (1996a) de que o CD-23 solúvel pode estar envolvido no desenvolvimento e na manutenção da endometriose, podendo servir como possível marcador biológico.

As lesões endometriais contêm um número maior de mastócitos quando comparadas ao endométrio proliferativo e peritônio normal, com distribuição heterogênea e diferentes graus de ativação (Kempuraj *et al.*, 2004). Os mastócitos são necessários para o desenvolvimento de reações alérgicas e inflamatórias devido à presença de receptores de IgE em sua superfície, levando à desgranulação e à liberação de mediadores vasoativos pró-inflamatórios e nociceptivos que incluem citocinas (especialmente interleucina 6) e enzimas proteolíticas, por simples ativação (Galli *et al.*, 2002; Theoharides e Cochrane, 2004).

Pacientes com altos níveis de imunoglobulina E podem ter maior liberação de mastócitos (Kashiwakura *et al.*, 2009). A produção específica de anticorpos por células B requer tanto a interação delas com células, como sua exposição a diversas citocinas, respondendo a sinais de retroalimentação positivos e negativos. Estes sinais são predominantemente produzidos por macrófagos, monócitos e mastócitos (Odukoya *et al.*, 1996a). Em particular, a liberação de interleucina 4 pela subpopulação de linfócitos T

CD4+, ligada a receptores de células B, desencadeia a produção de imunoglobulinas, enquanto que a interferona gama produzida pelo subgrupo Th1 tem efeito oposto. Por outro lado, células T ativadas expressam CD-23 de membrana que promove a interação célula-célula na produção de imunoglobulinas (Nambu *et al.*, 1995).

Com a orientação dos resultados apresentados nesses estudos, a verificação da presença do CD-23 solúvel em pacientes com endometriose se baseia na seguinte hipótese: as células endometriais, que por refluxo atingem a cavidade peritoneal, são apresentadas por macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno a linfócitos T CD4+ que se tornam ativados via citocinas, dentre as quais a IL-4 e a IL-10. Em pesquisa anteriormente publicada por nosso grupo (Podgaec *et al.*, 2007), estas citocinas apresentavam-se aumentadas em pacientes com endometriose e estas mesmas citocinas promovem liberação de CD-23 nas células B e em monócitos. Assim, o CD-23 poderia também estar elevado como consequência do aumento da concentração das citocinas que a estimulam.

Baseado nesses dados, a realização deste estudo foi motivada pela relação do CA-125 e do CD-23 a processos imunológicos e inflamatórios comuns à endometriose, e pela inexistência de marcadores bioquímicos com alta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da doença. A associação de dois testes biológicos pode aumentar a acurácia do diagnóstico da endometriose, por método menos invasivo do que a laparoscopia e com complicações mais raras e menos graves.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

O presente estudo se propôs a avaliar as concentrações séricas do CA-125 e do CD-23 solúvel em pacientes com e sem endometriose em duas fases do ciclo menstrual: 1º, 2º ou 3º dia e 8º, 9º ou 10º dia.

2.2 Objetivo secundário

Correlacionar as dosagens de CA-125 e CD-23 solúvel com as queixas clínicas, locais da doença, estadiamento e classificação histológica da endometriose pélvica em mulheres submetidas a laparoscopia, comparando-as a um grupo sem essa doença.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Para 1.920 pacientes consecutivas, atendidas no período de junho de 2007 a outubro de 2009, com queixa de infertilidade, dor pélvica ou desejo de planejamento familiar por meio de laqueadura tubária, foram aplicados os critérios de inclusão:

- idade maior que 18 anos e menor ou igual a 45 anos;
- não utilização de terapêutica hormonal nos três meses que antecederam a consulta, incluindo análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, progestágenos e contraceptivos hormonais;
- ausência de doenças auto-imunes, confirmada por anamnese e exames laboratoriais, quando necessário;
- comprovação de função ovariana pela concentração de hormônio folículo-estimulante (FSH), menor que 10 mUI/mL;
- ter indicação de laparoscopia:
 - para investigação de infertilidade ou dor pélvica refratária às terapêuticas clínicas, baseada nas queixas e nos achados de exame físico ou por imagem, compatíveis com endometriose;
 - para laqueadura tubária.

Cento e quatro pacientes preencheram os critérios de inclusão e foram convidadas a participar do estudo pela assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo A), após terem recebido explicações sobre os objetivos da pesquisa.

No cálculo do tamanho amostral, admitiram-se nível de significância de 0,05, poder de prova igual a 0,90, proporção caso:controle igual a 1:1,2; risco relativo igual a 0,06, uma probabilidade de 2% dos controles poderem apresentar endometriose subclínica, obtendo-se um total de 110 pacientes, divididas em 50 casos e 60 controles (Schlesselman, 1982).

Após a laparoscopia, as pacientes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo, denominado caso, foi constituído por 45 pacientes com diagnóstico de endometriose confirmado por exame anatomopatológico de biópsia laparoscópica. O segundo, denominado controle, foi constituído por 59 mulheres sem endometriose.

Uma paciente do grupo caso e outra do grupo controle foram excluídas por terem deixado a pesquisa. Dessa forma, o grupo caso foi composto por 44 pacientes e o grupo controle, por 58 pacientes.

Para constatação dos critérios de inclusão, foram empregados:

- dosagens hormonais de hormônio folículo-estimulante, prolactina, estradiol e progesterona, realizadas no aparelho *ADVIA Centaur®* XP, marca *Bayer Health Care (Bayer Diagnostic, Dublin, Ireland)*, com controle térmico a $37\pm1^{\circ}\text{C}$, dotado de duplo processador *Sun*

Microsystem SPARC II, empregando quimioluminescência direta, com éster de acridina como marcador quimioluminescente para dosagem imunoenzimática (Wu *et al.*, 2005);

- ultra-sonografia pélvica endovaginal realizada em ultra-sonógrafo marca *Sonoace*, modelo X4, equipado com *Doppler Spectral*, possibilitando medida rápida e precisa do fluxo sanguíneo, e sistema *Dynamic Range*, para facilitar a visualização dos tecidos, conectado a transdutor de 3,5 MHz;
- exames de ressonância magnética realizados em aparelho marca *General Electric*, modelo *Signa (Milwaukee, Wi, USA)*, de 1,5 Tesla, usando gel ultrassonográfico no canal vaginal para distender o fórnice vaginal. As imagens pós-contraste foram obtidas após injeção endovenosa de gadolínio na dose de 0,2 mmol/kg, documentadas em filme radiográfico e em arquivos digitais (*DICOM 3*), sendo analisadas em estação de trabalho *AWS4*, marca *General Electric (Milwaukee, Wi, USA)*;
- videolaparoscopia, com insuflador *Endoflator Electronic*, modelo 26430520, câmera marca *Endovision XL*, modelo 280020, fonte de luz Xenon, modelo 20131520, e óptica marca *Karl Storz*, de 0°C e 10 mm. Nessas cirurgias foram usadas, também, pinças e tesoura *Karl Storz*;
- análise histopatológica dos tecidos ressecados por videolaparoscopia.

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo, sendo aprovado (Anexo B e Anexo C) e todas as pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo A).

3.2 Dinâmica do estudo

No período de junho de 2007 a outubro de 2009, as pacientes com queixa de infertilidade, dor pélvica ou desejo de planejamento familiar por meio de laqueadura tubária, foram submetidas a anamnese, para investigação da presença dos seis sintomas mais comumente associados à endometriose: dor pélvica crônica, dispareunia de profundidade, dismenorréia, infertilidade, sintomas urinários cíclicos e sintomas intestinais cíclicos. A intensidade da dor pélvica crônica e da dispareunia foi avaliada empregando escala visual analógica de 10 pontos, que era apresentada à paciente, solicitando-lhe que indicasse o ponto que melhor representava sua dor. Em seguida, procedeu-se ao exame físico ginecológico na busca de nódulos retro-uterinos, espessamento do ligamento útero-sacro ou de massas pélvicas, sendo solicitados, então, os exames de imagem.

Para 104 pacientes, houve indicação de laparoscopia para investigação diagnóstica de endometriose ou para laqueadura tubária, motivo pelo qual foram convidadas a participar do estudo após receberem informações detalhadas sobre o objetivo, os riscos e os benefícios nele envolvidos, tendo todas aceitado e assinado o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (Anexo A).

Até três meses antes da laparoscopia, todas as pacientes foram submetidas a duas coletas de 5 mL sangue por punção venosa na prega do cotovelo, pela manhã, após jejum de oito horas, em tubo seco, para dosagem do CA-125 e do CD-23 solúvel. A primeira coleta ocorreu entre o 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual e, a segunda, no 8º, 9º ou 10º dia do ciclo. As amostras, identificadas apenas por número de registro segundo relação em poder da pesquisadora, foram centrifugadas a 1200 rpm por quatro minutos para separação de soro, que foi congelado a -80°C em botijão de nitrogênio líquido.

As amostras de soro das duas coletas foram acondicionadas em gelo seco e enviadas ao Laboratório RDO Diagnósticos Médicos (Anexo D), via aérea pela TAM, respeitando as normas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para transporte de material biológico. No Laboratório RDO, as amostras foram descongeladas, aliquotizadas em volumes de 1 mL e congeladas a -80°C em freezer para laboratório. Uma alíquota de cada paciente foi processada para as dosagens de CA-125 e CD-23 solúvel, armazenando-se as demais para eventual dosagem em duplicata, se necessário.

Após a coleta de sangue venoso periférico, todas as pacientes foram submetidas a laparoscopia, realizada pela pesquisadora.

No grupo caso, a doença foi classificada de acordo com o estadiamento da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM, 1997) em estádios variando de I a IV (Figura 1). Como a ausência da endometriose

não é contemplada nessa classificação, neste estudo ela foi denominada ausente.

Os estádios foram classificados em: I, correspondendo à endometriose mínima, com soma de pontos de um a cinco; II, classificando a endometriose leve, com seis a 15 pontos; III, que indica endometriose moderada, com soma de pontos de 16 a 40 e IV, que classifica a endometriose severa, com soma de pontos maior que 40.

Peritônio	Endometriose	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
	Superficial	1	2	4
	Profunda	2	4	6
Ovário	Direito superficial	1	2	4
	profunda	4	16	20
	Esquerdo superficial	1	2	4
	profunda	4	16	20
Obliteração do fundo de saco posterior		Parcial		Completa
		4		40
Ovário	Aderências	<1/3 envolvido	1/3 a 2/3 envolvidos	>2/3 envolvidos
	Direito velamentosa	1	2	4
	densa	4	8	16
	Esquerdo velamentosa	1	2	4
	densa	4	8	16
Trompa	Direito velamentosa	1	2	4
	densa	4*	8*	16
	Esquerdo velamentosa	1	2	4
	densa	4*	8*	16

NOTA* Se as fímbrias tubárias estiverem totalmente envolvidas por aderências, mudar a pontuação para 16.

Figura 1 - Classificação da endometriose proposta pela *American Society for Reproductive Medicine* (revisada em 1997)

Quanto à localização da doença, avaliou-se a presença de focos em peritônio (Figura 2), ovário (Figura 3) ou em localização infiltrativa profunda (Figura 4). Com essas informações, a endometriose foi classificada como peritoneal, quando os focos localizavam-se exclusivamente em peritônio; ovariana, quando a doença acometia este anexo, independente de sua presença em peritônio e em ausência de doença profunda, e profunda, quando estavam presentes focos nas regiões retrocervical, paracervical, septo reto-vaginal, reto-sigmóide, além de ureteres e bexiga, podendo também haver comprometimento ovariano e peritoneal. No grupo controle, para este estudo, considerou-se endometriose ausente.

Figura 2 – Endometriose peritoneal

Figura 3 – Endometriose ovariana

Figura 4 – Endometriose profunda

Quanto à análise histológica dos tecidos excisados, foram obedecidos os padrões da classificação que dividem a doença em (Abrão *et al.*, 2003):

- Padrão estromal: presença de estroma morfológicamente similar ao do endométrio tópico, em qualquer fase do ciclo (Figura 5);

- Padrão glandular bem diferenciado: quando o epitélio glandular era composto por células epiteliais com morfologia indistinguível dos endométrios tópicos, nas diferentes fases do ciclo menstrual (Figura 6);
- Padrão glandular indiferenciado: presença de epitélio glandular sem as características morfológicas vistas no epitélio endometrial tópico (Figura 7);
- Padrão glandular misto de diferenciação: presença de epitélios de padrão bem diferenciado e indiferenciado, na mesma localização (Figura 8).

Figura 5 – Endometriose com padrão estromal. HE. Aumento de 400 X

Figura 6 – Endometriose com padrão glandular bem diferenciado. HE. Aumento de 400 X

Figura 7 – Endometriose com padrão glandular indiferenciado. HE. Aumento de 400 X

Figura 8 – Endometriose com padrão glandular misto. HE. Aumento de 400 X

3.3 Avaliação laboratorial

A dosagem do CA-125 foi realizada com o *kit* comercial de enzima-imunoensaio por eletroquimioluminescência, marca *Elecsys*[®], pela técnica *sandwich*, em analisador *Elecsys*[®] 2010, marca Roche (NY, USA). Inicialmente, 40 μ L da amostra foram adicionados a um anticorpo monoclonal específico de CA-125 biotinilado e um anticorpo monoclonal específico de CA-125 marcado com complexo tris (2,2'-bipiridil)-rutênio (II), mistura que promove a formação de um complexo *sandwich*. Após incubação a 25°C, o complexo foi adicionado a micropartículas revestidas de estreptavidina, para que ele se fixasse à fase sólida pela interação da biotina com a estreptavidina, sendo as partículas submetidas à corrente elétrica que induziu uma emissão quimioluminescente, medida por um fotomultiplicador. A concentração da amostra foi calculada automaticamente pelo analisador e

os resultados foram expressos em U/mL. A calibração da reação foi realizada no aparelho através de uma curva de dois pontos.

A dosagem do CD-23 solúvel foi realizada pelo método de enzima-imunoensaio (*ELISA*) eletroquimioluminimétrico, conforme instruções do fabricante, com *kit* comercial, marca *Bender MedSystems (Vienna, Austria)*, empregando um leitor de teste *ELISA* a 620 nm e espectrofotômetro com comprimento de onda primário de 450 nm para leitura de microplaca de 32 poços. Em microplaca de 32 poços (8x4), recobertos com um conjugado de peroxidase de rábano (*Horseradish peroxidase* - HRP) com anticorpos monoclonais murínicos anti CD-23 solúvel humano liofilizado, foram pipetados 100 µL de água destilada aos 16 poços (A1 até H2) e 50 µL da amostra, em duplicata nos poços A3 a H4. Os poços A1 a H2 receberam em duplicata padrões com concentração variando de 6,3 U/mL a 400 U/mL, diluídos na razão de 1:2 em água destilada. Após incubação à temperatura ambiente por 3 h, com agitação a 100 rpm, os poços foram lavados três vezes com 400 µL de solução tampão de lavagem, por poço e esgotados por inversão.

Essa mistura permitiu a captura do CD-23 solúvel humano pelo conjugado presente no poço, sendo o excedente retirado por lavagem. A cada poço foram acrescentados 100 µL de substrato marcado com tetrametil-benzidina, cuja ligação com o complexo acarretou, após incubação por 10 min, no desenvolvimento de cor azul, cuja intensidade foi avaliada em leitor *ELISA* a 620 nm, até que a densidade óptica do padrão mais concentrado alcançasse leitura de 0,60 a 0,65. Foram então acrescentados

100 µL de solução de bloqueio constituída por ácido fosfórico 1 M, promovendo inativação completa da HRP. A absorbância de cada poço foi lida a 450 nm em espectrofotômetro. A concentração das amostras foi determinada com base na curva de calibração de oito pontos e expressa em U/mL.

3.4 Método Estatístico

Os dados registrados no protocolo de pesquisa (Anexo E) foram organizados em planilha Excell® (Anexos F e G) e submetidos à análise de consistência para identificação de falhas de digitação. A análise estatística foi realizada comparando as características dos grupos caso e controle quanto à presença e intensidade das queixas clínicas relacionadas à endometriose, local da doença, estadiamento segundo a ASRM e análise histopatológica.

Para as variáveis em escala nominal ou ordinal, empregaram-se distribuição de frequências absolutas e relativas e os testes de Qui quadrado, com ou sem correção de *Yates*, e exato de *Fisher*, conforme fossem obedecidas as regras de *Cochran*, mantendo o mesmo nível de significância e considerando dois grupos inicialmente para comparação: grupo controle (sem endometriose) e grupo caso (com endometriose).

Para as variáveis quantitativas idade, avaliação de dismenorréia e dispareunia e concentrações dos marcadores, foi realizada a

comparação das médias pelo teste t de *Student* com análise de variância de Levene para amostras independentes. Ambos os testes foram realizados admitindo nível de significância de 5%, categorizando as pacientes com endometriose de acordo com sintomas relacionados à doença, localização da endometriose, estágio da doença pelos critérios da ASRM e classificação histológica.

Visando a garantir número razoável de pacientes em cada subgrupo sem comprometimento dos resultados, foram agrupados os estádios iniciais I e II e os estádios avançados III e IV.

Buscou-se relacionar as razões das concentrações dos marcadores CA-125 e CD-23 solúvel da primeira coleta em relação à segunda com o grau histológico da endometriose, determinando a curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Também foram determinadas as associações entre as razões CA-125/CD-23, as somas e as diferenças das concentrações desses marcadores com os sintomas relacionados à endometriose, estágio, grau histopatológico e localização da doença, empregando os mesmos testes estatísticos, resultados não apresentados neste estudo pelo fato de não terem alcançado significância estatística.

4 RESULTADOS

As pacientes do grupo caso apresentavam média etária de $28,7 \pm 0,9$ anos (variando de 18 a 41 anos), não diferindo significativamente daquelas do grupo controle, cuja média etária foi $30,4 \pm 0,8$ anos (com variação de 20 a 45 anos).

Quanto às queixas relacionadas à endometriose, observou-se predomínio de presença de dismenorréia no grupo caso quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$), com maior intensidade avaliada pela escala visual analógica. Considerando 10 pontos de variação nessa escala, a pontuação média igualou-se a $7,4 \pm 0,4$ no grupo caso e a $4,9 \pm 0,5$, no grupo controle ($p < 0,001$) (Tabela 1).

Também foi mais freqüente no grupo caso a queixa de dispareunia de profundidade, com diferença significativa em relação ao grupo controle ($p = 0,004$) (Tabela 1).

As queixas de dor pélvica crônica, infertilidade, sintomas intestinais cíclicos foram igualmente mais frequentes no grupo caso do que no controle, diferenças essas sem significância estatística. Os sintomas urinários cíclicos foram pouco frequentes em ambos os grupos e as diferenças não tiveram significância estatística (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição das queixas clínicas entre as pacientes com e sem endometriose

Queixas relacionadas à presença de endometriose	caso (n=44)		controle (n=58)		p
	n	%	n	%	
Dismenorréia	42	95,4	40	69,0	<0,001
1 – 5	5	11,4	11	19,0	
6 – 10	37	84,1	29	50,0	
Dispareunia de profundidade	25	56,8	18	31,0	0,004
Dor pélvica crônica	29	65,9	30	51,7	0,082
1 – 5	11	25,0	18	31,0	
6 – 10	18	40,9	12	20,7	
Infertilidade	16	36,4	17	29,3	0,555
Nunca tentou	10	22,7	11	19,0	
Sintomas intestinais cíclicos	18	40,9	23	39,6	0,898
Sintomas urinários cíclicos	1	2,3	4	6,9	0,100

Ao exame físico, as pacientes do grupo caso mais frequentemente apresentaram dor em fundo de saco de Douglas e de maior intensidade, presença de aumento anexial, espessamento de ligamento útero-sacro e nódulos retrouterinos do que aquelas do grupo controle. Todas essas diferenças foram significantes (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos achados ao exame ginecológico das pacientes com e sem endometriose

Achados ao exame físico	caso (n=44)		controle (n=58)		p
	n	%	n	%	
Dor em fundo de saco de Douglas[†]					< 0,001[‡]
1 – 5	32	72,8	31	53,4	
6 – 10	6	13,6	0	0	
Aumento anexial	17	38,6	12	20,7	0,046
Espessamento do ligamento útero-sacro[†]	17	38,6	0	0	< 0,001
Nódulos retrouterinos[†]	8	18,2	0	0	< 0,001

[†] - Variável dicotomizada em dor zero e diferente de zero

[‡] - Teste exato de Fisher

Empregando os critérios da *American Society for Reproductive Medicine* (1997), foram diagnosticadas 18 (40,9%) pacientes com

endometriose mínima, mas para a maioria a doença variou de moderada (15/44; 34,1%) a severa (10/44; 22,7%) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Classificação da endometriose segundo a *American Society for Reproductive Medicine*

Quanto aos locais de doença, constatou-se que 45,5% (20/44) das pacientes apresentavam-na em peritônio (com focos peritoneais superficiais, sem doença ovariana ou profunda), 20,4% (9/44) em ovário (com endometriomas ovarianos, sem doença profunda, independente da presença de focos peritoneais) e 34,1% (15/44) tinham endometriose profunda (incluindo focos associados em ovário e peritônio) (Gráfico 2).

Gráfico 2 – Localização e infiltração da endometriose diagnosticada por videolaparoscopia

A análise histopatológica dos espécimes obtidos por videolaparoscopia permitiu diagnosticar predomínio do padrão glandular bem diferenciado em 27 (61,4%) mulheres, seguindo-se em frequência o padrão estromal, em 11 (25%) pacientes. Seis pacientes apresentaram alterações mais severas, das quais 2 (4,5%) tinham padrão glandular indiferenciado e 4 (9,1%) tiveram diagnóstico de padrão glandular misto (Gráfico 3).

Gráfico 3 – Classificação histopatológica da endometriose

Os valores das médias nas duas coletas, além das médias das

razões dos marcadores em cada coleta estão expressos nas Tabelas 3 a 12.

Ao se compararem os grupos de estudo, observou-se que as concentrações médias do CA-125 foram estatisticamente maiores nos casos que nos controles, tanto na primeira quanto na segunda coleta, e foram significantes, permitindo diferenciar casos e controles. Para o CD-23 solúvel, as concentrações médias dos casos foram menores do que as dos controles, mas não atingiram significância estatística (Tabela 3).

Na maior parte dos casos, as concentrações do CD-23 solúvel foram menores que as do marcador CA-125, de tal forma que houve predomínio de razões CA-125 / CD-23 solúvel maiores que a unidade, no que diferiu dos controles para quem essas razões foram menores que a unidade. Comparando as médias das razões CA-125/CD-23 solúvel entre os grupos de estudo, observou-se que foram maiores para os casos que para os controles, tanto na primeira quanto na segunda coleta, e alcançaram significância estatística (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	caso (n=44)	controle (n=58)	p
CA-125 - 1ª coleta*			
Média (dp)	51,98 (7,88)	29,19 (5,65)	<u>0,018</u>
CA-125 - 2ª coleta**			
Média (dp)	42,23 (5,66)	21,20 (2,78)	<u>0,001</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta*			
Média (dp)	42,85 (3,93)	54,47 (7,21)	0,132
CD-23 solúvel - 2ª coleta**			
Média (dp)	52,98 (10,58)	58,08 (8,09)	0,697
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*			
Média (dp)	1,64 (0,29)	0,99 (0,18)	<u>0,048</u>
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**			
Média (dp)	1,32 (0,22)	0,75 (0,12)	<u>0,017</u>

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Nas Tabelas 4 a 8, apresentam-se as associações entre as queixas clínicas relacionadas à endometriose e as concentrações médias dos marcadores, assim como as médias das razões CA-125/CD-23 solúvel.

Identificou-se que as médias dos marcadores, assim como da razão CA-125/CD-23 solúvel, na primeira e na segunda coleta, não possibilitaram diferenciar casos e controles com dor pélvica crônica ausente ou presente, com pontuação até cinco, quando avaliada pela escala visual analógica. No entanto essa diferenciação foi possível na segunda coleta pela concentração média do CA-125 e pela razão dos marcadores, para as pacientes com dor pélvica crônica pontuada em seis ou mais (Tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dor pélvica crônica, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	Dor pélvica crônica								
	caso (n=15)	ausente controle (n=28)	p	caso (n=11)	1 a 5 controle (n=18)	p	caso (n=18)	6 a 10 controle (n=12)	p
CA-125 - 1ª coleta *									
Média (dp)	47,01 (15,18)	21,28 (3,00)	0,117	78,83 (19,40)	38,82 (16,29)	0,132	39,72 (7,40)	33,21 (10,28)	0,602
CA-125 - 2ª coleta **									
Média (dp)	39,15 (10,80)	19,09 (2,89)	0,092	54,58 (12,01)	27,21 (7,62)	0,053	37,26 (7,69)	17,10 (2,03)	<u>0,020</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta *									
Média (dp)	47,43 (6,31)	58,36 (11,33)	0,504	39,27 (10,21)	59,28 (13,85)	0,314	41,23 (5,39)	47,88 (10,67)	0,547
CD-23 solúvel - 2ª coleta **									
Média (dp)	79,01 (28,48)	54,37 (9,28)	0,315	34,75 (7,74)	68,42 (19,61)	0,125	42,43 (7,86)	51,26 (15,25)	0,578
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*									
Média (dp)	0,98 (0,27)	0,93 (0,25)	0,902	2,70 (0,80)	1,07 (0,40)	0,053	1,54 (0,41)	1,00 (0,28)	0,339
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**									
Média (dp)	0,80 (0,22)	0,76 (0,17)	0,897	2,04 (0,60)	0,87 (0,28)	0,058	1,32 (0,33)	0,53 (0,11)	<u>0,033</u>

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual

Em relação à dispareunia de profundidade, a média do CA-125 na segunda coleta permitiu a diferenciação entre casos e controles quando esta queixa estava presente. Para os demais parâmetros avaliados não houve significância estatística (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dispareunia de profundidade, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	Dispareunia de profundidade					
	ausente		p	presente		p
	caso (n=19)	controle (n=30)		caso (n=25)	controle (n=18)	
CA-125 - 1ª coleta*						
Média (dp)	54,74 (14,40)	32,95 (8,56)	0,186	41,80 (6,92)	24,24 (4,47)	0,058
CA-125 - 2ª coleta**						
Média (dp)	37,78 (8,20)	21,81 (3,86)	0,051	37,84 (5,83)	21,28 (4,19)	<u>0,039</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	48,22 (8,36)	52,70 (8,99)	0,768	37,17 (4,23)	56,04 (10,75)	0,116
CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	52,87 (8,82)	54,86 (11,06)	0,914	51,45 (17,65)	59,59 (12,02)	0,728
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	1,27 (0,31)	1,10 (0,25)	0,698	1,86 (0,45)	0,90 (0,26)	0,078
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	0,84 (0,14)	0,78 (0,16)	0,845	1,59 (0,36)	0,75 (0,21)	0,050

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual

Quanto à dismenorréia, constatou-se que a média das concentrações do CA-125 em primeira e segunda coleta possibilitou diferenciar casos e controles quando a intensidade da queixa foi pontuada como seis ou mais pela escala visual analógica (Tabela 6).

Observou-se, também, que para as pacientes com dismenorréia ausente ou acentuada, variando de seis a 10 na escala visual analógica, a razão entre os marcadores, na segunda coleta, permitiu diferenciar casos e controles (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de dismenorréia, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	ausente			Dismenorréia 1 a 5			6 a 10		
	caso (n=2)	controle (n=18)	p	caso (n=5)	controle (n=11)	p	caso (n=37)	controle (n=29)	p
CA-125 - 1ª coleta*									
Média (dp)	135,55 (102,45)	18,22 (2,52)	0,457	66,24 (39,15)	59,76 (28,00)	0,897	45,54 (6,09)	24,40 (2,30)	<u>0,002</u>
CA-125 - 2ª coleta**									
Média (dp)	103,35 (69,85)	16,25 (2,37)	0,430	35,34 (10,26)	34,03 (13,02)	0,950	39,86 (5,54)	19,41 (1,89)	<u>0,001</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta*									
Média (dp)	41,20 (12,60)	59,06 (14,09)	0,686	37,56 (6,29)	53,70 (19,85)	0,538	43,66 (4,58)	54,79 (9,13)	0,250
CD-23 solúvel - 2ª coleta**									
Média (dp)	37,95 (9,05)	52,26 (12,15)	0,706	39,62 (5,65)	69,97 (22,23)	0,212	55,60 (12,53)	57,19 (11,88)	0,928
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*									
Média (dp)	2,79 (1,63)	0,65 (0,16)	0,414	1,74 (0,91)	1,51 (0,64)	0,842	1,57 (0,32)	1,00 (0,25)	0,184
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**									
Média (dp)	2,4 (1,26)	0,38 (0,18)	<u>0,013</u>	0,89 (0,21)	1,15 (0,48)	0,726	1,32 (0,26)	0,63 (0,11)	<u>0,017</u>

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Para as pacientes sem queixa de infertilidade, observou-se que a média da concentração do CA-125 e da razão entre os marcadores, tanto na primeira quanto na segunda coleta, permitiu diferenciar casos de controles, o mesmo não se verificando para a média das concentrações do CD-23 solúvel em primeira e segunda coletas (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de infertilidade, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	ausente			Infertilidade presente			Nunca tentou engravidar		
	caso (n=18)	controle (n=30)	p	caso (n=16)	controle (n=17)	p	caso (n=10)	controle (n=11)	p
CA-125 - 1ª coleta*									
Média (dp)	45,67 (8,07)	21,89 (2,11)	<u>0,010</u>	46,10 (13,59)	29,91 (8,15)	0,308	72,78 (23,03)	47,97 (26,65)	0,494
CA-125 - 2ª coleta**									
Média (dp)	44,04 (7,51)	17,93 (1,83)	<u>0,003</u>	30,63 (7,64)	21,10 (4,39)	0,281	57,53 (16,61)	30,26 (12,14)	0,195
CD-23 solúvel - 1ª coleta*									
Média (dp)	43,80 (5,40)	53,94 (10,09)	0,464	40,38 (7,87)	58,18 (12,97)	0,257	45,10 (7,65)	60,75 (18,37)	0,457
CD-23 solúvel - 2ª coleta**									
Média (dp)	42,05 (5,75)	54,73 (12,92)	0,444	65,68 (27,41)	66,94 (15,92)	0,968	52,34 (13,54)	53,54 (12,10)	0,948
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*									
Média (dp)	1,40 (0,30)	0,76 (0,15)	<u>0,035</u>	1,55 (0,47)	1,14 (0,39)	0,503	20,21 (0,89)	1,40 (0,64)	0,463
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**									
Média (dp)	1,42 (0,30)	0,64 (0,12)	<u>0,028</u>	0,80 (0,17)	0,74 (0,21)	0,813	1,99 (0,74)	1,04 (0,44)	0,275

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual

Para pacientes com ausência de queixas intestinais, as médias das concentrações do CA-125, na primeira e segunda coleta, foram maiores nos casos do que nos controles, alcançando significância apenas na segunda coleta.

Em relação à presença de sintomas intestinais, casos e controles foram diferenciados pelas médias das concentrações do CA-125, do CD-23 solúvel e das razões CA-125/CD-23 solúvel, apenas na segunda coleta (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo queixa de sintomas intestinais, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	Sintomas intestinais					
	caso (n=26)	ausente controle (n=35)	p	presente caso (n=18)	controle (n=23)	p
CA-125 - 1ª coleta*						
Média (dp)	56,71 (11,60)	31,32 (8,65)	0,078	45,16 (9,67)	25,94 (5,65)	0,079
CA-125 - 2ª coleta**						
Média (dp)	43,55 (7,66)	23,87 (4,38)	<u>0,031</u>	40,33 (8,57)	17,14 (2,09)	<u>0,017</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	47,56 (4,63)	52,72 (9,33)	0,657	36,04 (6,74)	62,19 (11,52)	0,058
CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	64,69 (17,03)	47,50 (7,40)	0,315	36,07 (6,88)	74,19 (16,70)	<u>0,044</u>
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	1,39 (0,27)	1,06 (0,24)	0,365	2,00 (0,59)	0,89 (0,29)	0,098
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	1,00 (0,16)	0,93 (0,18)	0,790	1,79 (0,48)	0,46 (0,10)	<u>0,014</u>

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual

Na ausência de sintomas urinários, as pacientes com endometriose apresentaram médias das concentrações de CA-125, na primeira e segunda coleta, maiores que as dos controles, com diferença estatisticamente significativa, tal como ocorreu em relação à média da razão CA-125/CD-23 solúvel, restrita à segunda coleta, conforme se observa na Tabela 9.

As médias das concentrações do CD-23 solúvel dos casos foram menores que as dos controles, nas duas coletas, porém não alcançaram significância estatística (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo ausência de queixa de sintomas urinários, para pacientes com e sem endometriose pélvica

Marcadores	Ausência de sintomas urinários		
	caso (n=44)	controle (n=54)	p
CA-125 - 1ª coleta*			
Média (dp)	51,98 (7,88)	30,19 (6,04)	<u>0,031</u>
CA-125 - 2ª coleta**			
Média (dp)	42,23 (5,66)	21,82 (2,97)	<u>0,002</u>
CD-23 solúvel - 1ª coleta*			
Média (dp)	42,85 (3,93)	54,12 (7,20)	0,173
CD-23 solúvel - 2ª coleta**			
Média (dp)	52,98 (10,57)	56,32 (8,34)	0,802
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*			
Média (dp)	1,64 (0,29)	1,02 (0,19)	0,065
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**			
Média (dp)	1,32 (0,22)	0,77 (0,13)	<u>0,034</u>

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Quanto à classificação da endometriose por localização, ao comparar as mulheres sem endometriose àquelas do grupo caso, assim como as diferentes localizações entre si, observou-se que, quando houve acometimento ovariano, as médias das concentrações do CA-125 foram maiores do que as do grupo controle, em ausência de endometriose, e as

das localizações peritoneal e profunda, nas duas coletas, o mesmo não se verificando em relação às médias das concentrações do CD-23 solúvel (Tabela 10).

Apenas a média da concentração do CA-125 permitiu a diferenciação da localização da endometriose, pois mostrou significância estatística, quando comparada a localização ovariana aos controles, na primeira e segunda coleta, e as localizações entre si, também na primeira coleta (Tabela 10).

A razão entre os marcadores, na segunda coleta, também possibilitou a diferenciação entre os casos com endometriose ovariana e os controles (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação da endometriose pélvica por localização

Marcadores	Classificação da endometriose segundo localização							p (inter-localizações)
	ausente (n=58)	ovariana (n=9)	p (ausente x ovariana)	peritoneal (n=20)	p (ausente x peritoneal)	profunda (n=15)	p (ausente x profunda)	
CA-125 - 1ª coleta*								
Média (dp)	29,19 (5,65)	92,37 (26,88)	<u>0,048</u>	41,04 (8,52)	0,278	42,34 (9,62)	0,283	<u>0,030</u>
CA-125 - 2ª coleta**								
Média (dp)	21,20 (2,78)	64,86 (15,40)	<u>0,022</u>	32,09 (6,67)	0,144	42,18 (9,77)	0,055	0,092
CD-23 solúvel - 1ª coleta*								
Média (dp)	56,48 (7,21)	44,71 (5,30)	0,528	38,02 (6,77)	0,158	48,18 (6,50)	0,572	0,518
CD-23 solúvel - 2ª coleta**								
Média (dp)	58,08 (8,09)	46,31 (4,49)	0,208	59,04 (22,50)	0,960	48,91 (8,83)	0,582	0,874
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*								
Média (dp)	0,99 (0,18)	2,28 (0,63)	0,079	1,82 (0,53)	0,148	1,02 (0,25)	0,939	0,256
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**								
Média (dp)	0,75 (0,12)	1,50 (0,35)	<u>0,029</u>	1,48 (0,44)	0,121	1,02 (0,23)	0,306	0,628

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Na Tabela 11, observou-se que, na endometriose avançada (grau III ou IV), as médias das concentrações do CA-125, nas duas coletas, foram maiores do que na endometriose inicial (grau I ou II) e na ausência de endometriose, alcançando significância estatística para diferenciar pacientes com endometriose avançada daquelas sem endometriose, nas duas coletas

Em relação ao CD-23 solúvel, a média das concentrações de pacientes com endometriose avançada, na primeira coleta, foi maior do que na doença inicial, porém menor do que na ausência de endometriose, invertendo-se esta relação nas duas condições, na segunda coleta, contudo não alcançando significância estatística (Tabela 11).

Tabela 11 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação da endometriose pela ASRM

Marcadores	Classificação da endometriose pela ASRM					
	ausente (n=58)	inicial (I ou II) (n=19)	p (ausente x inicial)	avançada (III ou IV) (n=25)	p (ausente x avançada)	p (inicial x avançada)
CA-125 - 1ª coleta*						
Média (dp)	29,19 (5,65)	41,79 (8,94)	0,261	59,73 (12,02)	<u>0,028</u>	0,265
CA-125 - 2ª coleta**						
Média (dp)	21,20 (2,78)	32,59 (7,01)	0,144	49,56 (8,24)	<u>0,003</u>	0,140
CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	56,48 (7,21)	37,86 (7,13)	0,072	46,64 (4,28)	0,244	0,274
CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	58,08 (8,09)	60,16 (23,69)	0,916	47,53 (5,47)	0,283	0,560
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*						
Média (dp)	0,99 (0,18)	1,89 (0,55)	0,138	1,46 (0,29)	0,167	0,468
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**						
Média (dp)	0,75 (0,12)	1,52 (0,46)	0,115	1,18 (0,19)	0,058	0,446

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Na Tabela 12, estão apresentadas as médias das concentrações do CA-125 e do CD-23 solúvel, nas duas coletas, segundo a classificação histológica da endometriose.

Para o CA-125, constatou-se que as médias das concentrações de todos os tipos histológicos, nas duas coletas, foram maiores do que a média em ausência de endometriose, possibilitando diferenciar, na segunda coleta, os tipos estromal e glandular bem diferenciado da ausência de endometriose. As concentrações do CA-125, nas duas coletas, não permitiram diferenciar os tipos histológicos de endometriose, embora o padrão glandular misto tenha apresentado concentrações altas, em relação aos demais padrões (Tabela 12).

Para o CD-23 solúvel, as concentrações médias, em ausência de endometriose, foram maiores que aquelas das demais classificações, exceção feita ao padrão glandular misto, na segunda coleta, mas, mesmo assim não alcançou significância estatística. Ao se comparar os padrões histológicos dos casos, o estromal correspondeu à maior média da concentração, na primeira coleta, enquanto que, na segunda coleta, a maior média foi a do padrão glandular misto. No entanto em nem uma dessas diferenças houve significância estatística (Tabela 12).

Observou-se que a razão entre os marcadores possibilitou diferenciar pacientes com endometriose de padrão glandular bem diferenciado daquelas sem endometriose (Tabela 12).

Tabela 12 – Distribuição de médias do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel segundo classificação histológica da endometriose pélvica

Marcadores	Classificação histológica da endometriose									
	ausente (n=58)	estromal (n=11)	p (ausente x estromal)	glandular bem diferenciado (n=27)	p (ausente x bem diferenciado)	glandular indiferenciado (n=2)	p (ausente x indiferenciado)	glandular misto (n=4)	p (ausente x misto)	p (padrões histológicos)
CA-125 - 1ª coleta*										
Média (dp)	29,19 (5,65)	55,22 (17,94)	0,089	48,66 (7,84)	0,052	35,90 (6,80)	0,828	73,58 (54,84)	0,479	0,807
CA-125 - 2ª coleta**										
Média (dp)	21,20 (2,78)	38,60 (7,09)	<u>0,017</u>	41,22 (7,11)	<u>0,013</u>	33,30 (10,00)	0,428	63,52 (37,98)	0,347	0,692
CD-23 solúvel - 1ª coleta*										
Média (dp)	56,48 (7,21)	46,72 (3,06)	0,217	42,42 (6,18)	0,221	39,05 (12,35)	0,658	37,02 (7,70)	0,486	0,926
CD-23 solúvel - 2ª coleta**										
Média (dp)	58,08 (8,09)	47,65 (3,36)	0,238	43,73 (6,89)	0,264	32,65 (10,85)	0,565	140,25 (109,12)	0,507	0,070
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 1ª coleta*										
Média (dp)	0,99 (0,18)	1,21 (0,42)	0,645	1,87 (0,42)	0,060	1,08 (0,52)	0,927	1,57 (0,95)	0,427	0,780
Razão CA-125/CD-23 solúvel - 2ª coleta**										
Média (dp)	0,75 (0,12)	0,82 (0,14)	0,793	1,48 (0,33)	<u>0,047</u>	1,26 (0,72)	0,442	1,69 (0,84)	0,344	0,627

Valores em negrito e sublinhados indicam significância estatística

* - 1º, 2º ou 3º dia do ciclo menstrual; ** - 8º, 9º ou 10º dia do ciclo menstrual.

Considerando exclusivamente as dosagens de CA-125, associadas às queixas relacionadas à endometriose, observou-se que as médias das concentrações dos casos, tanto na primeira quanto na segunda coleta, foram maiores que as dos controles, independente do tipo, da presença e da intensidade da queixa. Para o CD-23 solúvel, essa regularidade não foi observada (Tabelas 4 a 9).

5 DISCUSSÃO

O CA-125 tem sido bastante estudado na literatura e é considerado um exame útil para o diagnóstico clínico da endometriose (Abrão *et al.*, 1997; Kafali *et al.*, 2004; Ghaemmaghami *et al.*, 2007; Hassa *et al.*, 2009). O CD-23, menos avaliado, mostrou ter concentrações elevadas em fluido peritoneal de mulheres com endometriose, fato sugestivo da ativação de células B e indicativo de possível desbalanço do sistema imune humoral, como ocorre nessa doença (Odukoya *et al.*, 1996a; Matalliotakis *et al.*, 2000; Matalliotakis *et al.*, 2001).

A decisão de avaliar esses marcadores em dois momentos foi tomada a partir de estudos que demonstraram oscilações de suas concentrações, especialmente do CA-125 durante o ciclo menstrual. Kafali *et al.* (2004), estudando 28 pacientes submetidas à laparoscopia para investigação de causas pélvicas de infertilidade, identificaram, nas mulheres sem endometriose, aumento médio da concentração de CA-125 de 22%, durante a menstruação, em comparação com os demais dias do ciclo, percentual que chegou a 198,3%, naquelas com endometriose. Abrão *et al.* (1997), avaliando as concentrações do CA-125, da proteína C reativa, do amilóide A sérico e do anticorpo anticardiolipina para diagnóstico de endometriose pélvica, demonstraram que, durante os primeiros três dias do ciclo menstrual, as concentrações do CA-125 eram maiores do que entre o oitavo e o décimo dia do ciclo.

No presente estudo, as concentrações médias do CA-125, maiores no grupo caso do que no grupo controle, confirmaram os achados

de outros autores (Abrão *et al.*, 1997; Kafali *et al.*, 2004; Hassa *et al.*, 2009; Mihalyi *et al.*, 2010), reforçando a afirmação de que esse marcador pode ser útil no diagnóstico e no manejo da endometriose. Da análise dos resultados, constatou-se que as concentrações médias do CA-125 da primeira coleta (primeiro, segundo ou terceiro dia do ciclo menstrual) foram sempre maiores do que os da segunda (oitavo, nono ou décimo dia do ciclo), tanto nos casos quanto nos controles. A explicação desse fenômeno, nos casos, pode derivar do aumento do processo inflamatório, que estaria ocorrendo nos três primeiros dias da menstruação, quando também ocorreria reprodução celular dos implantes. Na segunda coleta, talvez devido à resolução do processo menstrual, a replicação celular pode ter sofrido redução, explicando também a diminuição da concentração do CA-125. Nos controles, concentração maior do CA-125 na primeira coleta, pode estar relacionada à menstruação retrógrada, que geraria um processo inflamatório autolimitado pela competência imunológica da paciente, cuja redução teria ocorrido na segunda coleta.

Para o CD-23 solúvel, a comparação das concentrações médias entre casos e controles não permitiu distinguir presença ou ausência de endometriose, dado que foram identificados tanto reduções quanto aumentos desses parâmetros, o que impossibilitou outras inferências. O mesmo se observou na comparação entre a primeira e a segunda coleta, o que não pareceu trazer contribuição capaz de permitir uma discussão,

Embora a média da razão CA-125/CD-23 solúvel tenha possibilitado a diferenciação entre casos e controles, apresentado

significância estatística, é preciso ressaltar que se acompanhou de coeficiente de variação maior que 10% e, portanto, da redução da significância estatística, porque indicou dispersão alta e a possibilidade de obtenção de resultados distintos em amostras maiores. Essa afirmação pareceu-nos plausível ao se observar que, na análise da relação entre as concentrações médias e os sintomas associados à endometriose pélvica, não foi rara a ocorrência de probabilidades no intervalo entre 0,05 e 1,00. Uma explicação para esse fato pode ser o comportamento diverso das concentrações médias do CA-125 em relação ao CD-23 solúvel nas duas coletas, visto que elas variaram em sentido oposto. Da primeira para a segunda coleta, houve redução da média da concentração do CA-125, enquanto, na do CD-23 solúvel, houve variação sem regularidade.

Cumpramos ressaltar que se procurou analisar as relações entre a concentração do CA-125 e a do CD-23 solúvel como soma, diferença e mesmo determinando a curva ROC, sem contudo obtermos significância em qualquer desses cálculos.

Da análise das tabelas 4 a 9, identificou-se que a média da concentração do CA-125 permitiu diferenciar casos e controles, na segunda coleta, quando da presença de dor pélvica crônica e de dismenorréia graduadas de seis a 10 pela escala visual analógica, da presença de dispareunia de profundidade e sintomas intestinais, bem como na dismenorréia intensa, na primeira coleta. Esses achados são concordantes com os de Barbosa *et al.* (2009), de que a existência de lesões

endometrióticas em pacientes sintomáticas mantém correlação com a expressão do CA-125, identificada pela coloração do OC-125.

Alguns autores sugerem correlação entre os níveis de CA-125 e a atividade proliferativa das células epiteliais nas lesões da endometriose, porque a doença é um processo inflamatório associado à alteração das funções das células imunológicas (Agic *et al.*, 2006; Cho *et al.*, 2008). Nossos resultados parecem sugerir que a presença de sintomas poderia estar relacionada à menor atividade proliferativa de lesões que já desenvolveram maior infiltração por nervos, com um suprimento nervoso simpático e sensorial capaz de exacerbar a dor relacionada a esses mecanismos neurais e determinar menor concentração de CA-125.

Essa suposição encontra respaldo no estudo de Wang *et al.* (2009), que comprovaram aumento da densidade de fibras nervosas em lesões mais profundas, nas quais também há maior número de mastócitos localizados perto dessas fibras, liberando pois maior concentração de citocinas. O desenvolvimento de um processo inflamatório mais intenso atuaria aumentando os estímulos nociceptivos para as fibras nervosas e desencadeando dor de maior intensidade, associada à maior concentração de interleucina-6. No entanto, nos estádios III e IV, embora haja aumento da concentração de interleucina-6, há também redução dos receptores nos leucócitos, o que contribuiria para a grande variabilidade da intensidade dos sintomas dolorosos nesses estádios (Velasco *et al.*, 2010).

Nossos resultados não invalidam o alerta de que para algumas pacientes o exame ginecológico pode estar normal, assim como os sintomas

podem estar ausentes, especialmente para aquelas com doença peritoneal superficial (Abrão *et al.*, 2007). Além disso, o encontro de valores de p próximos ao nível de significância permite-nos supor que, com uma amostra maior, associações não identificadas neste estudo poderão estar presentes.

Ao analisar a relação entre o sintoma da endometriose e as concentrações médias de CD-23 solúvel, constatou-se significância exclusivamente para diferenciar casos e controles com sintomas intestinais presentes, na segunda coleta. Essa associação sugere que o CD-23 solúvel pode apresentar poder discriminatório nos casos de doença profunda, cujas lesões acometeriam reto e bexiga, levando a sintomas relacionados a essas localizações (BERBEL *et al.*, 2008).

Ao se proceder à análise dos resultados das concentrações médias do CD-23 solúvel, comparando a primeira coleta à segunda, pode-se identificar o que pareceu serem dois comportamentos distintos, dependentes da presença ou ausência dos sintomas de endometriose. Na ausência deles, as concentrações na primeira coleta foram menores do que as da segunda, apenas nos casos, invertendo-se essa relação quando da presença de dor pélvica crônica graduada de um a cinco pela escala visual analógica.

Tomando por base a afirmação de Barnhart *et al.* (2002) e de Kuohung *et al.* (2002), de que a estimulação das terminações nervosas da pelve pelo processo inflamatório determina os sintomas dolorosos, parece plausível supor que, na presença de dor pélvica crônica leve a moderada, o processo inflamatório intenso nos primeiros dias do ciclo menstrual promoveria grande síntese de IgE pelo afluxo de macrófagos na lesão, com

consequente aumento da liberação de CD-23 solúvel e maior diferenciação de células B. Na segunda coleta, quando esse processo inflamatório estivesse mais atenuado, então poderia haver a autorregulação da IgE, cuja concentração elevada, por si só, inibiria o processo, reduzindo a concentração de CD-23 solúvel. Essa hipótese, apesar de parecer manter uma lógica fisiológica, merece cautela, posto que, no que se refere ao CD-23 solúvel, a discussão dos resultados ficou prejudicada dada a escassez de estudos tanto na literatura nacional quanto na internacional.

Apesar disso, os resultados do presente estudo diferiram daqueles relatados por Matalliotakis *et al.* (2000), mas essa comparação não pareceu muito pertinente, porque esses autores procuraram determinar a redução das concentrações de CD-23 solúvel no tratamento da endometriose com danazol e acetato de leuprolide, não empregando um desenho tipo caso controle. O estudo de Odukoya *et al.* (1996b) comprovou aumento do CD-23 solúvel em fluído peritoneal, comparando pacientes com endometriose a controles, mas não dosou o marcador no sangue periférico, o que impossibilita a comparação com os nossos resultados.

Provavelmente devido à grande variação das concentrações médias de CD-23 solúvel, tanto nos casos quanto nos controles, registrou-se que a concentração dos casos foi menor que a dos controles, exceto na ausência de sintomas intestinais na segunda coleta, concordando com os achados de Odukoya *et al.* (1995). No entanto não se encontraram outras evidências que pudessem explicar esses achados.

A partir da comparação dos resultados entre pacientes sem endometriose e aquelas com endometriose classificada segundo a localização dos implantes, foi possível desvelar que as concentrações do CA-125 diferenciaram apenas os casos com endometriose ovariana, o que talvez possa ser atribuído a um maior suprimento sanguíneo nessa localização, o que determinaria maior expressão do marcador pelos epitéliócitos (Mikhaleva *et al.*, 2006).

Comparando os controles aos casos, classificados segundo o grau da endometriose pela ASRM, observou-se que as concentrações do CA-125 diferenciaram pacientes com endometriose avançada (graus III ou IV) daquelas sem doença, corroborando os achados de Barbosa *et al.* (2009), que identificaram positividade mais frequente do OC-125 nas endometrioses avançadas de Abrão *et al.* (1997) e Abrão *et al.* (1999), relatando concentrações médias maiores do CA-125 nesses casos, o que sugere uma correlação entre os níveis séricos de CA-125 e a atividade proliferativa das células epiteliais nas lesões endometrióticas.

Foi possível constatar também que as concentrações médias do CA-125 diferenciaram pacientes com padrão estromal ou glandular bem diferenciado daquelas sem doença, exclusivamente na segunda coleta, embora os valores de p para a primeira coleta estivessem abaixo do nível de significância de 0,10. Este detalhamento de análise das concentrações médias do CA-125 em relação à classificação histológica da endometriose pélvica, não foi localizado em outros trabalhos nacionais ou internacionais, o que inviabilizou a discussão de nossos achados.

Restringindo a análise dos resultados às pacientes com endometriose, menor diferença da concentração média do CA-125 da segunda coleta em relação à primeira ocorreu nos casos de endometriose peritoneal ou profunda, e aquelas com padrão histológico glandular bem diferenciado ou indiferenciado. Esses achados podem indicar que a intensidade do dano tecidual foi de tal ordem que inviabilizou uma proliferação celular capaz de estimular aumento da liberação de maiores concentrações de CA-125. Apesar disso, esta hipótese deve ser considerada com cautela, porque não se identificaram significâncias estatísticas desse marcador, em ambas as coletas, entre endometriose em estágio inicial e avançado, assim como entre as lesões classificadas histologicamente.

Abrão *et al.* (1997) referiram resultados semelhantes e justificaram o fato afirmando que, além das alterações da concentração do CA-125, são necessárias outras informações para o diagnóstico de endometriose, tais como dados clínicos e de imagem. Apesar disso, esses autores ressaltaram que o CA-125 poderia ser útil no acompanhamento das pacientes em tratamento.

Hassa *et al.* (2009), ao compararem 60 mulheres com endometriose histologicamente comprovada a 37 mulheres sem a doença, também não encontraram diferenças entre esses grupos e para os casos de endometriose inicial e avançada, testando citocinas e contagem de células T *helper*, *natural killer* e células B. Cho *et al.* (2008) referiram diferenças significantes da concentração de CA-125 entre casos e controles, mas

reiteraram a baixa sensibilidade do método para diferenciar entre endometriose inicial e avançada, recomendando a associação de leucometria específica em sangue periférico a essa dosagem, para melhorar a acurácia do método.

No entanto Mihalyi *et al.*, em 2010, diferentemente desses autores, tanto encontraram diferenças da concentração do CA-125 entre casos e controles, como puderam diferenciar os estádios da endometriose. Cabe ressaltar que esses autores fizeram tal assertiva empregando não apenas o CA-125 como biomarcador diagnóstico, mas associaram-no ao CA-19-9, IL-6, IL-8, proteína C reativa de alta sensibilidade e fator de necrose tumoral alfa, o que parece justificar a maior sensibilidade e especificidade.

A associação entre as concentrações séricas de CA-125 e a localização da endometriose tem sido referida por outros autores (Koninckx e Martin, 1992; Pittaway *et al.*, 1995), especialmente nos implantes peritoneais, mas não se encontrou referência a altas concentrações quando o implante localizava-se no ovário em comparação com as localizações peritoneal ou profunda, como comprovamos no presente estudo, com diferenças significantes na primeira coleta (Tabela 10). Esse achado reforça a persistência de dúvidas sobre o real mecanismo de liberação do CA-125 na circulação. Uma hipótese para explicar nossos achados pode ser o fato de que a endometriose superficial causaria aumento das concentrações de CA-125 no sangue, ao passo que a doença profunda promoveria sua elevação no fluido peritoneal (Koninckx e Martin, 1992).

Apesar de não termos identificado associação entre a classificação da endometriose pela ASRM e pela histologia, assim como segundo a localização e as concentrações médias do CD-23 solúvel, o fato em si não invalida a presente pesquisa, mas, sim, soma-se aos esforços para a identificação de biomarcadores no diagnóstico não invasivo e acurado da endometriose (Yang *et al.*, 2004; Mihalyi *et al.*, 2010).

Na tentativa de enriquecer o conhecimento da associação entre CA-125, CD-23 solúvel e endometriose, foram analisadas as relações das concentrações dos marcadores, determinando-se sua razão, já que estes marcadores estão envolvidos em processos fisiológicos distintos, um relacionado à proliferação celular epitelial e o outro, à reação inflamatória (Tabelas 4 a 12).

Ainda assim, poucas foram as diferenças significantes identificadas para a associação dessas relações com a localização e a classificação da endometriose, diferindo do que se verificou da análise dessas relações com os sintomas característicos da endometriose. A razão entre os marcadores permitiu diferenciar casos e controles com dor pélvica crônica acentuada (variando de seis a 10 pela EVA), presença de dismenorréia severa, ausência de infertilidade, presença de sintomas intestinais e ausência de sintomas urinários.

Os achados mais importantes do presente estudo foram a confirmação do CA-125 como marcador biológico capaz de diferenciar casos e controles, associando-se a queixas de dor pélvica crônica, dismenorréia, dispareunia de profundidade, sintomas intestinais e contribuir para o

diagnóstico da endometriose ovariana. Além disso, foi possível identificar associação entre a presença de sintomas intestinais e a concentração média de CD-23 solúvel na segunda coleta. Desta forma, este estudo confirma que o diagnóstico não invasivo da endometriose continua sendo ainda um desafio, apesar do aumento das possibilidades diagnósticas, representadas pela dosagem do CA-125 e do CD-23 solúvel, o que reforça a importância das pesquisas com esse objetivo, evitando que mulheres com suspeita de endometriose sejam submetidas a procedimento invasivo desnecessário e não isento de risco.

6 CONCLUSÕES

A avaliação sérica do CA-125 e do CD-23 solúvel, em pacientes com endometriose pélvica durante os três primeiros dias do ciclo menstrual (1ª coleta) e durante o oitavo, nono ou décimo dia (2ª coleta), permitiu-nos concluir que:

- As concentrações médias do CA-125 foram maiores em pacientes com endometriose quando comparadas às de mulheres sem a doença, sendo que seus níveis médios foram mais elevados na 1ª coleta nas portadoras da doença;
- em relação ao quadro clínico, as concentrações médias do CA-125 foram mais elevadas nas pacientes com endometriose quando comparadas às pacientes sem a doença, nas seguintes situações:
 - na segunda coleta em pacientes com queixa de dor pélvica crônica e dispareunia de profundidade;
 - em ambas as coletas em pacientes com queixa de dismenorréia severa;
 - em ambas as coletas em pacientes sem queixa de infertilidade;
 - na segunda coleta em pacientes com e sem queixa de alterações intestinais cíclicas;
 - em ambas as coletas em pacientes sem queixa de alterações urinárias cíclicas;

- em relação ao local de acometimento da endometriose, à classificação da endometriose pela ASRM e à classificação histológica, as concentrações médias do CA-125 foram mais elevadas nas pacientes com endometriose, quando comparadas às pacientes sem a doença, permitindo a diferenciação de endometriose ovariana, endometriose no grau III ou IV e os padrões histológicos estromal ou glandular bem diferenciado;
- as concentrações médias do CD-23 solúvel foram menores em pacientes com endometriose quando comparadas às das mulheres sem a doença, porém não houve significância estatística;
- as concentrações médias do CD-23 solúvel foram menores na segunda coleta em pacientes sem endometriose com queixa de alterações intestinais cíclicas, quando comparadas às de mulheres com a doença.

7 ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Título: Avaliação do CA-125 e do CD-23 solúvel em duas fases do ciclo em pacientes com endometriose pélvica

Investigadora Principal: Dr^a. Ivana Maria de Luna Ramos

Orientador: Prof. Dr. Maurício Simões Abrão

Unidade: – Recife, PE

Pesquisador: Dra. Ivana Maria de Luna Ramos - CRM 11301 PE

Avaliação do risco da pesquisa: sem risco (x) risco mínimo () risco baixo () risco médio () risco maior ()

Duração da pesquisa: 2 anos

Você está sendo convidada para participar de um estudo clínico, pois é portadora de endometriose pélvica (uma doença inflamatória na qual há glândulas e tecido endometrial fora das camadas de tecidos que compõem o útero).

Através deste documento, você será informada, em detalhes, sobre esse estudo. Sua participação é totalmente voluntária e, caso decida não participar após a leitura deste documento e tendo recebido as explicações sobre o estudo, não haverá qualquer prejuízo para o seu tratamento neste hospital ou em qualquer outro. Caso decida participar, solicitamos que assine este documento no local indicado, para confirmar que recebeu todas as informações necessárias.

Como o tratamento da endometriose exige um diagnóstico minucioso, é preciso que você concorde em ser submetida a: 1) investigação detalhada de suas queixas respondendo a algumas perguntas de sua Médica Assistente, Dr^a. Ivana Maria de Luna Ramos; 2) exame físico e ginecológico minucioso, em período próximo a sua menstruação; 3) ultrassonografia pélvica, 4) imagem por ressonância magnética pélvica e 5) um exame denominado videolaparoscopia, que consiste na introdução em sua vagina de uma fibra flexível, dotada de uma câmara óptica na extremidade, que permite à Médica examinar seu aparelho reprodutor internamente, para seu diagnóstico por biópsia e tratamento.

Além desses exames, que fazem parte da rotina ginecológica para diagnóstico e tratamento da endometriose, neste estudo, você também deverá ter a coleta de 8 mL de seu sangue, por meio de punção de veia no seu antebraço, em dois momentos: a) entre o primeiro e o terceiro dia de seu ciclo menstrual; 2) entre o oitavo e décimo dia de seu ciclo menstrual, para determinar a presença e a quantidade de substâncias denominadas biomarcadores. O biomarcador CA-125 presta-se a indicar a gravidade da endometriose e já é considerado útil para guiar qual a melhor conduta no tratamento de sua doença.

O objetivo deste estudo é identificar a relação entre a quantidade do CA-125, das queixas que a senhora apresenta e dos resultados dos exames de imagem (ultrassonografia e imagem por ressonância magnética) com um novo biomarcador de endometriose, denominado CD-23 solúvel.

Este estudo se justifica porque o diagnóstico da endometriose inicial oferece dificuldade e pode ser que o CD-23 solúvel auxilie no diagnóstico desses casos iniciais, diminuindo assim os resultados falso-negativos (pessoas que têm a doença, mas o resultado dos outros testes não é um indicativo seguro da necessidade da videolaparoscopia).

Para participar, será necessário que você compareça a três consultas. Na primeira consulta, será realizada uma entrevista, para preenchimento de um questionário com perguntas sobre seu histórico (incluindo queixas) e exame físico e ginecológico minucioso. Na segunda consulta, será feita a coleta de seu sangue para determinação de hormônios, do CA-125 e do CD-23 solúvel. Na terceira consulta, em função dos resultados dos exames, a senhora será submetida à videolaparoscopia e a nova coleta de sangue para determinação dos dois biomarcadores.

A coleta de 8 mL de sangue (o equivalente a uma colher de sobremesa) será feita por um profissional capacitado, através de punção de uma veia no seu braço, utilizando seringa estéril e agulha descartável. No sangue coletado, será realizada a determinação dos hormônios, do CA-125 e do CD-23 solúvel. Esta amostra de sangue será utilizada única e exclusivamente para este estudo e não poderá ser utilizada para pesquisas futuras.

O estudo em si não lhe trará qualquer risco de vida. Os riscos que podem existir são os de uma coleta comum de sangue, como hematoma (mancha roxa) e dor no local da punção, e mais raramente, tromboflebite, que é uma infecção no vaso em que foi realizada a coleta. Caso ocorram, você deve comunicar imediatamente à médica responsável por esta pesquisa para que seja feito o tratamento adequado.

A principal vantagem da participação no estudo será que seu diagnóstico de endometriose poderá ser mais seguro. Além disso, caso fique provado que o CD-23 solúvel é um bom biomarcador para diagnóstico de endometriose inicial, isto irá beneficiar outras pessoas que necessitam tratamento de endometriose, permitindo iniciar o tratamento mais precocemente.

Você será informado de qualquer alteração no estudo ou qualquer nova observação pertencente ao mesmo. Os seus dados, gerados na sua participação neste estudo, serão registrados no seu prontuário e mantidos em sigilo, sendo disponível apenas para você, as autoridades de saúde e a pesquisadora responsável. Solicitamos também a sua autorização para publicar os resultados deste estudo em congressos e revistas científicas, sem que o seu nome apareça.

Esclarecemos também que você pode abandonar o estudo a qualquer momento, se assim desejar, sem que isso resulte em qualquer penalidade ou perda de seus direitos de assistência nesta instituição. Você não receberá compensação financeira por sua participação neste estudo. Se eventuais danos decorrentes deste estudo ocorrerem, seus direitos legais estarão preservados, como também não terá qualquer gasto. Se você ainda tiver qualquer dúvida ou outras perguntas relativas a este estudo ou aos seus direitos, no

que diz respeito a sua participação, ou ainda para comunicar eventos adversos, pode entrar em contato com Dr^a. Ivana Maria de Luna Ramos pelos telefones (81) 3474-3555 ou (81) 9975-4979, podendo ligar a cobrar. Pode também entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, situado na Avenida Professor Moraes Rego, sn, Cidade Universitária, ou pelo telefone (81) 2120-8588, ou ainda pelo endereço eletrônico cepccs@ufpe.br.

Este documento consta de duas vias, que serão igualmente assinadas, ficando uma com você e outra de posse do investigador. Assinando este documento, você concorda em seguir as instruções das pessoas que estão conduzindo e monitorizando este estudo, de forma a obter o máximo de benefícios da atenção médica oferecida por esta pesquisa. Você declara também ter esclarecido suas dúvidas com Dr^a. Ivana Maria de Luna Ramos; declara que concorda em participar da pesquisa e que foi esclarecido sobre seus direitos.

1 – Nome da Paciente: _____

Documento de Identidade Número: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: (____) _____

2 – Responsável Legal: _____

Natureza (grau de parentesco, tutor, curador, etc.) _____

Documento de Identidade Número: _____ Data de Nascimento: ____/____/____

Endereço: _____ Bairro: _____

Cidade: _____ CEP: _____ Telefone: (____) _____

____/____/____

Assinatura do Paciente ou de seu Representante Legal

Pesquisadora: Dr^a. Ivana Maria Luna Ramos – CRM 11301 PE

Testemunha 1: Nome:

Testemunha 2: Nome:

Obs: Em caso de dúvidas ou alguma reação referente à coleta fazer contato com:
Dr^a. Ivana Maria de Luna Ramos

Telefones: 81-34743555 e 81-99754979

Endereço: Av. Barreto de Menezes, 800, Lj. 14-A, Piedade - Jaboatão dos Guararapes - PE, CEP: 54.350-000

e-mail: ladonna@veloxmail.com.br

**ANEXO B – Aprovação do Comitê de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das
Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo – USP**

Carta datada de 03.08.10

Ao

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 04.10.10 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **0151/07** intitulado **"AVALIAÇÃO DO CA-125 E DO CD-23 SOLÚVEL EM 2 FASES DO CICLO EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE PÉLVICA"**, aprovado em 30.05.07, será dissertação de mestrado da aluna IVANA MARIA DE LUNA RAMOS, tendo como orientador **DR. SÉRGIO PODGAEC**.

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. MAURICIO SIMÕES ABRÃO**

CAPPesq, 05 de outubro de 2010.

*Prof. Dr. Edmund Chaua Bertini
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação Obstetrícia e
Ginecologia - DGO/EMUSP*

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO C – Solicitação de autorização à Comissão de Pós-Graduação para mudança de título da dissertação de Mestrado

Serviço de Pós-Graduação

Rua Teodoro Sampaio, 115 – 1º andar
Prédio do Instituto Oscar Freire
CEP 05405-000 - São Paulo – SP – Brasil
Fone: (11) 3061-8203/04/05 – Fax: 3061-8215

São Paulo, 05 de Outubro de 2010

À
COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO

ASSUNTO: MUDANÇA DE TÍTULO

(PREENCHER À MAQUINA, COMPUTADOR E/OU LETRA DE FORMA LEGÍVEL)

Nome: IVANA MARIS DE LUNA RAMOS
Orientador/a: SÉRGIO PODGAEC
Programa: OBSTETRICIA E GINECOLOGIA Curso: ☒ Mestrado () Doutorado

Solicito a V. Ss. análise de mudança do título da minha (☒) Dissertação de Mestrado () Tese de Doutorado.

DE: AValiação do CA-125 e do CD-23 SOLÚVEL EM
2 FASES DO CICLO EM PACIENTES COM ENDOMETRIOSE
PÉLVICA

PARA: AValiação do CA-125 e do CD-23 SOLÚVEL EM
PACIENTES COM ENDOMETRIOSE PÉLVICA

JUSTIFICATIVA:

(no caso de mudança de projeto, encaminhar a aprovação do novo projeto pela CAPPesq)

Assinatura do(a) Orientador(a)

Dr. Sérgio Podgaec
CRM: 72644
Ginecologia e Obstetrícia

Prof. Dr. Edmund Chada Barakat
Coordenador do Programa de
Pós-Graduação Obstetrícia e
Ginecologia - POG/PMUSP

Assinatura do Coordenador(a)

ANEXO D – Carta de Anuência do Laboratório RDO

São Paulo, 29 de novembro de 2006

DECLARAÇÃO

Declaro para os devidos fins que a RDO Diagnósticos Médicos assume responsabilidade integral pela realização dos exames laboratoriais (CA 125 II e CD23 solúvel) do trabalho científico da Dra. Ivana Maria de Luna Ramos.

Dr. Ricardo M. de Oliveira

Diretor Médico e Fundador

Av. Brasil, 1150 – Jardim América
01430-001 – São Paulo-SP
Fone/Fax: 55 11 3063.5926
www.rdiagnosticos.com.br
www.rdo.med.br

ANEXO E – Protocolo de Pesquisa

1. Registro: _____ 2. Nome: _____ 3. Idade: _____ 4. G _____ P _____
A _____

5. Indicação cirúrgica: _____ 6. Data de ingresso na
pesquisa: ____/____/____

ANAMNESE: QUEIXAS PRINCIPAIS:

7. Dismenorréia – Escala VAS (Visual analogic scale) escolher um número de 0 a 10.

8. Dispareunia profunda: Sim ☐ Não ☐ Virgem ☐

9. Algia pélvica acíclica: Escala VAS (Visual analogic scale) - escolher um número de 0 a 10.

10. Infertilidade: Sim ☐ Não ☐ Nunca tentou ☐

11. Sintomas intestinais: Sim ☐ Não ☐

11A. Dor intestinal cíclica: Escala (VAS) escolher um número de 0 a 10

11B. Diarréia cíclica: Sim ☐ Não ☐ 11C. Sangramento intestinal cíclico: Sim ☐ Não ☐

12. Sintomas urinários: Sim ☐ Não ☐

12A. Dor urinária cíclica: Escala (VAS) escolher um número de 0 a 10

12B. Disúria cíclica: sim ☐ não ☐ **12C.** Polaciúria cíclica: sim ☐ não ☐ **12D.** Hematúria: sim ☐ não ☐

EXAME FÍSICO: ACHADOS AO TOQUE

13. Dor em fundo de saco de Douglas: Escala (VAS) escolher um número de 0 a 10

14. Aumento anexial: sim ☐ não ☐ **15.** Espessamento do ligamento útero-sacro: sim ☐ não ☐

16. Nódulos retro-uterinos: sim ☐ não ☐

EXAMES COMPLEMENTARES: EXAMES DE IMAGENS

17. Ultrassonografia transvaginal ou pélvica: _____

18. Ressonância magnética da pelve: _____

EXAMES COMPLEMENTARES: EXAMES LABORATORIAIS

19. Hormônios: FSH____ E2____ PRL____ PROG____ LH (opcional)____ TSH (opcional)____

20. Ca125: 1º d/ciclo____ 2º d/ciclo____ 3º d/ciclo____ 8º d/ciclo____ 9º d/ciclo____ 10º d/ciclo____

21. CD23: 1º d/ciclo____ 2º d/ciclo____ 3º d/ciclo____ 8º d/ciclo____ 9º d/ciclo____ 10º d/ciclo____

22. Fluido peritoneal: 1º d/ciclo____ 2º d/ciclo____ 3º d/ciclo____ 8º d/ciclo____ 9º d/ciclo____ 10º d/ciclo____

23. CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

23A. Padrão estromal: ☐

23B. Padrão glandular bem diferenciado: ☐

23C. Padrão glandular indiferenciado: ☐

23D. Padrão glandular misto: ☐

24. Estadiamento cirúrgico segundo ASRM: Estádio: _____

25. Estadiamento cirúrgico segundo profundidade: _____

Presença de endometriose em:

25A. Ovário: sim ☐ não ☐

25B. Peritônio: sim ☐ não ☐

25C. Profunda: sim ☐ não ☐

ANEXO F – Distribuição dos dados de pesquisa relativos aos sintomas relacionados à endometriose e achados ao exame ginecológico

	grupos	Iniciais	idade	intensidade de dismenorréia	dispareunia profunda	dor pélvica	infertilidade	sintomas intestinais	sintomas urinários	dor em fundo de saco de Douglas	aumento anexial	espessamento do ligamento útero- sacro	nódulo retrouterino
1	caso	FSV	30	1 a 5	sim	10	sim	sim	não	4	não	não	não
2	caso	VODS	30	6 a 10	sim	0	sim	sim	não	3	não	não	não
3	caso	PDO	30	6 a 10	sim	8	sim	sim	não	4	não	não	não
4	caso	POVB	30	6 a 10	não	1	sim	sim	não	2	não	não	não
5	caso	RAFM	31	6 a 10	não	6	sim	sim	não	4	não	sim	sim
6	caso	ABG	32	6 a 10	não	7	sim	sim	não	6	sim	sim	sim
7	caso	PCCS	26	6 a 10	sim	0	não	sim	não	5	não	sim	sim
8	caso	ALS	26	6 a 10	sim	4	não	sim	não	4	sim	sim	não
9	caso	GAAL	26	6 a 10	sim	7	não	sim	não	4	não	não	não
10	caso	LKCFs	23	6 a 10	sim	6	não	sim	não	5	não	sim	não
11	caso	AVA	31	6 a 10	sim	6	não	sim	não	2	não	sim	não
12	caso	SFD	37	6 a 10	sim	6	não	sim	não	6	sim	não	não
13	caso	ACNT	24	1 a 5	não	2	nunca tentou	sim	não	4	sim	não	não
14	caso	PRG	18	6 a 10	.	0	nunca tentou	sim	não	.	sim	sim	não
15	caso	LCL	28	6 a 10	sim	5	nunca tentou	sim	não	2	não	não	não
16	caso	MRP	18	6 a 10	sim	7	nunca tentou	sim	não	4	não	sim	não
17	caso	NCLR	34	6 a 10	sim	10	nunca tentou	sim	não	0	não	não	não
18	caso	MALV	20	6 a 10	não	10	nunca tentou	sim	não	5	não	não	não
19	caso	MJGM	30	1 a 5	sim	0	sim	não	não	3	sim	sim	não
20	caso	RSV	40	1 a 5	sim	0	sim	não	não	4	sim	sim	sim

continua

continuação

	grupos	Iniciais	idade	intensidade de dismenorréia	dispareunia profunda	dor pélvica	infertilidade	sintomas intestinais	sintomas urinários	dor em fundo de saco de Douglas	aumento anexial	espessamento do ligamento útero- sacro	nódulo retrouterino
21	caso	DSPC	30	1 a 5	não	1	sim	não	não	1	sim	não	não
22	caso	RVSN	21	6 a 10	sim	0	sim	não	não	2	não	não	não
23	caso	JF	25	6 a 10	sim	0	sim	não	não	4	sim	sim	não
24	caso	SFMF	32	6 a 10	sim	5	sim	não	não	4	não	sim	sim
25	caso	RNR	35	6 a 10	sim	8	sim	não	não	6	sim	não	não
26	caso	MJGL	30	6 a 10	sim	8	sim	não	não	8	sim	sim	sim
27	caso	NMNSR	29	6 a 10	não	5	sim	não	não	0	não	não	não
28	caso	CKRA	27	6 a 10	não	7	sim	não	não	6	não	sim	não
29	caso	LFST	27	.	não	0	não	não	não	1	sim	não	não
30	caso	KSCC	29	6 a 10	sim	0	não	não	não	3	não	não	não
31	caso	ALGS	36	6 a 10	sim	0	não	não	não	3	não	sim	sim
32	caso	MJL	34	6 a 10	sim	5	não	não	não	2	não	não	não
33	caso	CSM	27	6 a 10	sim	7	não	não	não	5	sim	não	não
34	caso	MBDSS	32	6 a 10	sim	9	não	não	não	4	sim	não	não
35	caso	VSA	25	6 a 10	sim	10	não	não	não	5	não	não	não
36	caso	APRV	41	6 a 10	não	0	não	não	não	4	sim	não	não
37	caso	MGN	40	6 a 10	não	0	não	não	não	3	sim	sim	não
38	caso	KMOA	35	6 a 10	não	0	não	não	não	8	sim	sim	sim
39	caso	CDRM	21	6 a 10	não	4	não	não	não	4	não	sim	não
40	caso	MLS	40	6 a 10	não	5	não	não	não	4	não	não	não
41	caso	PRCA	21	.	.	0	nunca tentou	não	não	.	.	.	.
42	caso	TMN	18	6 a 10	.	1	nunca tentou	não	não	.	.	.	.
43	caso	AAB	23	6 a 10	.	10	nunca tentou	não	não	.	.	.	.
44	caso	BGSM	22	6 a 10	não	0	nunca tentou	não	não	4	sim	não	não
45	controle	GCS	39	1 a 5	não	0	sim	sim	sim	1	não	não	não

continua

continuação

	grupos	Iniciais	idade	intensidade de dismenorréia	dispareunia profunda	dor pélvica	infertilidade	sintomas intestinais	sintomas urinários	dor em fundo de saco de Douglas	aumento anexial	espessamento do ligamento útero- sacro	nódulo retrouterino
46	controle	NAL 0	20	6 a 10	sim	0	sim	sim	sim	2	sim	não	não
47	controle	MBS	35	6 a 10	sim	5	sim	sim	sim	3	não	não	não
48	controle	MRMFV	31	6 a 10	não	5	não	não	sim	2	não	não	não
49	controle	GSS	29	.	não	0	sim	sim	não	0	não	não	não
50	controle	APSM	26	1 a 5	sim	4	sim	sim	não	2	não	não	não
51	controle	SSFS	25	1 a 5	não	9	sim	sim	não	0	não	não	não
52	controle	SAL	28	6 a 10	não	0	sim	sim	não	2	não	não	não
53	controle	SSBP	27	1 a 5	sim	0	não	sim	não	2	não	não	não
54	controle	ASL	35	6 a 10	sim	5	não	sim	não	4	não	não	não
55	controle	BCS	36	6 a 10	sim	5	não	sim	não	5	não	não	não
56	controle	IFB	32	6 a 10	sim	7	não	sim	não	3	não	não	não
57	controle	SSA	27	6 a 10	sim	8	não	sim	não	2	não	não	não
58	controle	AAA	32	6 a 10	sim	8	não	sim	não	3	sim	não	não
59	controle	VCA	22	6 a 10	sim	9	não	sim	não	4	não	não	não
60	controle	FAM	35	6 a 10	não	0	não	sim	não	3	não	não	não
61	controle	MRA	37	6 a 10	não	0	não	sim	não	1	sim	não	não
62	controle	AMA	22	6 a 10	não	0	não	sim	não	2	sim	não	não
63	controle	IFS	30	6 a 10	não	4	não	sim	não	3	não	não	não
64	controle	JMS	35	6 a 10	não	4	não	sim	não	4	não	não	não
65	controle	MFSN	36	6 a 10	não	6	não	sim	não	0	não	não	não
66	controle	EFD	30	6 a 10	não	9	não	sim	não	1	sim	não	não
67	controle	MTSM	22	6 a 10	sim	7	nunca tentou	sim	não	2	não	não	não
68	controle	SGL	30	6 a 10	não	9	nunca tentou	sim	não	0	não	não	não
69	controle	EPP	30	.	não	0	sim	não	não	0	não	não	não
70	controle	ADCS	27	.	não	0	sim	não	não	0	não	não	não
71	controle	AML	26	.	não	0	sim	não	não	0	não	não	não

continua

continuação

	grupos	Iniciais	idade	intensidade de dismenorréia	dispareunia profunda	dor pélvica	infertilidade	sintomas intestinais	sintomas urinários	dor em fundo de saco de Douglas	aumento anexial	espessamento do ligamento útero- sacro	nódulo retrouterino
72	controle	MML	31	.	não	0	sim	não	não	0	não	não	não
73	controle	FOF	35	.	não	0	sim	não	não	3	não	não	não
74	controle	CAFM	25	.	não	0	sim	não	não	0	não	não	não
75	controle	VCM	32	.	não	1	sim	não	não	0	não	não	não
76	controle	NMSB	32	1 a 5	sim	0	sim	não	não	0	não	não	não
77	controle	ZES	31	1 a 5	sim	4	sim	não	não	1	sim	não	não
78	controle	MAFS	36	1 a 5	não	0	sim	não	não	0	não	não	não
79	controle	MCBSE	33	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
80	controle	CRSF	27	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
81	controle	RMS	26	.	não	0	não	não	não	0	sim	não	não
82	controle	OFSM	34	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
83	controle	DPS	26	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
84	controle	ILT	25	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
85	controle	JSR	36	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
86	controle	EFA	27	.	não	0	não	não	não	0	sim	não	não
87	controle	LMP	44	.	não	0	não	não	não	0	não	não	não
88	controle	EBM	40	.	não	2	não	não	não	0	não	não	não
89	controle	LMBF	33	1 a 5	não	4	não	não	não	2	sim	não	não
90	controle	AMC	45	6 a 10	sim	3	não	não	não	4	não	não	não
91	controle	LEML	23	6 a 10	sim	4	não	não	não	2	sim	não	não
92	controle	RES	27	6 a 10	sim	5	não	não	não	2	não	não	não
93	controle	RJS	30	6 a 10	não	0	não	não	não	2	não	não	não
94	controle	JCSA	20	1 a 5	.	0	nunca tentou	não	não	.	.	.	não
95	controle	RSC	42	1 a 5	não	2	nunca tentou	não	não	1	não	não	não
96	controle	MRA	44	1 a 5	não	6	nunca tentou	não	não	0	não	não	não

continua

													conclusão
	grupos	Iniciais	idade	intensidade de dismenorréia	dispareunia profunda	dor pélvica	infertilidade	sintomas intestinais	sintomas urinários	dor em fundo de saco de Douglas	aumento anexial	espessamento do ligamento útero- sacro	nódulo retrouterino
97	controle	HCA	24	6 a 10	.	0	nunca tentou	não	não	.	.	.	.
98	controle	MSS	34	6 a 10	.	3	nunca tentou	não	não	.	.	.	.
99	controle	MGNS	20	6 a 10	sim	3	nunca tentou	não	não	2	sim	não	não
100	controle	EDS	24	6 a 10	sim	4	nunca tentou	não	não	0	não	não	não
101	controle	EMM	21	6 a 10	não	8	nunca tentou	não	não	3	sim	não	não
102	controle	EMM	30	6 a 10	não	10	nunca tentou	não	não	3	não	não	não

ANEXO G– Distribuição dos dados de pesquisa relativos à classificação da endometriose pela ASRM, pelo código histológico, pela localização e concentrações do CA-125, do CD-23 solúvel e da razão CA-125/CD-23 solúvel nas duas coletas

	grupo	Iniciais	Idade	Estadiamento ASRM	codigo histologia	Endometriose ovariana	Endometriose peritoneal	Endometriose profunda	Endometriose superficial	CA125 1ª coleta	CA125 2ª coleta	CD 23 solúvel 1ª coleta	CD23 solúvel 2ª coleta
1	caso	FSV	30	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	não	26,70	22,60	41,00	37,80
2	caso	VODS	30	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	5,50	5,60	13,90	14,90
3	caso	PDO	30	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	43,50	23,90	7,10	11,80
4	caso	POVB	30	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	115,90	117,90	134,10	103,80
5	caso	RAFM	31	4	23b glandular bem diferenciado	não	sim	sim	sim	22,50	17,20	20,10	24,30
6	caso	ABG	32	4	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	sim	sim	25,30	11,30	28,20	17,50
7	caso	PCCS	26	4	23a estromal	não	sim	sim	sim	27,60	25,30	37,90	43,80
8	caso	ALS	26	3	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	sim	sim	134,60	135,70	32,20	36,70
9	caso	GAAL	26	1	23a estromal	não	sim	não	sim	21,20	19,00	39,50	40,90
10	caso	LKCFS	23	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	41,30	41,00	42,70	50,40
11	caso	AVA	31	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	63,60	61,60	13,60	11,80
12	caso	SFD	37	4	23d glandular misto	sim	sim	sim	sim	24,40	55,90	46,20	23,10
13	caso	ACNT	24	3	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	não	sim	40,50	41,00	25,90	32,80
14	caso	PRG	18	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	6,90	6,90	33,90	29,80
15	caso	LCL	28	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	não	136,40	59,40	14,60	7,90
16	caso	MRP	18	2	23a estromal	não	sim	não	sim	22,70	21,90	36,70	36,10
17	caso	NCLR	34	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	36,70	49,50	14,90	12,70
18	caso	MALV	20	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	17,60	10,20	66,30	113,10

continua

continuação

	grupo	Iniciais	Idade	Estadiamento ASRM	codigo histologia	Endometriose ovariana	Endometriose peritoneal	Endometriose profunda	Endometriose superficial	CA125 1ª coleta	CA125 2ª coleta	CD 23 solúvel 1ª coleta	CD23 solúvel 2ª coleta
19	caso	MJGM	30	3	23a estromal	sim	sim	sim	sim	25,50	25,50	57,00	56,00
20	caso	RSV	40	4	23d glandular misto	sim	sim	sim	sim	16,40	14,90	21,90	23,70
21	caso	DSPC	30	3	23a estromal	sim	sim	não	sim	222,10	72,70	42,00	47,80
22	caso	RVSN	21	1	23d glandular misto	não	sim	não	não	15,50	10,10	26,20	467,20
23	caso	JF	25	4	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	sim	sim	37,50	35,40	85,80	73,50
24	caso	SFMF	32	3	23a estromal	não	sim	sim	sim	48,50	34,00	40,50	34,80
25	caso	RNR	35	3	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	não	sim	75,40	66,80	16,80	27,20
26	caso	MJGL	30	3	23a estromal	sim	sim	sim	sim	13,60	19,50	47,80	46,30
27	caso	NMNSR	29	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	17,90	9,30	25,20	28,30
28	caso	CKRA	27	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	não	25,80	3,50	38,50	36,00
29	caso	LFST	27	3	23b glandular bem diferenciado	sim	não	sim	sim	33,10	33,50	28,60	28,90
30	caso	KSCC	29	4	23b glandular bem diferenciado	não	sim	sim	sim	38,40	27,60	28,40	23,10
31	caso	ALGS	36	4	23b glandular bem diferenciado	não	sim	sim	sim	31,40	46,80	61,00	57,40
32	caso	MJL	34	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	32,40	22,80	10,80	13,40
33	caso	CSM	27	3	23a estromal	sim	sim	não	sim	92,20	91,30	62,70	51,40
34	caso	MBDSS	32	3	23c glandular indiferenciado	sim	não	não	não	29,10	23,30	51,40	43,50
35	caso	VSA	25	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	4,90	6,50	78,60	40,80
36	caso	APRV	41	3	23a estromal	sim	sim	não	sim	33,50	27,90	34,90	62,20
37	caso	MGN	40	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	115,20	82,50	71,40	83,30
38	caso	KMOA	35	4	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	sim	sim	27,90	24,40	97,10	105,40
39	caso	CDRM	21	1	23b glandular bem diferenciado	não	sim	não	sim	28,40	24,40	24,70	19,00
40	caso	MLS	40	1	23c glandular indiferenciado	não	sim	não	não	42,70	43,30	26,70	21,80
41	caso	PRCA	21	3	23d glandular misto	sim	sim	não	sim	238,00	173,20	53,80	47,00

continua

continuação

	grupo	Iniciais	Idade	Estadiamento ASRM	codigo histologia	Endometriose ovariana	Endometriose peritoneal	Endometriose profunda	Endometriose superficial	CA125 1ª coleta	CA125 2ª coleta	CD 23 solúvel 1ª coleta	CD23 solúvel 2ª coleta
42	caso	TMN	18	3	23a estromal	sim	sim	não	sim	47,80	39,90	55,30	36,00
43	caso	AAB	23	4	23b glandular bem diferenciado	sim	sim	sim	sim	128,50	125,70	90,00	139,10
44	caso	BGSM	22	3	23a estromal	sim	sim	não	sim	52,70	47,60	59,60	68,90
45	controle	GCS	39	0	.	não	não	não	não	26,10	20,90	13,60	17,30
46	controle	NAL 0	20	0	.	não	não	não	não	5,90	6,10	141,30	151,10
47	controle	MBS	35	0	.	não	não	não	não	16,00	13,40	172,50	133,60
48	controle	MRMFV	31	0	.	não	não	não	não	14,50	11,00	25,50	25,60
49	controle	GSS	29	0	.	não	não	não	não	10,40	14,30	80,70	21,60
50	controle	APSM	26	0	.	não	não	não	não	9,10	9,40	22,60	191,70
51	controle	SSFS	25	0	.	não	não	não	não	138,90	29,40	142,00	211,00
52	controle	SAL	28	0	.	não	não	não	não	32,80	26,60	5,20	12,40
53	controle	SSBP	27	0	.	não	não	não	não	4,50	10,80	38,50	41,10
54	controle	ASL	35	0	.	não	não	não	não	16,00	16,20	14,80	35,10
55	controle	BCS	36	0	.	não	não	não	não	40,90	43,80	52,40	57,00
56	controle	IFB	32	0	.	não	não	não	não	2,80	2,70	70,90	61,20
57	controle	SSA	27	0	.	não	não	não	não	18,40	14,40	31,90	27,80
58	controle	AAA	32	0	.	não	não	não	não	34,60	15,40	12,80	18,50
59	controle	VCA	22	0	.	não	não	não	não	31,40	16,80	66,90	39,10
60	controle	FAM	35	0	.	não	não	não	não	5,50	5,00	33,90	47,80
61	controle	MRA	37	0	.	não	não	não	não	25,10	19,00	36,00	43,70
62	controle	AMA	22	0	.	não	não	não	não	23,40	12,20	52,70	42,60
63	controle	IFS	30	0	.	não	não	não	não	35,00	10,10	29,60	32,40
64	controle	JMS	35	0	.	não	não	não	não	34,10	39,10	217,40	340,80
65	controle	MFSN	36	0	.	não	não	não	não	19,40	21,60	39,60	39,60
66	controle	EFD	30	0	.	não	não	não	não	28,80	17,50	44,30	34,90
67	controle	MTSM	22	0	.	não	não	não	não	10,70	10,30	76,10	71,40

continua

continuação

	grupo	Iniciais	Idade	Estadiamento ASRM	codigo histologia	Endometriose ovariana	Endometriose peritoneal	Endometriose profunda	Endometriose superficial	CA125 1ª coleta	CA125 2ª coleta	CD 23 solúvel 1ª coleta	CD23 solúvel 2ª coleta
68	controle	SGL	30	0	.	não	não	não	não	26,90	19,20	34,80	34,70
69	controle	EPP	30	0	.	não	não	não	não	30,70	15,20	15,40	18,50
70	controle	ADCS	27	0	.	não	não	não	não	10,00	11,20	24,50	34,20
71	controle	AML	26	0	.	não	não	não	não	17,10	12,80	45,60	26,90
72	controle	MML	31	0	.	não	não	não	não	43,40	45,10	43,20	45,50
73	controle	FOF	35	0	.	não	não	não	não	10,10	10,10	14,60	16,40
74	controle	CAFM	25	0	.	não	não	não	não	6,20	6,40	51,90	71,40
75	controle	VCM	32	0	.	não	não	não	não	20,20	13,90	124,20	100,20
76	controle	NMSB	32	0	.	não	não	não	não	78,40	77,80	23,00	23,00
77	controle	ZES	31	0	.	não	não	não	não	12,40	11,00	24,30	27,60
78	controle	MAFS	36	0	.	não	não	não	não	40,80	35,20	44,50	35,60
79	controle	MCBSE	33	0	.	não	não	não	não	16,10	13,90	11,80	6,70
80	controle	CRSF	27	0	.	não	não	não	não	34,60	24,10	21,30	17,10
81	controle	RMS	26	0	.	não	não	não	não	32,30	33,00	15,10	11,50
82	controle	OFSM	34	0	.	não	não	não	não	17,40	17,50	28,30	24,10
83	controle	DPS	26	0	.	não	não	não	não	17,10	17,10	76,30	72,30
84	controle	ILT	25	0	.	não	não	não	não	15,10	15,10	96,60	87,90
85	controle	JSR	36	0	.	não	não	não	não	21,20	21,40	257,00	217,90
86	controle	EFA	27	0	.	não	não	não	não	14,00	13,70	93,50	97,70
87	controle	LMP	44	0	.	não	não	não	não	5,30	1,10	45,20	52,90
88	controle	EBM	40	0	.	não	não	não	não	6,80	6,60	17,90	17,90
89	controle	LMBF	33	0	.	não	não	não	não	10,60	10,60	20,50	13,20
90	controle	AMC	45	0	.	não	não	não	não	44,30	28,60	12,90	12,90
91	controle	LEML	23	0	.	não	não	não	não	35,50	27,90	72,00	48,30
92	controle	RES	27	0	.	não	não	não	não	20,80	21,10	33,90	22,90
93	controle	RJS	30	0	.	não	não	não	não	31,20	30,60	48,80	51,40
94	controle	JCSA	20	0	.	não	não	não	não	7,60	4,80	224,10	140,80

continua

conclusão													
grupo	Iniciais	Idade	Estadiamento ASRM	codigo histologia	Endometriose ovariana	Endometriose peritoneal	Endometriose profunda	Endometriose superficial	CA125 1ª coleta	CA125 2ª coleta	CD 23 solúvel 1ª coleta	CD23 solúvel 2ª coleta	
95	controle	RSC	42	0	.	não	não	não	não	311,50	148,60	43,40	29,40
96	controle	MRA	44	0	.	não	não	não	não	17,50	15,80	27,20	39,00
97	controle	HCA	24	0	.	não	não	não	não	13,40	13,60	51,60	92,90
98	controle	MSS	34	0	.	não	não	não	não	16,30	21,20	41,20	32,60
99	controle	MGNS	20	0	.	não	não	não	não	15,60	17,90	110,00	91,50
100	controle	EDS	24	0	.	não	não	não	não	39,10	39,40	31,90	18,80
101	controle	EMM	21	0	.	não	não	não	não	52,30	27,10	17,10	19,10
102	controle	EMM	30	0	.	não	não	não	não	16,80	15,00	10,90	18,80

8 REFERÊNCIAS

*

* De acordo com:

Adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).
Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.
Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

- Abrão MS, Gonçalves MOC, Dias Jr JA, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Human Reprod.* 2007;22(12):3092-7.
- Abrão MS, Nerme RM, Carvalho FM, Aldrighi JM, Pinotti JA. Histological classification of endometriosis as a predictor of response to treatment. *Int J Gynecol Obstet.* 2003 ;82:31-41.
- Abrão MS, Podgaec S, Martorelli Filho B, Ramos LO, Pinotti JA; Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Human Reprod.* 1997;12(11):2523-7.
- Abrão MS, Podgaec S, Pinotti JA, Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;66(1):19-22.
- Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(3):139-47.
- Amălinei C, Căruntu ID, Giușcă SE, Bălan RA. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Romanian J Morphol Embryol.* 2010;51(2):215-28.
- Amaral VF, Ferriani RA, Sá MFS, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva ACJ, Moura MD. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *São Paulo Med J.* 2006;124(4):223-7.
- Arruda MS, Petta CA, Abrão MS, Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Human Reprod.* 2003;18(4):756-9.
- ASRM. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1997;67:817-21.

- Ataseven H, Öztürk ZA, Archan M, Yüksel O, Köklü S, Ibis M, Basar Ö, Yilman FM, Yükei I. Cancer antigen 125 levels in inflammatory bowel diseases. *J Clin Lab Anal.* 2009;23:244-8.
- Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86:1296-301.
- Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, Ventura R, Montanino G. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1994;61:438-42.
- Barbosa CP, Souza AMB, Bianco B, Christofolini DM, Mafra FA, Lima GR. OC-125 immunostaining in endometriotic lesion samples. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;281(1):43-7.
- Barbosa CP, Souza AMB, Bianco B, Christofolini D, Bach FAM, Lima GR. Frequency of endometriotic lesions in peritoneum samples from asymptomatic fertile women and correlation with CA125 values. *São Paulo Med J.* 2009;127(6):342-5.
- Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;78(6):1350-1.
- Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta.* 2004;340:41-56.
- Berbel BT, Podgaec S, Abrão MS. Análise da associação entre o quadro clínico referido pelas pacientes portadoras de endometriose e o local de acometimento da doença. *Rev Med.* 2008;87(3):195-200.
- Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:48-59.
- Bon GG, Kenemans P, Dekker LL, Hompes PG, Verstraeten RA, Kamp GJ, Schoemaker J. Fluctuations in CA-125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod.* 1999;14(2):566-70.

- Bossolasco S, Nilsson A, Milito A, Lazzarin A, Linde A, Cinque P, Chiodi F. Soluble CD23 in cerebrospinal fluid: a marker of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in the brain. *AIDS*. 2001;15:1109-13.
- Bourlev V, Larsson A, Olovsson M. Elevated levels of fibroblast growth factor-2 in serum from women with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:755-9.
- Brosens I. Endometriosis rediscovered? *Hum Reprod*. 2004;19:1679-80.
- Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009;360(3):268-79.
- Chamié LP, Blasbalg R, Gonçalves MOC, Carvalho FM, Abrão MS, Oliveira IS. Accuracy of magnetic resonance imaging for diagnosis and preoperative assessment of deep infiltrating endometriosis. *Int J Gynecol Obstetr*. 2009;106:198-201.
- Chang H, Gwack Y, Kingston D, Souvlis J, Liang X, Means RE, Cesarman E, Hutt-Fletcher L, Jung JU. Activation of CD21 and CD23 gene expression by Kaposi's sarcoma-associated herpes virus RTA. *J Virol*. 2005;79(8):4651-63.
- Chêne G, Jaffeux P, Lasnier C, Aublet-Cuvelier B, Matsuzaki S, Jardon K, Mage G, Pouly JL, Canis M. First results of Auvergne's registry of endometriosis. *Gynécol Obstét Fertil*. 2008;36:17-22.
- Cho S, Cho H, Nam A, Kim HY, Choi YS, Park KH, Cho DJ, Lee BS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an adjunct to CA-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2008;90(6):2073-9.
- Colacurci N, Fortunato N, Franciscis P, Fratta M, Cioffi M, Zarcone R, Cardone A. Serum and peritoneal CA-125 levels as diagnostic test for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol*. 1996;66:41-3.
- Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-83.

- Eisermann J, Collins JL. Enzyme immune assay determination of CA-125 in serum, peritoneal fluid, and follicular fluid from women with minimal endometriosis after ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril*. 1989;51(2):344-7.
- Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, Needham LL, Patterson DG Jr, Brambilia P, Gavoni N, Casalini S, Panazza S, Turner W, Gerthoux PM. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect*. 2002;110:629-34.
- Florio P, Reis FM, Torres PB, Calonaci F, Abrão MS, Nascimento LL, Franchini M, Cianferoni L, Petraglia F. High serum follistatin levels in women with ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(10):2600-9.
- Fu SL, Pierre J, Smith-Norowitz TA, Hagler M, Bowne W, Pincus MR, Mueller CM, Zenilman ME, Bluth MH. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. *Clin Exper Immunol*. 2008;153:401-9.
- Gagné D, Rivard M, Pagé M, Lépine M, Platon C, Shazand K, Hugo P, Gosselin D. Development of a nonsurgical diagnostic tool for endometriosis based on the detection of endometrial leukocyte subsets and serum CA-125 levels. *Fertil Steril*. 2003;80(4):876-85.
- Galli SJ, Wedemeyer J, Tsai M. Analyzing the roles of mast cells and basophils in host defense and other biological responses. *Int J Hematol*. 2002;75:363-9.
- Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pasthos CL. Economic burden endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86:1561-72.
- Getahun A, Hjelm F, Heyman B. IgE enhances antibody and T cell responses in vivo via CD-23⁺ B cells. *J Immunol*. 2005;175:1473-82.
- Ghaemmaghami F, Zarchi MK, Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276:559-61.

- Gonçalves MOC, Podgaec S, Dias Jr JA, Gonzalez M, Abrao MS. Transvaginal ultrasonography with bowel preparation is able to predict the number of lesions and rectosigmoid layers affected in cases of deep endometriosis, defining surgical strategy. *Human Reprod.* 2010;25(3):665-71.
- Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:205-17.
- Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Surv.* 2006;62:121-30.
- Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76:1-10.
- Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78:733-9.
- Hassa H, Tanir MH, Teckin B, Kirilmaz SD, Matlu FS. Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood of women with early and late-staged endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279:891-5.
- Hibbert RG, Teriete P, Grundy GJ, Beavil RL, Reljic R, Holers VM, Hannan JP, Sutton BJ, Gould HJ, McDonnell JM. The structure of human CD-23 and its interactions with IgE and CD21. *J Exp Med.* 2005;202(6):751-60.
- Hjelm F, Carlsson F, Getahum A, Heyman B. Antibody-mediated regulation of the immune response. *Scand J Immunol.* 2006;64:177-84.
- Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P. Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):413-9.
- Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA-125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol.* 2004;116:85-8.
- Karagiannis SN, Warrack JK, Jennings KH, Murdock PR, Christie G, Moulder K, Sutton BJ, Gould HJ. Endocytosis and recycling of the complex between CD23 and HLA-DR in human B cells. *Immunology.* 2001;103:319-31.

- Kashiwakura JI, Kawakami Y, Yuki K, Zajonc DM, Hasegawa S, Tomimori Y, Caplan B, Saito H, Furue M, Oettgen HC, Okayama Y, Kawakami T. Polyclonal IgE induces mast cell survival and cytokine production. *Allergol Int.* 2009;58:411-9.
- Kempuraj D, Papadopoulou N, Stanford EJ, Christodoulou S, Madhappan B, Sant GR, Solage K, Adams T, Theoharides TC. Increased numbers of activated mast cells in endometriosis lesions positive for corticotrophin-releasing hormone and urocortin. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52:267-75.
- Kijimoto-Ochiai S. CD23 (the low-affinity IgE receptor) as a C-type lectin: a multidomain and multifunctional molecule. *Cell Mol Life Sci.* 2002;59(4):648-64.
- Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, Kiyomizu M, Teramoto M, Kitaoka Y, Honjo H. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Human Reprod.* 2005;20(7):1999-2003.
- Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril.* 1992;58(5):924-8.
- Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;57(3):523-30.
- Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Horstein MD. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril.* 2002;78:767-72.
- Kurdoglu Z, Gursoy R, Kurdoglu M, Erdem M, Erdem O, Erdem A. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1761-3.

- Lambrinoudaki IV, Augoulea A, Christodoulakos GE, Economou EV, Kaparos G, Kontoravdis A, Papadias C, Creatsas G. Measurable serum markers of oxidative stress response in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;91(1):46-50.
- Li H, Nowak-Wegrzyn A, Charlop-Powers Z, Shreffler W, Chehade M, Thomas S, Roda G, Dahan S, Sperber K, Berin MC. Transcytosis of IgE-antigen complexes by CD23a in human intestinal epithelial cells and its role in food allergy. *Gastroenterol*. 2006;131(1):47-58.
- Martinez V, Diemert MC, Braibant M, Potard V, Charuel JL, Barin F, Costagliota D, Caumes E, Clauvet JP, Autran B, Musset L. Anticardiolipin antibodies in HIV infection are independently associated with antibodies to the membrane proximal external region of gp41 and with cell-associated HIV DNA and immune activation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:123-32.
- Matalliotakis IM, Athanassakis I, Goumenou AG, Neonaki MA, Koumantakis EE, Vassiliadis S, Koumantakis EE. The possible anti-inflammatory role of circulating human leukocyte antigen levels in women with danazol and leuporelin acetate depot. *Mediators Inflamm*. 2001;10:75-80.
- Matalliotakis IM, Neonaki MA, Koumantaki Y, Goumenou AG, Kyriakou DS, Koumantakis EE. A randomized comparison of danazol and leuprolide acetate suppression of serum-soluble CD-23 levels in endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2000;95(1):810-3.
- Matsuno O, Ono E, Ueno T, Takenaka R, Nishitake T, Hiroshige S, Miyazaki E, Kumamoto T, Higuchi Y. Increased serum ADAM8 concentration in patients with drug-induced eosinophilic pneumonia-ADAM8 expression depends on a the allergen route of entry. *Respir Med*. 2010;104:34-9.
- May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):651-74.

- Maytham GD, Dowson HM, Levy B, Kent A, Rockall TA. Laparoscopic excision of rectovaginal endometriosis: report of a prospective study and review of the literature. *Colorectal Dis*. 2010;12(11):1105–12.
- Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, De Smet F, De Moor B, Meuleman C, Billen J, Blanckaert N, Vodolazkaia A, Fulop V, D'Hooghe TM. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Human Reprod*. 2010;25(3):654-64.
- Mikhaleva LM, Voro'eva NN, Samsonova M. Ovarian endometriosis: characteristics of the blood circulatory bed. *Ark Patol*. 2006;68(4):20-2.
- Minelli L, Fanfani F, Fagotti A, Ruffo G, Ceccaroni M, Mereu L, Landi S, Pomini P, Scambia G. Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis. *Arch Surg*. 2009;144(3):234-9.
- Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MAHM, Bongers MY, Van der Veen F, Bossuyt PMM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8.
- Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, Kennedy SH, Zondervan KT. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update*. 2008;14:447-57.
- Mossalayi MD, Arok M, Bertho JM, Blanc C, Dalloul AH, Hofstetter H, Sarfati M, Delespesse G, Debré P. Proliferation of early human myeloid precursors induced by interleukin-1 and recombinant soluble CD23. *Blood*. 1990;75:1924-7.
- Mwinzi, PNM, Ganley-Leal L, Black CL, Secor WE, Karanja DMS, Colley DG. Circulating CD23⁺ B cell subset correlates with the development of resistance to *Schistosoma mansoni* reinfection in occupationally exposed adults who have undergone multiple treatments. *J Infect Dis*. 2009;199(2):272-9.

- Nacher M, Singhasivanon P, Kaewkungwal J, Silachamroom U, Treeprasertsuk S, Tosukhowong T, Vannaphan S, Logareesuwan S. Relationship between reactive nitrogen intermediates and total immunoglobulin E, soluble CD21 and soluble CD23: comparison between cerebral malaria and nonsevere malaria. *Parasite Immun.* 2002;24:395-99.
- Nambu M, Hagen M, Sandor M, Sacco RE, Kwack K, Lynch RG. Functional significance of CD23 on CD23-transfected Th2 clone. *Immunol Lett.* 1995;44(2-3):163-7.
- O'Callaghan D. Endometriosis: an update. *Aust Fam Physician.* 2006;35(11):864-7.
- Odukoya OA, Bansal A, Wilson P, Lim K, Weetman AP, Cooke ID. Serum soluble CD 23 in patients with endometriosis and the effect of treatment with danazol and leuprolide acetate depot injection. *Hum Reprod.* 1995;10(4):942-6.
- Odukoya OA, Bansal A, Wilson P, Lim K, Weetman AP, Cooke ID. Soluble CD-23 protein in the peritoneal fluid of patient with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996a;11(9):2018-21.
- Odukoya OA, Bansal A, Cooke ID. Serum endometrial IgG antibodies and soluble CD 23 concentrations in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996b;75(10):927-31.
- Othman ED, Hornung D, Salem HT, Hhalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstetric Gynecol Reprod Biol.* 2008;137(2):240-6.
- Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility. Epidemiology and evidence-based treatments. *Ann NY Acad Sci.* 2008;1127:92-100.
- Panel P, Renouvel F. Management of endometriosis: clinical and biological assessment. *J Gynecol Obstetric Biol Reprod.* 2007;35:119-28.

- Paul-Eugene N, Kolb JP, Abadie A, Gordon J, Delespesse G, Sarfati M, Mencia-Huerta JM, Braquet P, Dugas B. Ligation of CD23 triggers cAMP generation and release of inflammatory mediators in human monocytes. *J Immunol*. 1992;149:3066-71.
- Pirron U, Schlunck T, Prinz JC, Rieber EP. IgE-dependent antigen focusing by human B lymphocytes is mediated by low-affinity receptor for IgE. *Eur J Immunol*. 1990;20:1547-51.
- Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril*. 1986;46:790-5.
- Pittaway DE, Fayez, JA. Serum CA-125 antigen levels increase during menses. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156:75-6.
- Pittaway DE, Rondinone D, Miller K, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril*. 1995;64(2):321-4.
- Podgaec S, Abrão MS. The role of immunology in the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of endometriosis. *Einstein*. 2005;3(3):203-6.
- Podgaec S, Abrão MS, Dias JA Jr; Rizzo LV, Oliveira RM, Baracat EC. Endometriosis: an inflammatory disease with a Th2 immune response component. *Hum Reprod*. 2007;22(5):1373-9.
- Potlog-Nahari C, Stratton P, Winkel C, Widra E, Sinaii N, Connors S, Nieman LK. Urine vascular endothelial growth factor-A is not a useful marker for endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81:1507-12.
- Rambert J, Mamani-Matsuda M, Moynet D, Dubus P, Desplat V, Kauss T, Dehais J, Schaefferbeke T, Ezzedine K, Malvy D, Vincendeau P, Mossalayi MD. Molecular blocking of CD23 supports its role in the pathogenesis of arthritis. *PLoS ONE*. 2009;4(3):e4834-42.
- Randall GW, Gantt PA, Poe-Zeigler RL, Bergmann CA, Noel ME, Strawbridge WR, Richardson-Cox B, Hereford JR, Reiff RH. Serum antiendometrial antibodies and diagnosis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58:374-82.

- Rosa e Silva ACJS, Rosa e Silva JC, Ferriani RA. Serum CA-125 in the diagnosis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006;96(3):206-7.
- Rosenwasser IJ, Meng J. Anti-CD23. *Clin Rev Allerg Immunol*. 2005;29:61-72.
- Schlesselman JJ. *Case-control studies: Design, conduct, analysis*. New York: Oxford U. Press; 1982. p. 144-152.
- Shin SY, Choi GS, Lee KH, Kim SW, Cho JS, Park HS. IgE response to staphylococcal enterotoxins in adenoid tissues from atopic children. *Laryngoscope*. 2009b;119(1):171-175.
- Shin SY, Choi GS, Park HS, Lee KH, Kim SW, Cho JS. Immunological investigation in the adenoid tissues from children with chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009a;141:91-6.
- Simsa P, Mihalyi A, Kyama CM, Mwenda JM, Fülöp V, D'Hooghe TM. Future of endometriosis research. *Women's Health*. 2007;3(5):647-54.
- Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, Di Blasio AM. Use of the concomitant serum dosage of CA-125, CA-19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis - results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod*. 2004;19(8):1871-6.
- Steff AM, Gagné D, Pagé M, Rioux A, Hugo P, Gosselin D. Serum concentrations of insulin-like growth factor-1, soluble tumor necrosis factor receptor-1 and angiogenin in endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2004;51:166-73.
- Tariverdian N, Theoharides TC, Siedentopf F, Gutiérrez G, Jeschke U, Rabinovich GA, Blois SM, Arck PC. Neuroendocrine-immune disequilibrium and endometriosis: an interdisciplinary approach. *Semin Immunopathol*. 2007;29:193-210.
- Theoharides TC, Cochrane DE. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. *J Neuroimmunol*. 2004;146:1-12.

- Thornton CA, Holloway JA, Warner JO. Expression of CD21 and CD23 during human fetal development. *Pediatr Res*. 2002;52:245-50.
- Tsao KC, Hong JH, Wu TL, Chang PY, Sun CF, Wu JT. Elevation of CA 19-9 and Chromogranin A, in addition to CA 125, are detectable in benign tumors in leiomyomas and endometriosis. *J Clin Lab Anal*. 2007;21:193-6.
- Tsuda T, Harada T, Iwabe T, Tanikawa M, Nagano Y, Ito M, Taniguchi F, Terakawa N. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril*. 2000;73:205-11.
- Velasco I, Acién P, Campos A, Acién MI, Ruiz-Maciá E. Interleukin-6 and other soluble factors in peritoneal fluid and endometriomas and their relation to pain and aromatase expression. *J Reprod Immun*. 2010;84:199-205.
- Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod Update*. 2009;15(2):177-88.
- Wagner SD, Cwynarski K. Chronic lymphocytic leukaemia: new biological markers for assessing prognosis. *Hematol J*. 2004;5:197-201.
- Wang G, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Rich innervation of deep infiltrating endometriosis. *Human Reprod*. 2009;24(4):827-34.
- Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2003;102:397-408.
- Wu MH, Wang CA, Lin CC, Chen LC, Chang WC, Tsai SJ. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1beta in normal and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:286-95.
- Xavier P, Beires J, Martinez-de-Oliveira J, Belo L, Rebelo I, Lunet N. Are we employing the most effective CA 125 and CA 19-9 cut-off values to detect endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;123:254-62.

Yamada Y, Haga H, Hernandez M, Kubota KC, Orie F, Nagashima K, Matsuno Y. Follicular dendritic cell sarcoma of small intestine with aberrant T-cell marker expression. *Pathol Intern*. 2009;59:809-12.

Yang WCV, Chen HW, Au HK, Chang CW, Huang CT, Yen YH, Tzeng CR. Serum and endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):305-18.

Zhang H, Feng J, Chang XH, Li ZX, Wu XY, Cui H. Effect of surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry on identifying biomarkers of endometriosis. *Chinese Med J*. 2009;122(4):373-6.