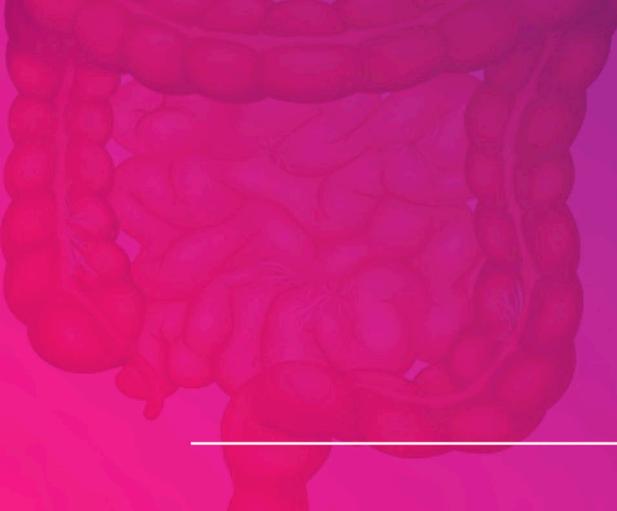


# Manual de Endometriose Intestinal

Univaldo E. Sagae  
Doryane Lima  
Namir Cavalli  
Gustavo Kurachi



**Di**livros



# SUMÁRIO

---

- 1. Epidemiologia da endometriose** ..... 1  
*Danilo Galletto* ◆ *Namir Cavalli* ◆ *Namir Cavalli Junior*
- 2. Endometriose profunda** ..... 9  
*Namir Cavalli* ◆ *Namir Cavalli Junior* ◆ *Rafael Osório Cavalli*
- 3. Anatomia pélvica laparoscópica: o que o cirurgião precisa saber do compartimento anterior e médio** ..... 31  
*Leonardo Robson Pinheiro Sobreira Bezerra* ◆ *Liz Rodrigues Picanço Mariana Oliveira Veloso* ◆ *Stephany Ellen De Castro*
- 4. Anatomia pélvica laparoscópica: o que o cirurgião precisa saber** ..... 39  
*Gustavo Kurachi* ◆ *Doryane Maria dos Reis Lima* ◆ *Univaldo Etsuo Sagae*
- 5. Anatomia pélvica laparoscópica: o que o cirurgião deve preservar na inervação na cirurgia da endometriose profunda** ..... 57  
*Rafael Mendes Moroni*
- 6. Entendendo os aspectos histopatológicos da endometriose intestinal e os seus diagnósticos diferenciais** ..... 63  
*Mário Henrique Magalhães Barros*
- 7. Papel da ressonância magnética no diagnóstico da endometriose profunda** ..... 67  
*Fabiano Takaaki Emori*

<b>8.</b>	<b>Papel da ultrassonografia anorretal tridimensional no diagnóstico da endometriose profunda</b> .....	<b>77</b>
	<i>Doryane Maria dos Reis Lima</i> ◆ <i>Gustavo Kurachi</i> ◆ <i>Alana Padilha Fontanella</i>	
<b>9.</b>	<b>Ultrassonografia transvaginal com preparo intestinal</b> .....	<b>93</b>
	<i>Caroline Lorenzoni Almeida Ghezzi</i> ◆ <i>Felipe Fagundes Bassols</i>	
<b>10.</b>	<b>Padronização da equipe multidisciplinar e tratamento pré-operatório: quando indicar cirurgia do ponto de vista do cirurgião colorretal?</b> .....	<b>99</b>
	<i>Romulo Medeiros de Almeida</i>	
<b>11.</b>	<b>Como abordar cirurgicamente endometriose extrapélvica e extraintestinal</b> .....	<b>103</b>
	<i>Doryane Maria dos Reis Lima</i> ◆ <i>Gustavo Kurachi</i>	
	<i>Letícia Rahal Cardoso Barucci</i> ◆ <i>Univaldo Etsuo Sagae</i>	
<b>12.</b>	<b>Princípios e resultados do tratamento cirúrgico</b> .....	<b>117</b>
	<i>Doryane Maria dos Reis Lima</i> ◆ <i>Gustavo Kurachi</i>	
	<i>Letícia Rahal Cardoso Barucci</i> ◆ <i>Univaldo Etsuo Sagae</i>	
<b>13.</b>	<b>Técnicas cirúrgicas para o tratamento da endometriose do reto</b> .....	<b>129</b>
	<i>Pedro Popoutchi</i> ◆ <i>Oswaldo Wiliam Marques Junior</i> ◆ <i>Pedro Averbach</i>	
	<i>Marcelo Averbach</i>	
<b>14.</b>	<b>Dicas que o cirurgião precisa saber sobre endometriose intestinal</b> .....	<b>147</b>
	<i>Univaldo Etsuo Sagae</i> ◆ <i>Gustavo Kurachi</i> ◆ <i>Doryane Maria dos Reis Lima</i>	
<b>15.</b>	<b>Acesso vaginal na cirurgia de endometriose intestinal</b> .....	<b>157</b>
	<i>Univaldo Etsuo Sagae</i> ◆ <i>Dayanne Alba Chiumento Zimmer</i>	
	<i>Doryane Maria dos Reis Lima</i> ◆ <i>Gustavo Kurachi</i>	
<b>16.</b>	<b>Complicações intestinais na cirurgia da endometriose profunda</b> .....	<b>169</b>
	<i>Marco Antonio Bassi</i> ◆ <i>Lucas Morales Bassi</i>	
<b>17.</b>	<b>Complicações uroginecológicas na cirurgia da endometriose profunda</b> .....	<b>177</b>
	<i>Cláudio Peixoto Crispi Júnior</i> ◆ <i>Cláudio Peixoto Crispi</i>	

<b>18. Importância da equipe interdisciplinar – visão do urologista: endometriose profunda das vias urinárias.....</b>	<b>183</b>
<i>José Anacleto Dutra de Resende Júnior</i> ◆ <i>Fernando Salles da Silva Filho</i> <i>Pedro Lago Ferrer</i>	
<b>19. Recidiva ou doença residual na endometriose profunda? .....</b>	<b>199</b>
<i>William Kondo</i> ◆ <i>Monica Tessmann Zomer</i> ◆ <i>Carlos Henrique Trippia</i> <i>Reitan Ribeiro</i>	
<b>20. Qualidade de vida no pós-operatório de endometriose intestinal.....</b>	<b>217</b>
<i>Gustavo Kurachi</i> ◆ <i>Doryane Maria dos Reis Lima</i> ◆ <i>Univaldo Etsuo Sagae</i>	
<b>21. Importância da avaliação funcional no pré-operatório do tratamento da endometriose profunda.....</b>	<b>227</b>
<i>Tiago Leal Ghezzi</i> ◆ <i>Patrícia Motta Lima</i>	
<b>Índice Remisivo.....</b>	<b>233</b>

# EPIDEMIOLOGIA DA ENDOMETRIOSE

Danilo Galletto ■ Namir Cavalli ■ Namir Cavalli Junior

## INTRODUÇÃO

As taxas de endometriose na população geral são difíceis de quantificar porque o diagnóstico definitivo requer visualização cirúrgica. Consequentemente, as estimativas variam amplamente entre as diferentes amostras populacionais e modos de diagnóstico, todos influenciados pela apresentação de sintomas e acesso aos cuidados. Apesar dessa limitação, um estudo com mulheres submetidas a primeira investigação laparoscópica em dez países dos cinco continentes mostrou que a endometriose é um problema global comum, com incidência variando de 35% a 100% em mulheres sintomáticas.<sup>1</sup> Atualmente, nenhuma evidência robusta pode confirmar que a prevalência de base populacional varia entre os diferentes grupos étnicos, porque qualquer variação observada não pode ser separada do acesso diferencial aos cuidados de saúde.<sup>2</sup>

A prevalência estimada entre mulheres e adolescentes (em que os adolescentes são definidos pela OMS como aqueles com idade entre 10 e 19 anos e pelas Nações Unidas como aqueles entre 15 e 24 anos) cujos sintomas justificam avaliação cirúrgica é maior do que a verdadeira prevalência na população em geral. A prevalência estimada entre mulheres assintomáticas incidentalmente diagnosticadas com endometriose durante um procedimento de esterilização tubária é uma subestimativa, pois, nestes casos, devemos considerar diversas variantes. Em mulheres investigadas para infertilidade, a prevalência de endometriose varia amplamente (5% a 50%). Em estudos de mulheres férteis submetidas a uma laparoscopia para esterilização tubária, 4% foram encontrados para ter endometriose,<sup>3</sup> e em uma coorte populacional de mulheres não rastreadas, 11% foram diagnosticadas com endometriose por ressonância magnética.<sup>4</sup>

Entre os poucos estudos que investigaram adolescentes com dismenorreia grave, 50% a 70% foram diagnosticados com endometriose.<sup>5</sup>

Com base na prevalência de dor pélvica e infertilidade na população em geral, a prevalência populacional estimada de todos os estágios da endometriose é de 5% a 10% e < 2% para doença moderada e grave (AFS/ASRM estágios III e IV)<sup>6</sup> – equivalendo a 176 milhões de mulheres com endometriose em todo o mundo.<sup>7</sup>

A endometriose também pode ocorrer após ooforectomia bilateral ou em mulheres na pós-menopausa, em particular aquelas em terapia de reposição hormonal, embora os dados originem-se principalmente de relatos de casos e faltem estimativas precisas de prevalência.<sup>8</sup>

Em geral, os dados de incidência na população são afetados pelos mesmos vieses de informação que dificultam a estimativa precisa da prevalência. A incidência de endometriose diagnosticada clinicamente em Rochester, Minnesota, foi de 187 por 100.000 mulheres-ano de 1987 a 1999.<sup>9</sup> Incidência semelhante foi encontrada no Nurses Health Study II (NHSII) – uma coorte prospectiva nacionalmente representativa de enfermeiras americanas de 25 a 42 anos de idade no momento da inscrição em 1989. Durante 10 anos de acompanhamento (1989 a 1999), 1.721 casos de endometriose, confirmados por laparoscopia, foram relatados entre mulheres sem infertilidade anterior. A taxa de incidência foi maior entre mulheres com idade entre 25 e 29 anos e menor entre mulheres com mais de 44 anos (*ptrend* < 0,0001).<sup>10</sup>

## PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA

A endometriose ocorre predominantemente em mulheres que se encontram em idade fértil. A idade média de diagnóstico situa-se entre 25 e 29 anos, embora não seja uma patologia rara, mesmo entre adolescentes. Cerca de metade das mulheres com menos de 20 anos de idade com dor pélvica ou dispareunia, apresenta a doença. Abaixo dos 17 anos, as anomalias müllerianas obstrutivas do colo e da vagina contribuem para a maioria dos casos de endometriose.<sup>11</sup> Cerca de 5% dos casos ocorrem em mulheres pós-menopáusicas, pensando-se que a terapêutica de substituição estrogênica desempenhe, de alguma forma, um papel etiopatogênico. Encontram-se igualmente descritos casos, raros, de homens submetidos a terapêutica estrogênica de longa duração que desenvolveram a doença.<sup>12</sup>

A prevalência exata da endometriose é desconhecida e difícil de se determinar, já que é necessária a realização de cirurgia ou laparoscopia para a obtenção de um diagnóstico definitivo, sendo estimada em 3% a 10% das mulheres em idade reprodutiva e 25% a 35% nas mulheres inférteis. É observada em 1% a 2% das mulheres submetidas à laqueação tubária, em 10% das peças de histerectomia, em 16% a 31%

das laparoscopias, e em 53% das adolescentes com dor pélvica com gravidade suficiente para ter merecido a realização de uma intervenção cirúrgica. A endometriose é o diagnóstico ginecológico único mais frequentemente, responsável pela hospitalização de mulheres entre os 15 e os 44 anos de idade. A prevalência global, incluindo as mulheres sintomáticas e as assintomáticas, é estimada em 5% a 10%.<sup>12,13</sup>

Esta doença enigmática é influenciada por múltiplos fatores genéticos, ambientais e epidemiológicos. A idade média no diagnóstico é de aproximadamente 28 anos. Várias condições mostram maior concordância com a endometriose. Por exemplo, endometriose está presente em 21% a 47% das mulheres que apresentam subfertilidade e 71% a 87% daquelas com dor pélvica crônica.<sup>2</sup> Menarca precoce, ciclo menstrual curto, períodos menstruais intensos e nuliparidade estão associados ao risco aumentado. Outros fatores associados ao aumento da prevalência são o baixo índice de massa corporal e o uso de álcool, bem como certos fenótipos, como sardas e nevos. O exercício parece ser protetor. O uso de anticoncepcionais orais está associado à diminuição da prevalência de endometriose e, possivelmente, à menor prevalência de endometrioma na primeira laparoscopia.<sup>13</sup>

A endometriose tem um forte componente familiar. Um parente de primeiro grau, com endometriose grave tipos III/IV, aumenta o risco em 7 a 10 vezes. Uma metanálise de estudos de associação do genoma mostrou variações genéticas comuns em sete *loci* (é o local fixo em um cromossomo onde está localizado determinado gene ou marcador genético) de risco.<sup>14</sup> A carga genética parece aumentar com a gravidade da doença.

O longo intervalo entre a apresentação dos sintomas e o diagnóstico definitivo de endometriose é de 7 a 8 anos. Tal fato é atribuído em parte à sobreposição entre os sintomas associados à endometriose e outras síndromes associadas à dor. O diagnóstico clínico pode ser confirmado cirurgicamente com inspeção direta e biópsia de tecido de lesões visíveis. Provavelmente, a endometriose não tem uma explicação unificadora única que responda inteiramente pelas variadas manifestações clínicas da doença.

O estudo da prevalência e da incidência da endometriose é pobre no número de publicações e seus resultados geram dados por vezes discrepantes, decorrentes da seleção das pacientes, visto que eles dependem dos critérios e das características da população selecionada para o estudo.<sup>15</sup>

Em revisão recente baseada na seleção de 15 estudos, a taxa geral de prevalência da endometriose em adolescentes submetidas à laparoscopia foi de 62%. Em nove desses trabalhos os dados foram coletados retrospectivamente pela revisão de prontuários médicos, em cinco os dados foram obtidos prospectivamente e somente um foi estudo de coorte, que comparou os dados de adolescentes com os de

mulheres adultas com endometriose que foram tratadas cirurgicamente ao longo do mesmo período. Foram incluídas meninas adolescentes ( $n = 880$ ) com dor pélvica e idade entre 10 e 21 anos, e a população foi constituída na maioria por descendentes caucasianas ( $n = 798/880$ , 91%), além de africanas ( $n = 43/880$ , 5%) e asiáticas ( $n = 39/880$ , 4%). Um total de 543 casos de endometriose foram encontrados, sendo 184 nos estudos prospectivos, 339 casos nos retrospectivos e 20 casos no estudo de coorte comparativo.

A prevalência de endometriose teve uma variação grande entre os estudos selecionados (25% a 100%). A prevalência geral de endometriose, visualmente confirmada na laparoscopia em todas as pacientes incluídas em todos os estudos, foi de 62% ( $n = 543/880$ ). Aparentemente, a prevalência foi maior nas meninas que apresentavam dor pélvica crônica refratárias ao tratamento clínico (75%; 237/314) e nas que apresentavam dismenorreia (70%; 102/146), do que naquelas com dor pélvica crônica, que não melhoraram com o tratamento clínico (49%; 204/420). Essas diferenças não se mostraram estatisticamente significantes.<sup>16</sup>

O estudo NHSII constatou uma incidência da endometriose, independente da presença de infertilidade, de 298 casos por 100.000 pessoas-ano. Entre as mulheres com história de infertilidade, a incidência de endometriose confirmada por laparoscopia foi de 1.380 por 100.000 pessoas-ano.<sup>17</sup> Esse estudo foi feito por meio da análise de questionários e teve um seguimento de 10 anos.

Estudo caso-controle nacional foi feito com base nos dados do *UK General Practice Research Database*, que é a maior fonte de dados longitudinais da prática clínica do Reino Unido. As informações obtidas durante as consultas clínicas analisaram 5.540 casos com diagnóstico de endometriose, com 2.972 (53,6%) considerados como “diagnóstico de certeza”, 1.535 (27,7%) como “casos prováveis” e 1.033 (18,7%) como possíveis. Foi constatada uma prevalência de 1,5% nas mulheres, entre 15 e 55 anos, que apresentavam sintomas relacionados com uma maior possibilidade de diagnóstico futuro de endometriose.<sup>18</sup>

Já o estudo *Endometriosis, Natural History, Diagnosis, and Outcomes* (ENDO),<sup>19</sup> utilizou um desenho combinado de coorte-exposição, sendo consideradas como expostas as pacientes que se submeteram à cirurgia nas quais as principais indicações foram dor pélvica, tumor pélvico, miomas, irregularidade menstrual, infertilidade, laqueadura tubária. A amostra (cirurgias) de coorte foi composta por mulheres com idade entre 18 e 44 anos, com ciclos menstruais. Para fazer ressonância magnética de pelve foi selecionada uma amostra aleatória simples composta de 96 mulheres (38 com e 58 sem endometriose pré-operatória) da coorte operatória, que se submeteram ao exame com o objetivo de identificar a endometriose ou qualquer outra doença pélvica. O diagnóstico de endometriose foi estabelecido a partir de uma ou mais condições de três abordagens diagnósticas: lesões de

endometriose visualizadas pelos cirurgiões, confirmação histológica da endometriose e endometriose visualizada pela ressonância caracterizada primariamente pela presença de endometrioma. A incidência de achados compatíveis com endometriose visualizados cirurgicamente para a coorte operatória foi de 41% e variou dependendo do método de diagnóstico (0,7% para histologia isolada, 7% considerando apenas a RMP e 41% diagnóstico visual). No subgrupo de mulheres que tiveram disponível todos os três métodos de diagnóstico, 34% tiveram endometriose diagnosticada por visualização, histologia e ressonância magnética. A maioria das mulheres com endometriose foram classificadas no estágio mínimo. Nesse estudo, a incidência da endometriose detectada pelo exame foi de 11%. Deve-se salientar que essa taxa foi detectada em pacientes sem queixas e muitas mulheres tiveram lesões observadas apenas em caso de cirurgia.

Na Islândia foi realizado um estudo que selecionou pacientes sintomáticas ou com infertilidade, que foram submetidas a cirurgia e tiveram confirmação histológica da endometriose utilizando os registros nacionais de acesso à saúde desse país durante um período de 20 anos. Na faixa etária entre 15 e 49 anos, a doença foi histologicamente comprovada em 739/1.303 das mulheres selecionadas. A taxa de incidência bruta de todos os casos diagnosticados de endometriose foi de 10,0/10.000 pessoas-ano; para os casos com confirmação histológica a incidência foi de 5,7/10.000 pessoas-ano. A idade no diagnóstico variou de 17 a 68 anos, com média de 35 anos (desvio padrão, 9,26; mediana, 34,6). Para os casos verificados histologicamente, a média de idade foi de 38 anos (desvio padrão, 9,31; mediana, 37,5). A proporção de casos diagnosticados depois dos 40 anos de idade foi de 27,4% (21,8% de casos histologicamente verificados). A incidência específica por idade foi maior nas faixas etárias de 30 a 34, 35 a 39 e 40 a 44 anos em 13,4; 13,3 e 13,2/10 mil pessoas-ano, respectivamente. A localização mais comum foi nos ovários ( $n = 723$ ), seguido de lesões no compartimento pélvico posterior (septo retovaginal, fundo de saco de Douglas, ligamentos uterossacos) ( $n = 195$ ), região central da pelve ( $n = 104$ ), apêndice ( $n = 78$ ) e reflexão vesicouterina ( $n = 47$ ). Entre os casos com comprovação histológica, 297 estavam nos estágios I e II (mínimo/leve) e 508 nos estágios III e IV (moderada/grave) da doença. A maioria dos casos com lesões predominantes nos apêndices e na região central da pelve foi classificada como mínimo/leve (82,9%: 102/123).<sup>20</sup>

Nos Estados Unidos e no Canadá, 51.000 mulheres com idade entre 15 e 64 anos são hospitalizadas anualmente para tratamento da endometriose e 5,5 milhões têm diagnóstico de endometriose em algum momento da vida gerando um impacto populacional significativo.<sup>21</sup> No Brasil, segundo dados coletados diretamente do Datasus, durante o ano de 2014 ocorreram 475 internações por endometriose no sistema público e 756 no sistema privado. Na região Sudeste, foram internadas

no sistema privado 337 mulheres, 258 em caráter eletivo e 79 em situação de emergência. Já no sistema público, o total de atendimento foi de apenas 172 mulheres, 135 internações eletivas e 37 em regime de urgência, dados possivelmente subestimados pela falta de notificação desses casos.

## CONCLUSÃO

Apesar dos avanços recentes na identificação de fatores de risco para endometriose, o campo continua a ser limitado pela exigência do diagnóstico cirúrgico da doença, muitas vezes feito por laparoscopia para confirmar casos afetados e controles apropriados. A validação é necessária em grandes coortes de mulheres com endometriose confirmada por laparoscopia e grupos de controle apropriados. Além disso, à medida que os fatores reprodutivos e de estilo de vida mudam, tais como mudanças nas formulações de contracepção e padrões de uso, bem como atrasos na gravidez, novas coortes de mulheres jovens são necessárias para entender como as mudanças nos fatores estabelecidos podem influenciar a incidência de endometriose, bem como auxiliar na descoberta de novos fatores de risco. Em última análise, o estabelecimento de um conjunto definido de fatores de risco para endometriose pode levar à identificação de um grupo de mulheres e meninas com um perfil de risco alto o suficiente para justificar o rastreamento. Além disso, esses fatores de risco também podem fornecer novos *insights* sobre a etiologia da doença, o que pode levar a avanços importantes na sua identificação.

Embora as estimativas da prevalência e da incidência da endometriose sejam difíceis de calcular devido à ausência de um método diagnóstico não invasivo, as melhores estimativas concluem que aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva sofrem de endometriose. A complexidade metodológica associada a esta doença requer a aplicação de um desenho de estudo avançado e metodologia estatística.

O longo atraso entre o início dos sintomas de endometriose e o diagnóstico pode levar à causalidade reversa, sobretudo para fatores de risco modificáveis e estudos baseados em informações de exposição recordadas. No geral, um maior risco de endometriose foi relatado de forma consistente para idade precoce na menarca, ciclo menstrual curto e IMC de tipo magro, enquanto um risco menor foi consistentemente associado a uma maior paridade. Resultados conflitantes foram observados para atividade física na infância e na idade adulta, fatores dietéticos, toxinas ambientais, lactação, trabalho noturno e tabagismo. Mais pesquisas são necessárias no início da vida, infância e exposições na adolescência, pois os perfis dos fatores de risco podem diferir entre mulheres diagnosticadas durante a adolescência e mulheres diagnosticadas na idade adulta. A variação fenotípica entre

mulheres com endometriose deve ser adotada, definida e explorada. Excelência no projeto metodológico e na necessidade de replicação são vitais para o avanço da nossa compreensão dos fatores de risco e consequências da endometriose.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nnoaham KE et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil. Steril.* 2011; 96:366-73.
2. Peres LC et al. Racial/ethnic differences in the epidemiology of ovarian cancer: a pooled analysis of 12 case-control studies. *Int. J. Epidemiol.* 2018; 47:460-72.
3. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 1997; 24:235-58.
4. Buck Louis GM et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil. Steril.* 2011; 96:360-5.
5. Janssen EB, Rijkers ACM, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2013; 19:570-82.
6. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. What makes a good case-control study? *Hum. Reprod.* 2002; 17:1415-23.
7. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J. Endometr. Pelvic Pain Disord.* 2010; 2:3-6.
8. Gemmell LC et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum. Reprod. Update.* 2017; 23:481-500.
9. Leibson CL et al. Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. *Fertil. Steril.* 2004; 82:314-21.
10. Missmer SA. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am. J. Epidemiol.* 2004; 160:784-96.
11. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Román S et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod.* 1996; 11:387-91.
12. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994; 2:43-7.
13. Kavoussi SK, Odenwald KC, As-Sanie S, Lebovic DI. Incidence of ovarian endometrioma among women with peritoneal endometriosis with and without a history of hormonal contraceptive use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 215:220-3.
14. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014; 20:702-16.
15. McLeod BS, Retzlöff MG. Epidemiology of endometriosis: an assessment of risk factors. *Clin Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 53(2):389-96.

16. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct; 19(5):570-82.

17. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct 15; 160(8):784-96.

18. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study - Part 1. *BJOG*. 2008 Oct; 115(11):1382-91.

19. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril*. 2011 Aug; 96(2):360-5.

20. Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V, Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol*. 2010 Aug 1; 172(3):237-43.

21. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008; 277(5):389-93.