

RAYANE VITORIA PRATES PEREIRA DA CUNHA
MARIANA BRANDINO DIAS OVIDIO

Orientador: Daniel Escorsim Machado

Papel das células-tronco na patogênese da
Endometriose

DUQUE DE CAXIAS

2025

RAYANE VITORIA PRATES PEREIRA DA CUNHA
MARIANA BRANDINO DIAS OVIDIO

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à universidade do
Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial
para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Daniel Escorsim
Machado

DUQUE DE CAXIAS

2025

RAYANE VITORIA PRATES PEREIRA DA CUNHA

MARIANA BRANDINO DIAS OVIDIO

**Papel das células-tronco na patogênese da
Endometriose**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à universidade do
Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial
para a obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Daniel Escorsim
Machado

BANCA EXAMINADORA

Dr. Giselle Aparecida Fagundes Silva

Dr. Mariana Santos Costa

Dr. Daniel Escorsim Machado

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, que em Sua infinita bondade me sustentou durante toda essa caminhada. Foi Dele que vieram a força, a sabedoria e o discernimento nos momentos de incerteza e cansaço. Em cada passo dessa trajetória, senti Sua presença me guiando e me fortalecendo, mesmo nas horas mais silenciosas. Sem Ele, nada disso seria possível.

Aos meus pais, agradeço imensamente pelo amor incondicional e por terem sido a base sólida sobre a qual construí minha história. Seus conselhos, ensinamentos e apoio foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Ao meu pai Cláudio, que me criou com tanto carinho, paciência e responsabilidade, deixo minha eterna gratidão. Você foi exemplo de dedicação e coragem, e muito do que sou hoje é fruto do que aprendi contigo.

Aos meus sogros, que me acolheram como filha e sempre me ofereceram palavras de incentivo e gestos de cuidado. Obrigada por estarem presentes, torcendo por mim em cada etapa desse processo. Sem vocês eu não teria começado a cursar Biomedicina no ano de 2021.

Ao meu esposo, meu parceiro de vida, meu alicerce em todos os sentidos. Obrigada por caminhar ao meu lado com tanto amor, compreensão e paciência. Por me apoiar nos dias difíceis, por celebrar comigo cada conquista, por acreditar em mim mesmo quando eu mesma duvidava. Ter você comigo tornou tudo mais leve e possível.

À minha filha, que chegou recentemente e transformou minha vida de uma forma que palavras não conseguem descrever. Seu sorriso, seu olhar e sua existência me deram um novo motivo para persistir e lutar. Mesmo tão pequena, você já é uma gigante na minha história, me dando forças que eu nem sabia que tinha.

Ao meu avô, exemplo de sabedoria e resiliência. Suas palavras e seu amor me acompanham e me inspiram. Obrigada por tudo o que você representa na minha vida.

Às minhas amigas da faculdade, que foram parte essencial dessa jornada. Dividimos cansaços, desafios, angústias, mas também muitas risadas, cumplicidade e conquistas. Nossa amizade foi uma das maiores bênçãos que esse caminho me trouxe. Obrigada por cada conversa, cada ajuda, cada ombro amigo. Vocês fizeram toda a diferença. A minha dupla Mariana Brandino por me escolher e ser benção na minha vida.

A todas essas pessoas que estiveram comigo, direta ou indiretamente, meu mais profundo agradecimento. Esse trabalho é reflexo não só do meu esforço, mas da soma de cada gesto de apoio, de cada palavra de incentivo e de cada amor que recebi ao longo do caminho. Muito obrigada!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expresso minha profunda gratidão a Deus, autor da vida e fonte de toda sabedoria, por guiar meus passos e me dar força para trilhar esse caminho e concluir esse trabalho. Sem sua luz, nada disso seria possível.

À minha família, meu porto seguro, meus exemplos de vida, meus pais Lucio e Marcia. Vocês, que se abdicaram de noites de sono para cuidar de mim, que trabalharam incansavelmente para sempre me proporcionar o melhor, que me ensinaram o valor do estudo e da perseverança. Vocês, que me apoiaram em cada decisão me incentivaram em cada desafio e me ampararam em cada queda. Vocês são minha base, meu maior orgulho! É graças a Deus e vocês que hoje, posso celebrar essa conquista.

Ao meu Esposo, Gabriel por todo cuidado, carinho e apoio em cada etapa da graduação. Seu apoio foi fundamental para mim seja nas conquistas celebradas e nos momentos difíceis em que tive seu ombro amigo e palavras de incentivo.

Às amigas que eu contrui ao longo desse caminho, meu muito obrigada! Vocês tornaram a caminhada muito mais leve. Em especial, minha dupla Rayane Prates, por todo apoio e incentivo.

Aos meus professores, mestres que iluminaram minha jornada acadêmica, sou grata por todos os ensinamentos, incentivos e por acreditarem no meu potencial. Em especial, ao meu orientador, Dr Daniel Machado, meu eterno reconhecimento pela sua sabedoria, competência e paciência, que foram fundamentais para a realização deste sonho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização de células-tronco/progenitoras endometriais do Epitélio Basal.....	10
Figura 2 – Os tres tipos de endometriose.....	12
Figura 3 – Menstruação Retrógrada.....	13
Figura 4 – A hipótese da patogenese da endometriose através das células-tronco.....	14
Figura 5 – Dados clínicos de pacientes e controles, compração das características clínicas entre os grupos.....	18
Figura 6 – Expressão de marcadores em pacientes com endometriose vs. controle.....	19
Figura 7 - As MSCs estão presentes dentro do tecido endometriótico e dentro do TME do OCCC.....	21
Figura 8 – Um subconjunto de MSCs apoia o crescimento de OCCC.....	22
Figura 9 – Comparação foliculogênese entre os grupos.....	24
Figura 10 – Expressão de TNFR1 nos ovários.....	25
Figura 11 – Níveis de apoptose nas células granulosas.....	26

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 JUSTIFICATIVA	16
3 OBJETIVOS	17
3.1 OBJETIVO GERAL	17
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 METODOLOGIA.....	17
5 RESULTADOS.....	18
6 DISCUSSÃO.....	27
7 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	

Papel das células-tronco na patogênese da Endometriose

Rayane Vitoria Prates Pereira da Cunha ¹

Mariana Brandino Martins Dias ¹

Daniel Escorsim Machado ²

RESUMO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica e multifatorial que afeta milhões de mulheres em idade reprodutiva, sendo frequentemente associada à dor pélvica e infertilidade. Este trabalho teve como objetivo investigar e analisar a influência das células-tronco no desenvolvimento e progressão da endometriose, por meio de uma pesquisa bibliográfica. A presença de células-tronco endometriais no endométrio, no sangue menstrual e em lesões ectópicas constitui um avanço significativo na compreensão da patogênese da doença. A associação entre os marcadores celulares Notch-1 e Numb com a endometriose, bem como a atuação de células-tronco mesenquimais no microambiente inflamatório, indicam uma contribuição direta para a manutenção e agravamento da condição. Evidências sugerem ainda uma correlação entre a endometriose e o desenvolvimento do carcinoma de células claras de ovário (OCCC), destacando a importância do acompanhamento de pacientes com histórico prolongado da doença. Além disso, a ativação de vias pró-apoptóticas em células da granulosa, induzida por citocinas inflamatórias, pode comprometer a foliculogênese, contribuindo para a infertilidade. Por fim, embora o uso terapêutico de células-tronco mesenquimais apresente resultados preliminares promissores, sua aplicação clínica ainda requer validações adicionais. Este estudo contribui para o aprofundamento do conhecimento sobre os mecanismos celulares da endometriose e aponta para novas possibilidades diagnósticas e terapêuticas.

Palavras-chaves: endometriose; células-tronco; menstruação retrógrada; sangue menstrual; células-tronco mesenquimais.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic and multifactorial gynecological condition that affects millions of women of reproductive age, often associated with pelvic pain and infertility. This study aimed to investigate and analyze the influence of stem cells on the development and progression of endometriosis through a literature review. Recent studies indicate that the presence of endometrial stem cells in the endometrium, menstrual blood, and ectopic lesions represents a significant advancement in understanding the pathogenesis of the disease. The association between cellular markers Notch-1 and Numb with endometriosis, as well as the role of mesenchymal stem cells in the inflammatory microenvironment, suggest a direct contribution to the maintenance and worsening of the condition. Evidence also points to a correlation between endometriosis and the development of ovarian clear cell carcinoma (OCCC), highlighting the importance of monitoring patients with a prolonged history of the disease. Additionally, the activation of pro-apoptotic pathways in granulosa cells, induced by inflammatory cytokines, may impair folliculogenesis, contributing to infertility. Finally, although the therapeutic use of mesenchymal stem cells shows promising preliminary results, its clinical application still requires further validation. This study contributes to the advancement of knowledge about the cellular mechanisms of endometriosis and highlights new diagnostic and therapeutic possibilities.

Keywords: endometriosis; stem cells; retrograde menstruation; menstrual blood; mesenchymal stem cells.

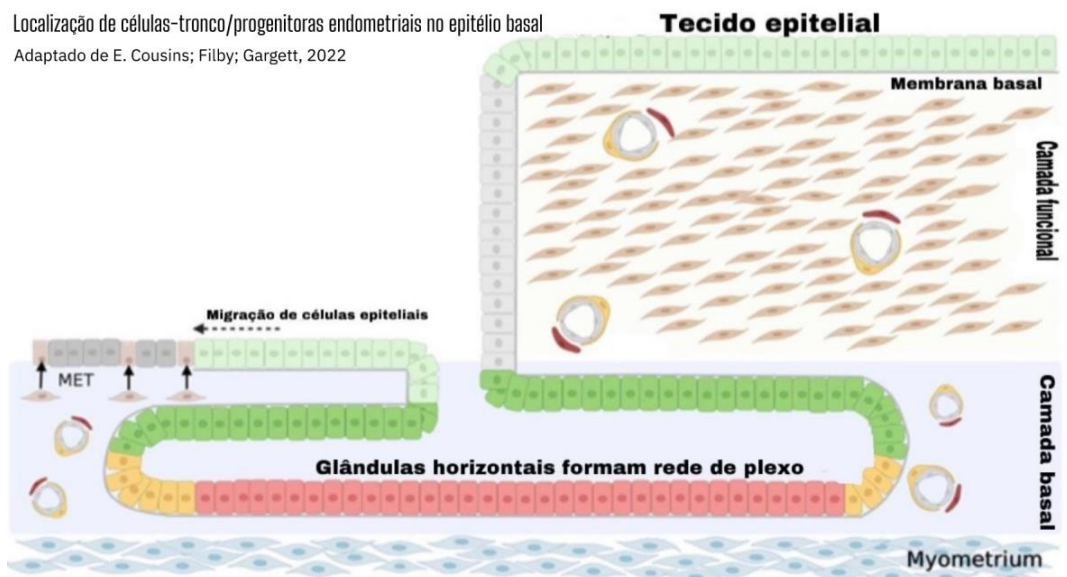
¹ Graduanda do curso de biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO

² Doutor em Ciências Morfológicas – UFRJ

1. INTRODUÇÃO

O endométrio é a região que reveste internamente o útero, sendo renovado a cada período menstrual devido a alterações hormonais que estão presentes por todo ciclo. Sua composição é caracterizada por duas camadas (Figura 1), a funcional superior (camada em que é totalmente expelida em seu ciclo menstrual, na ocasião em que o óvulo não é fecundado) sob a influência dos hormônios estrogênio e progesterona, que controlam o ciclo menstrual e a camada basal inferior (camada que não é descartada, e serve de apoio para que a camada funcional superior possa ser refeita). Essa camada não sofre as variações hormonais típicas da camada funcional, mas suas funções podem ser afetadas caso ocorra uma lesão de endometriose devido a inflamação local e efeitos hormonais alterados (Pašalića, Tambuwala e Jahjenfendic, 2023).

Figura 1. Localização de células-tronco/progenitoras endometriais do epitélio basal



Fonte: Adaptado de E. Cousins; Filby; Gargett, 2022.

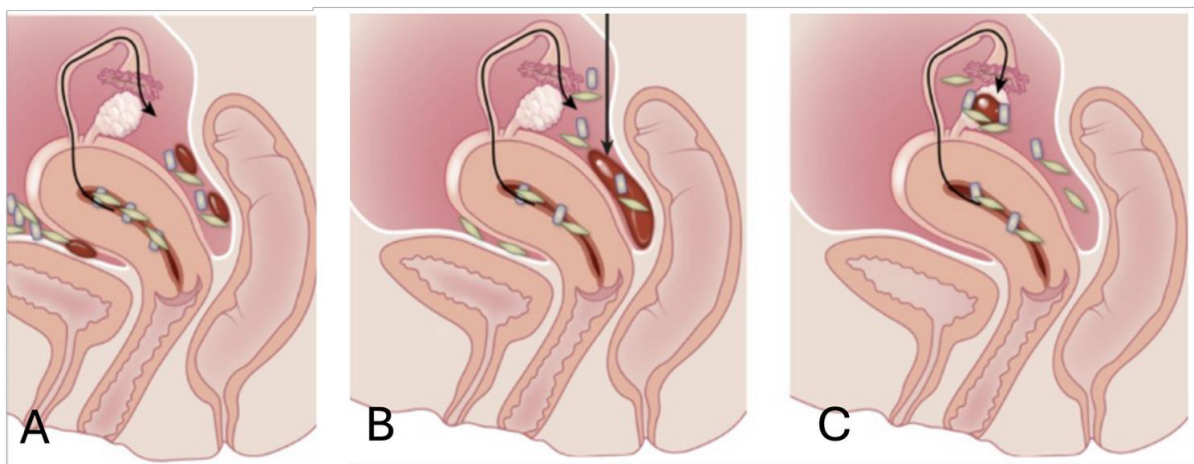
Esquema da hierarquia de células-tronco mesenquimatosas e células-tronco/progenitoras epiteliais do endométrio humano em endométrio menstrual e proliferativo. Durante a re-epitelização, células epiteliais SSEA-1+ (verde claro) migram dos tocos das glândulas residuais pela superfície desnuda, com algumas evidências de transição mesenquimal-epitelial de fibroblastos estromais (marrom). Durante a fase proliferativa, a regeneração do endométrio é iniciada por células-tronco/progenitoras epiteliais clonogênicas que formam uma hierarquia nas glândulas basais (células vermelhas, amarelas e verde-escuras), seguidas pela rápida proliferação das células epiteliais funcionais à medida que as glândulas verticais se alongam. As células-tronco mesenquimatosas endometriais estão localizadas ao redor dos vasos sanguíneos nas partes funcional e basal.

O estrogênio é predominante na fase folicular, pois estimula o crescimento e amadurecimento do folículo ovariano e promove o espessamento do endométrio (revestimento uterino). Por outro lado, a progesterona aumenta após a ovulação, preparando o endométrio para uma possível gravidez. Caso ocorra algum desequilíbrio destes hormônios, podem ocasionar diversas patologias, dentre elas destaca-se a endometriose (Pašalića, Tambuwala e Jahjenfendic, 2023).

A endometriose é uma doença inflamatória crônica, benigna e estrogênio-dependente que afeta mulheres no período reprodutivo. Caracterizada pela presença de estroma e/ou glândulas endometriais fora da cavidade uterina, podendo se desenvolver no peritônio (membrana que recobre as paredes do abdômen e a superfície de órgãos), bexiga, ovários, intestino, tubas uterinas, entre outros órgãos. Comumente está relacionada com as seguintes sintomatologias: dor pélvica crônica, disquezia (dificuldade para defecar), dismenorreia (cólica abdominal), dispareunia (dor durante a relação sexual), disúria (dor ao urinar) e dificuldade para engravidar, porém algumas mulheres podem apresentar quadros assintomáticos que não necessariamente são relacionados com a gravidade da doença (Vercellini *et al.*, 2013).

Com base em sua histopatologia e localizações anatômicas, a endometriose pode ser classificada em três fenótipos diferentes: endometriose superficial (SE, do inglês, Superficial Endometriosis), endometriose infiltrativa profunda (DIE, do inglês, Deep Infiltrating Endometriosis) e cistos endometrióticos ovarianos (EC, do inglês, ovarian Endometriotic Cyst) (conhecidos como endometriomas, ou cistos de chocolate) (Figura 2). A endometriose superficial geralmente aparece na superfície ou no tecido mole subseroso do peritônio ou órgãos viscerais, sendo esta a forma mais branda da doença. Os EC são encontrados no ovário, geralmente formando uma grande estrutura cística. Já a DIE é um fenótipo mais grave, envolve lesões subperitoniais que se estendem profundamente, > 5 mm, na camada muscular do intestino, parede da bexiga, diafragma ou outros órgãos (Wang *et al.*, 2020)

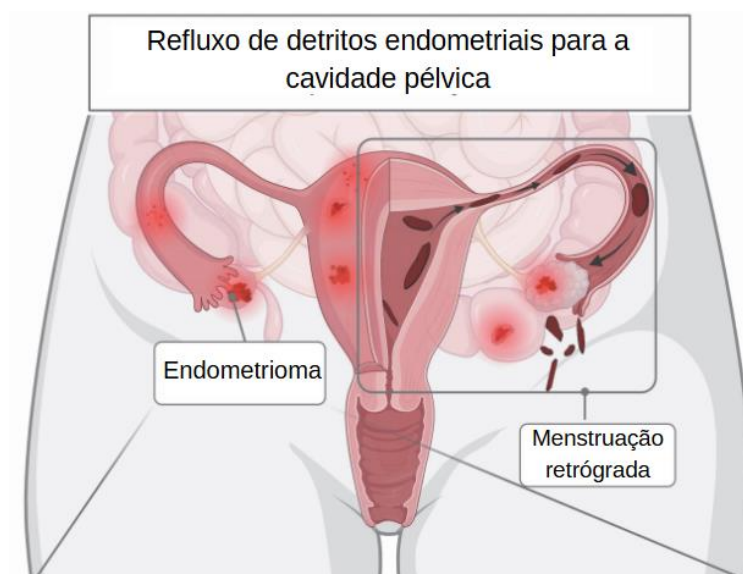
Figura 2. Os três tipos de endometriose.



A) Endometriose peritoneal; C) Endometriose profunda; D) Endometriose ovariana (endometrioma)
(BURLUN *et al.*, 2019).

A causa da endometriose ainda não é 100% confirmada, mas sabe-se que a doença é constituída por restos destas células endometriais que não foram totalmente expelidos no ciclo menstrual, que se locomoveram para fora do útero e atingiram outros órgãos do corpo, e assim causando uma inflamação interna decorrente de lesões (Pašalića, Tambuwala e Jahjenfendic, 2023). No entanto, a teoria da menstruação retrógrada de Sampson é amplamente aceita e é apoiada pelo fato de que mulheres com obstrução do fluxo uterino têm maior risco de endometriose. Essa teoria explica bem a endometriose superficial encontrada na mucosa das tubas uterinas, órgãos viscerais e parede peritoneal, bem como cistos endometrióticos ovarianos. Para que a endometriose superficial se desenvolva, alguns fragmentos de tecido menstrual retrógrado devem primeiro (Figura 3) empregar uma estratégia molecular para aderir à superfície serosa. Uma vez aderido e sobrevivendo na superfície, o tecido endometrial isquêmico precisa crescer nos tecidos moles superficiais onde a angiogênese ocorre para sustentar seu desenvolvimento. (Wang *et al.*, 2020). Após o estabelecimento, essas lesões endometrióticas responsivas a hormônios (estrogênio e progesterona) e ciclicamente ativas de acordo as fases do ciclo menstrual, levam a lesões agudas e posteriormente crônicas, acarretando reações inflamatórias e, em consequência, fibrose, aderências pélvicas, dor e infertilidade. (Rolla., 2019).

Figura 3. Menstruação Retrógada.



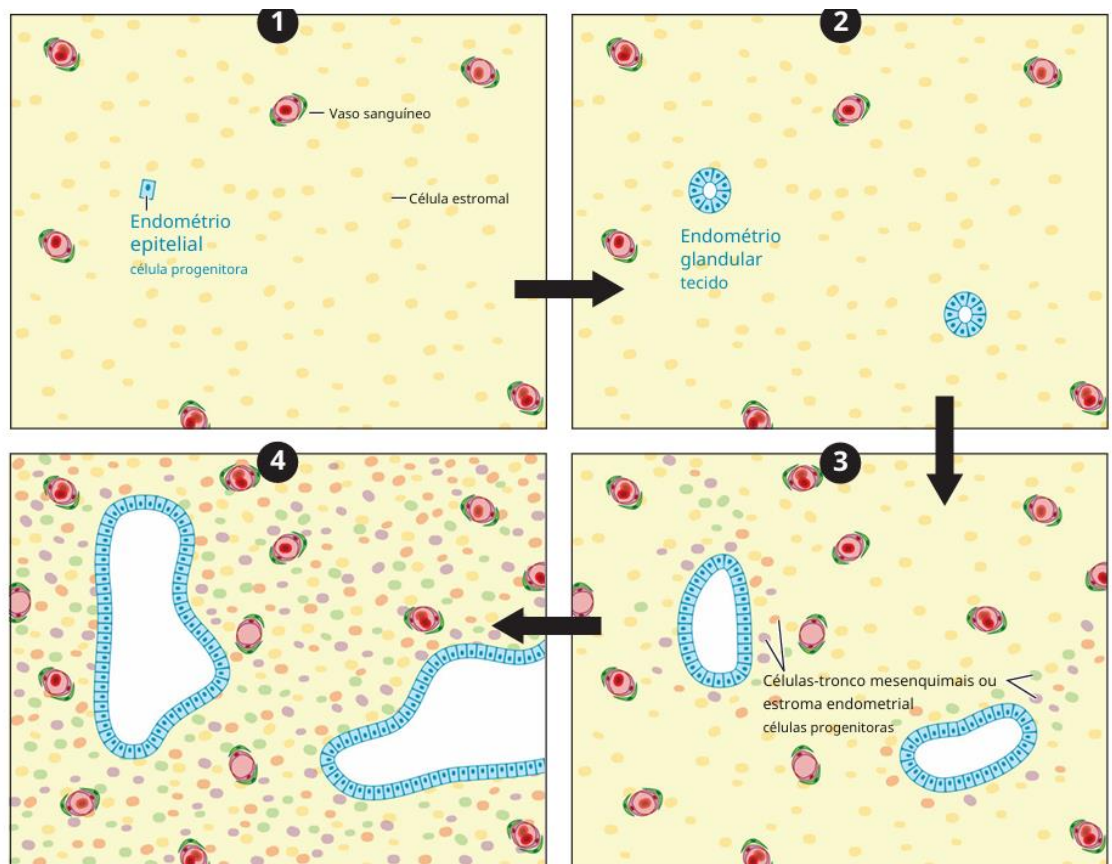
Fonte: BioRender

Seguindo a teoria da menstruação retrógrada proposta por Sampson, os componentes estromais e glandulares do tecido endometrial descamado refluem para a cavidade pélvica durante a menstruação. Os fragmentos regurgitados desencadeiam uma infiltração aberrante de múltiplas células imunes na lesão endometriótica, induzindo citotoxicidade reduzida e secreção aberrante de citocinas. O microambiente prejudicado, em troca, contribui para a angiogênese, neurogênese e progressão da lesão endometriótica. (FAN; WANG., 2023)

Entretanto, o mecanismo exato da teoria da implantação ectópica endometrial causada pela menstruação retrógrada ainda não está claro. Nesse contexto, a descoberta de células-tronco endometriais (EnSCs) no endométrio, sangue menstrual e lesões ectópicas é um desenvolvimento importante para as hipóteses existentes sobre a patogênese da endometriose e fornece novos alvos para o diagnóstico precoce e tratamento da endometriose (Y. Liu et al., 2020). A primeira evidência de células-tronco/progenitoras endometriais humanas veio de estudos funcionais. Populações raras de células epiteliais e estromais clonogênicas foram relatadas pela primeira vez em 2004 e nos 13 anos desde que várias populações diferentes de células-tronco/progenitoras foram identificadas (Cousins et al., 2018). Atualmente, com base nos tipos de células e nas técnicas de identificação, a população de células-tronco/progenitoras endometriais é definida como CD140b* CD146* ou SUSD2* tronco mesenquimal derivado do endométrio (eMSCs), células-tronco/progenitoras do epitélio endometrial e células da população lateral (SPs), enquanto as derivadas do sangue menstrual são chamadas de células-tronco menstruais (MensSCs) (Kong et al., 13

2021). Noë et al. (Figura 4) acreditam que uma única célula progenitora epitelial endometrial circulante sofre uma expansão clonal transitória para formar uma glândula endometrial nascente no local endometriótico prospectivo. Posteriormente, diferentes células-tronco mesenquimais circulantes ou células progenitoras do estroma endometrial são recrutadas pela lesão endometriótica (apenas glândula, neste momento) para estabelecer a endometriose, que é composta por células epiteliais e estromais. Como as células estromais são derivadas de diferentes células progenitoras, o componente estromal, ao contrário da contraparte epitelial, será policlonal. Além disso, o epitélio endometrial humano parece ser propenso a mutações - provavelmente devido a um ambiente mutagênico dotado por rápida proliferação celular durante a fase proliferativa e preparado pela estimulação do estrogênio (Wang et al., 2020).

Figura 4. A hipótese da patogênese da endometriose através das células-tronco.



Fonte: Wang, Nicholes, Shih 2020.

2. JUSTIFICATIVA

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil, cerca de 7 milhões de mulheres em idade reprodutiva apresentam endometriose. No mundo, esse número chega a 190 milhões, e dentre estas mulheres, de 30 a 50% são inférteis. Essa alta incidência pode ser atribuída a múltiplos fatores, dentre eles destaca-se a falta de uma etiologia claramente definida, o que dificulta estratégias eficazes de prevenção. Apesar das diversas teorias propostas, como a menstruação retrógrada, predisposição genética, alterações imunológicas e fatores ambientais, nenhuma explica plenamente todos os casos da doença.

Esse desconhecimento contribui para o diagnóstico tardio e a subnotificação em muitas regiões. Além disso, mudanças no estilo de vida, o adiamento da maternidade e o maior acesso a exames diagnósticos têm revelado mais casos, sem necessariamente refletir um aumento real da prevalência. A ausência de uma causa única e comprovada reforça a complexidade da endometriose e a necessidade urgente de mais pesquisas para compreender melhor sua origem e evolução.

Neste contexto, o conceito das células-tronco pode auxiliar em um melhor entendimento, uma vez que as células-tronco progenitoras endometriais anormais de apenas algumas pacientes entram na cavidade pélvica para causar lesões endometrióticas. A saúde reprodutiva da mulher é um componente fundamental do bem-estar, e sua relevância é evidenciada pela alta prevalência de condições que afetam globalmente, sendo assim fundamental para melhorar a compreensão da definição e a qualidade de vida das mulheres afetadas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar e analisar a influência das células-tronco no desenvolvimento e progressão da endometriose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os tipos de células-tronco envolvidas na endometriose e seus papéis específicos.
- Analisar os mecanismos moleculares e celulares pelos quais as células-tronco influenciam a formação e manutenção de lesões endométrio.
- Avaliar o potencial das terapias baseadas em células-tronco para o tratamento da endometriose.

4. METODOLOGIA

Este trabalho trata-se de uma Revisão da Literatura que sintetiza e compara artigos sobre o papel das células-tronco endometriais na patogênese. Os bancos de dados utilizados para pesquisa bibliográfica foram o site Pubmed, SciELO, a revista Nature e o site da Organização mundial da saúde. A seleção dos artigos foi realizada com uma análise criteriosa a partir da leitura dos títulos e depois dos resumos.

Os critérios de inclusão foram: fator de impacto das revistas acima de 2,0; artigos em inglês; artigos que respondam à questão principal; ter no mínimo 5 anos da data desta pesquisa (2019- 2024). Como critério de exclusão foram utilizados: endometriose em adolescentes; outras doenças inflamatórias crônicas relacionadas ao desenvolvimento da infertilidade em mulheres com endometriose; teses, monografias, resumos.

Foi utilizada uma abordagem de pesquisa randômica, sendo relacionadas palavras-chave como "endometriose" e "células-tronco", "menstruação retrógrada" e "sangue menstrual", "infertilidade" e "epidemiologia".

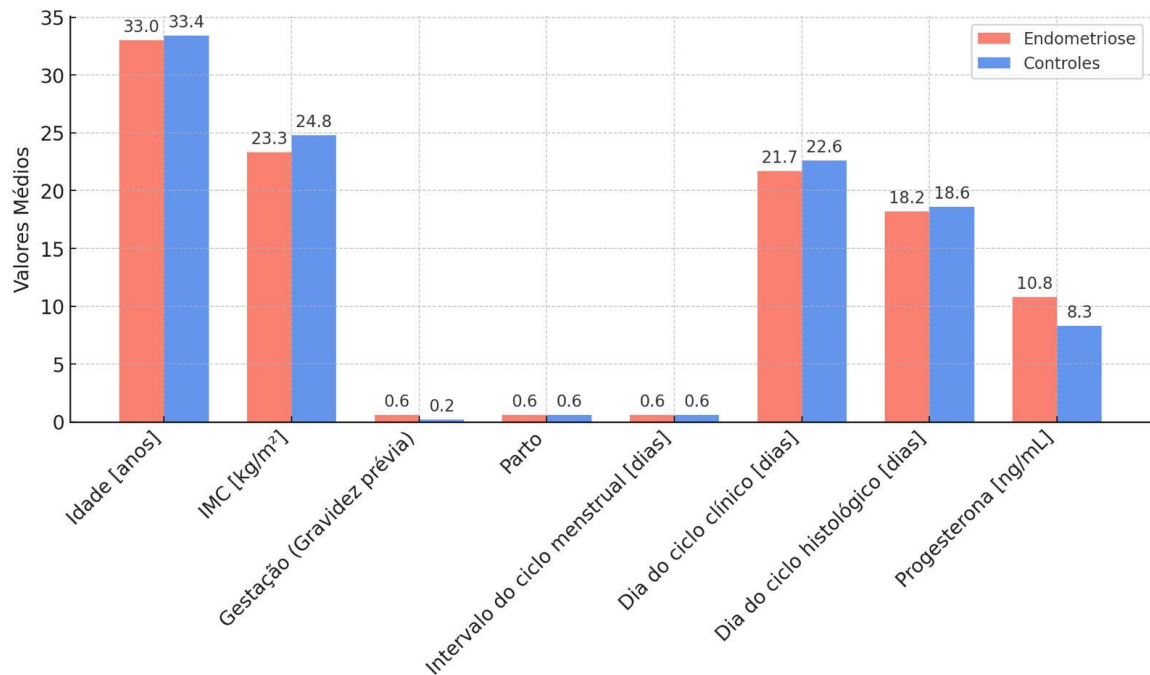
5. RESULTADOS

Artigo 1 - “The endometrial stem cell markers notch-1 and numb are associated with endometriosis”

A via de sinalização Notch é um mecanismo intercelular altamente conservado, essencial na regulação de processos biológicos como diferenciação celular, proliferação, apoptose e manutenção da homeostase tecidual. Este sistema atua por meio da interação direta entre células adjacentes, modulando respostas específicas conforme o contexto fisiológico ou patológico. No contexto da endometriose, uma doença inflamatória crônica caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina, a via Notch tem se destacado como um elemento chave na regulação da angiogênese, da inflamação e da remodelação tecidual. O marcador de células-tronco Musashi-1/Notch está significativamente mais expresso nas lesões endometrióticas ectópicas em comparação ao endométrio saudável. Tal como evidenciado no contexto subsequente.

Este trabalho analisou a relação entre Notch-1 e a endometriose. Incluíram-se 127 mulheres, sendo 51 diagnosticadas com endometriose e 76 controles, que passaram por biópsia endometrial e laparoscopia para diagnóstico. As informações clínicas e demográficas dessas pacientes encontram-se descritas na figura 5. Entre elas, 51 foram diagnosticadas com endometriose, enquanto 76 compuseram o grupo controle, após exclusão da patologia por meio de laparoscopia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos quanto à idade, histórico menstrual e dia do ciclo menstrual avaliado (Figura 5). O grupo controle apresentou índice de massa corporal (IMC) significativamente superior (24,8 em comparação a 23,3; $P = 0,019$), além de maior frequência de gestações prévias (média de 0,6 versus 0,2; $P = 0,017$).

Figura 5. Dados clínicos de pacientes e controles, comparação das características clínicas entre os grupos.



Fonte: Shüring, N Andrea, Et al 2017

Foi demonstrado que a expressão do marcador de células-tronco Musashi-1, um modulador da via de sinalização Notch, é regulado positivamente em lesões endometrióticas ectópicas em comparação com endométrio saudável (Götte et al., 2008). Em pacientes com endometriose infiltrativa profunda, a expressão do marcador de células-tronco Notch-1 está significativamente aumentada nas glândulas endometriais, ao passo que a expressão de marcadores ligados ao estado dormente é mais alto no endométrio eutópico. Estes resultados indicam que o estudo desses biomarcadores pode ser promissor, tanto para a criação de biomarcadores diagnósticos quanto para a descoberta de novos alvos terapêuticos na endometriose.

Os marcadores de células-tronco adultos Notch e Numb são proteínas altamente conservadas envolvidas na determinação do destino celular. As proteínas da família Notch são receptores transmembrana capazes de interagir com ligantes semelhantes ao Delta e Jagged, resultando na formação de um domínio intracelular que regula a transcrição gênica nuclear (Talora et al., 2008). A sinalização Notch constitui um mecanismo central do desenvolvimento multicelular ao controlar a manutenção e o destino das células-tronco. O sinal transmitido pelo receptor Notch é pleiotrópico e específico do contexto, afetando numerosos processos fisiológicos de proliferação, diferenciação e apoptose (Weijzen et al., 2002). Semelhante ao Notch, o Numb

desempenha um papel crítico na promoção do destino celular, contribuindo tanto para o desenvolvimento celular fisiológico quanto para doenças proliferativas, por exemplo, neoplasias (Pece et al., 2004). Exercendo um padrão complexo de funções, Numb pode suprimir a ação do Notch de forma específica ao contexto e agir como seu antagonista funcional. Numb está envolvido na degradação proteolítica do Notch via modulação da endocitose, regulando assim a sinalização mediada pelo Notch (McGill e McGlade, 2003; McGill et al., 2009).

Ademais, observou-se uma maior expressão de Notch-1 nas glândulas endometriais em pacientes com endometriose infiltrativa profunda em comparação com os controles (39,1% vs. $P = 0,045$). Esses resultados indicam que os marcadores de células-tronco podem ter um papel na fisiopatologia da endometriose, servindo como potenciais alvos para a criação de biomarcadores e terapias personalizadas (Figura 6).

Figura 6. Expressão de marcadores em pacientes com endometriose vs. controle.

Característica	Pacientes com Endometriose	Controles (sem Endometriose)	Valor de P (significância)
Número de participantes	51	76	–
Procedimentos realizados	Biópsia endometrial e laparoscopia diagnóstica	Biópsia endometrial e laparoscopia diagnóstica	–
Expressão de marcador "dormente" no epitélio luminal	20,5%	16,5%	0,033
Expressão de notch-1 nas glândulas endometriais	39,1% (endometriose infiltrativa profunda)	21,8%	0,045

Fonte: Shüring, N Andrea, Et al 2017

Este estudo investigou a possível associação entre os marcadores de células-tronco endometriais Notch-1 e Numb e a endometriose. Foram avaliadas 51 mulheres com endometriose e 76 mulheres sem a doença, que constituíram o grupo controle. Todas as participantes realizaram biópsia endometrial transcervical e laparoscopia diagnóstica para confirmação dos diagnósticos. A expressão dos marcadores no endométrio eutópico foi analisada por imuno-hibridação e correlacionada aos dados clínicos. Os resultados revelaram que a expressão de Numb no epitélio luminal foi significativamente maior nas pacientes com endometriose em comparação às do grupo controle (20,5% vs. 16,5%; $P = 0,033$). Além disso, a expressão de Notch-1 nas

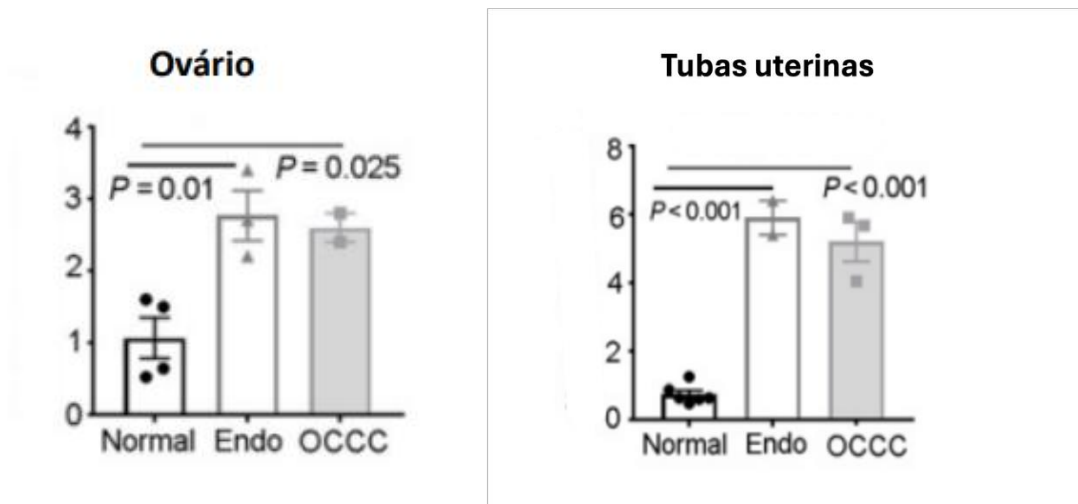
glândulas endometriais apresentou um aumento relevante nas pacientes com endometriose infiltrativa profunda em relação às controles (39,1% vs. 21,8%; $P = 0,045$). Esses achados sugerem que os marcadores Notch-1 e Numb estão relacionados tanto à presença da endometriose quanto às suas formas clínicas, fortalecendo a hipótese de que células-tronco endometriais estejam envolvidas na origem e no desenvolvimento da doença. Os dados obtidos podem contribuir para futuras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precisos e, potencialmente, de novas abordagens terapêuticas direcionadas.

Artigo 2 - “Endometriosis-Associated Mesenchymal Stem Cells Support Ovarian Clear Cell Carcinoma through Iron Regulation”

A endometriose é uma condição inflamatória crônica que tem sido amplamente associada ao aumento do risco para o carcinoma de células claras de ovário (OCCC). Evidências indicam que mulheres com diagnóstico histológico de endometriose ovariana apresentam uma probabilidade significativamente maior (2-3 vezes) de desenvolver esse tipo específico de câncer. Na endometriose, o ambiente celular é caracterizado por uma resposta inflamatória constante e pelo acúmulo de ferro, decorrente da repetida descamação do tecido epitelial ectópico. Esses fatores de inflamação prolongada e excesso de ferro estão associados a um maior risco de transformação maligna. Apesar disso, os caminhos moleculares e celulares que explicam como esse ambiente favorece o desenvolvimento e a progressão do carcinoma de células claras de ovário (OCCC) ainda não são totalmente compreendidos. Nesse contexto, células-tronco mesenquimais (MSCs) foram detectadas tanto em tecidos endometrióticos, quanto no ambiente tumoral associado ao carcinoma de células claras de ovário (OCCC). Como há evidências de que esse tipo de tumor pode se originar a partir de focos de endometriose, e considerando o papel já reconhecido das MSCs na sustentação de outros tipos de câncer epitelial de ovário, os autores analisaram a frequência dessas células em amostras frescas e benignas de endometriose obtidas de pacientes. Em todas as 15 amostras provenientes de pacientes com endometriose, foram detectados CSMs. Os autores compararam esses achados com tecidos ovarianos e tubários sem sinais de endometriose ou outras alterações patológicas, e verificaram que os tecidos afetados pela endometriose apresentavam uma quantidade significativamente maior de CSMs. Também examinaram amostras de carcinoma de células claras de

ovário (OCCC) nesses mesmos locais anatômicos e constatarem uma alta expressão de CSMs em tecidos tumorais em comparação com tecidos normais. A proporção de CSMs identificada nos focos de endometriose foi comparável à observada nos casos de OCCC, tanto nos ovários quanto nas tubas uterinas (Figura 7).

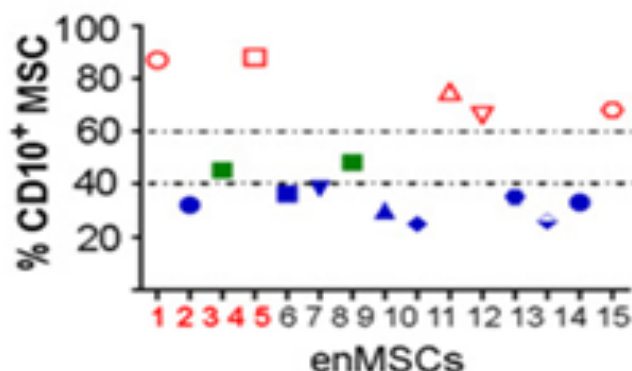
Figura 7. As MSCs estão presentes dentro do tecido endometriótico e dentro do TME do OCCC.



Fonte: Adaptado de Atiya, Huda I, et al 2022

Os autores testaram o impacto funcional das MSCs no crescimento de OCCC através da expressão de CD10 por citometria de fluxo por amostra de paciente após isolar e verificar as MSCs nas 15 amostras de endometriose. O impacto na taxa de crescimento foi heterogêneo, com um subconjunto de MSCs estimulando o crescimento de OCCC, e outro subconjunto de MSCs sem efeito ou até com leve supressão do crescimento de OCCC. A quantificação da expressão do CD10 na superfície de amostras dos pacientes mostrou que a presença de CD10 está ligada à estimulação do crescimento de OCCC (símbolos azuis) ou à função inibitória (símbolos vermelhos). Amostras que apresentaram níveis intermediários de CD10 não afetaram o crescimento do OCCC (símbolos verdes) (Figura 8)

Figura 8. Um subconjunto de MSCs apoia o crescimento de OCCC



Fonte: Adaptado de Atiya, Huda I, et al 2022

A presença de células-tronco mesenquimais (MSCs) em tecidos de endometriose está diretamente associada a alterações no microambiente celular que podem favorecer a progressão para o carcinoma de células claras de ovário (OCCC). A heterogeneidade funcional dessas células, especialmente quanto à expressão de marcadores como o CD10, evidencia a complexidade das interações que potencialmente favorecem a progressão neoplásica. Assim, a compreensão aprofundada dessas características microambientais oferece subsídios importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras, que possam atuar especificamente nos processos que vinculam a inflamação crônica da endometriose à oncogênese do OCCC.

Artigo 3 - “Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on tumor necrosis factor-alpha receptor 1 expression, granulosa cell apoptosis, and folliculogenesis repair in endometriosis mouse models.”

A endometriose é uma doença ginecológica crônica, inflamatória e estrogênio-dependente e está fortemente associada à infertilidade, estudos demonstram que, em comparação com outras causas de infertilidade, a presença de endometriose reduz significativamente as taxas de sucesso de gravidez, mesmo com o uso de técnicas de reprodução assistida, como a fertilização in vitro (FIV). Evidências sugerem que essa condição compromete a qualidade oocitária, a função das células da granulosa e o processo de foliculogênese, devido ao aumento de marcadores inflamatórios, como o fator

de necrose tumoral alfa (TNF- α) e suas vias apoptóticas. Embora diversos mecanismos tenham sido propostos para explicar essa disfunção reprodutiva, ainda não está completamente elucidado como a endometriose compromete a maturação folicular e a qualidade dos ovócitos.

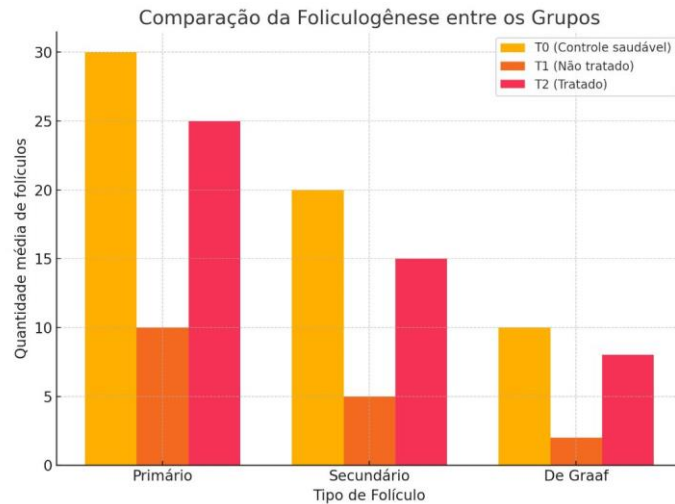
Nesse contexto, o uso de terapias celulares, como o transplante de células-tronco mesenquimais (MSCs) da medula óssea, tem surgido como uma alternativa promissora para restaurar a função ovariana, devido às suas propriedades imunomoduladoras e regenerativas.

Este artigo teve como objetivo avaliar os efeitos do transplante de células-tronco mesenquimais da medula óssea na expressão do receptor 1 do fator de necrose tumoral alfa (TNFR1), na apoptose das células da granulosa e na foliculogênese em um modelo murino de endometriose induzida, utilizando camundongos com imunodeficiência combinada severa (SCID).

Esse estudo experimental foi realizado utilizando um total de 42 camundongos divididos em 3 grupos, T0: grupo de controle saudável; T1: grupo de controle positivo que teve a endometriose induzida, mas sem intervenção terapêutica; e grupo T2: grupo que teve endometriose induzida, porém recebeu células-tronco mesenquimais da medula óssea.

O grupo T0 representa o grupo fisiológico normal, com ovários sem alterações e com uma quantidade média alta de folículos primários, e valores adequados de folículos secundários. Já o grupo T1 teve uma queda expressiva na quantidade de folículos primários e secundários, e também uma redução de folículos de Graaf. Com relação ao grupo T2, que foi tratado com células-tronco mesenquimais, obteve uma recuperação parcial na quantidade de folículos primários e secundários e também um reaparecimento de folículos de Graaf (Figura 9). A diferença entre o grupo tratado e o controle saudável, reforça que embora a terapia tenha um efeito benéfico, ainda não há uma reversão completa dos danos causados pela endometriose.

Figura 9. Comparação da Foliculogênese entre os grupos



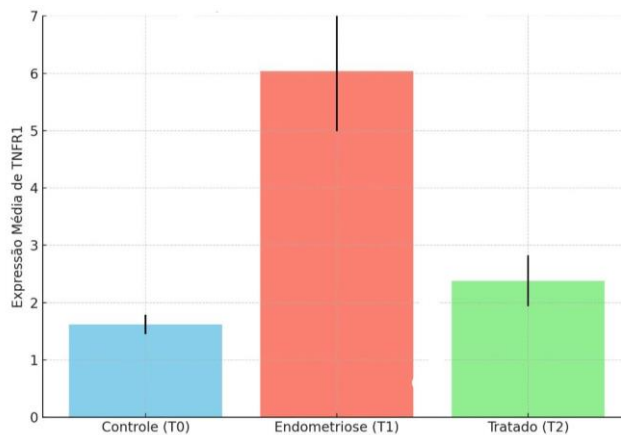
Fonte: Adaptado de Dwiningsih, Sri R, et al 2021.

O estudo avaliou a expressão do receptor TNFR1 no ovário (Receptor do fator de necrose tumoral 1) (Figura 10) nos ovários de camundongas divididas em três grupos: T0 = Controle saudável com expressão basal de TNFR1 com a média de $2,16 \pm 0,87$;

T1= Endometriose não tratada com uma expressão de TNFR1 relativamente aumentada com uma média de $4,13 \pm 2,56$ indicando uma inflamação aumentada;

T2= Grupo tratado com células tronco com uma expressão de TNFR1 significativamente reduzida com uma média de $1,73 \pm 1,48$ demonstrando um efeito anti-inflamatório. Houve uma diferença significativa entre os grupos T1 e T0 indicando que a endometriose induz a superexpressão de TNFR1 e uma redução entre os grupos T2 em relação ao T1 sugerindo assim, que o tratamento com células-tronco mesenquimais tem um potencial terapêutico.

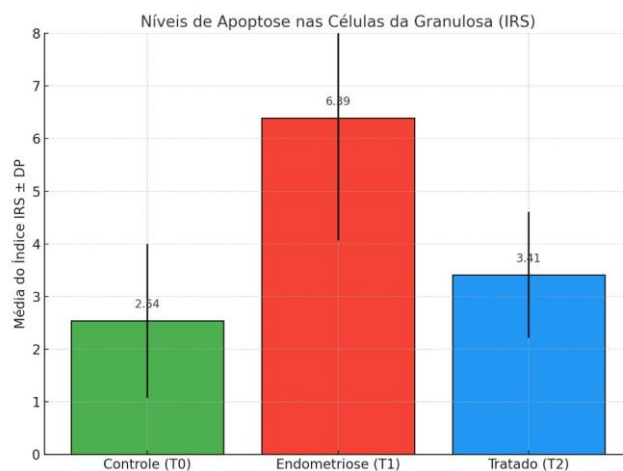
Figura 10. Expressão de TNFR1 nos ovários



Fonte: Adaptado de Dwiningsih, Sri R, et al 2021.

O estudo avaliou a apoptose das células da granulosa que desempenham uma relação com a endometriose, visto que em pacientes com endometriose o microambiente pélvico fica rico em citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6, o que ativa as vias de sinalização pró-apoptóticas induzindo uma apoptose precoce das células da granulosa e comprometendo a foliculogênese causando uma piora da fertilidade. O estudo foi realizado com a técnica de TUNEL, que detecta a fragmentação do DNA. O grupo T0 que é o grupo saudável manteve os menores níveis de apoptose, servindo como uma referência fisiológica; O grupo T1 que não recebeu o tratamento para endometriose apresentou um maior índice de apoptose, indicando que a presença da endometriose apresenta um ambiente tóxico que compromete a regulação do crescimento folicular; O grupo T2 tratado com células tronco mostrou uma redução significativa comparado ao T1 ($p < 0,05$) Indicando o potencial terapêutico das células tronco mesenquimais para a preservação da fertilidade em caso de endometriose. (Figura 11)

Figura 11. Níveis de apoptose nas células da granulosa



Fonte: Adaptado de Dwiningsih, Sri R, et al 2021.

O transplante de células-tronco mesenquimais da medula óssea promove efeitos benéficos no microambiente ovariano de camundongos com endometriose induzida. Observou-se uma modulação significativa da expressão do TNFR1, redução nos índices de apoptose das células da granulosa e melhora parcial na dinâmica folicular. Esses resultados sugerem que a terapia celular exerce ação imunomoduladora e protetora sobre a função ovariana, representando uma estratégia promissora no enfrentamento das alterações reprodutivas associadas à endometriose. No entanto, a recuperação da foliculogênese ressalta a necessidade de investigações adicionais para aprimorar sua eficácia terapêutica.

6. DISCUSSÃO

O estudo do primeiro artigo analisou a relação entre os marcadores Notch-1 e Numb, associados a células-tronco e a presença de endometriose, com base em amostras de endométrio de 127 mulheres. Os dados mostraram que tanto o Notch-1 quanto o Numb estavam mais presentes no tecido endometrial de pacientes com endometriose, especialmente na forma infiltrativa profunda da doença. Esses achados sugerem que a via de sinalização Notch pode estar envolvida ativamente nos processos que favorecem o desenvolvimento e a manutenção das lesões endometrióticas, como a proliferação celular, a formação de vasos sanguíneos e a remodelação do tecido. A literatura já mostra que o marcador Musashi-1 pode estimular a via Notch ao inibir Numb, reforçando a ideia de que esse caminho molecular tem um papel importante em

condições ginecológicas. Apesar disso, ainda são poucos os trabalhos que exploram essa ligação específica com a endometriose. Alguns estudos anteriores já indicaram que falhas na ativação do Notch podem prejudicar a preparação do endométrio para a gravidez, o que pode ter relação com os problemas de fertilidade associados à doença. Embora os resultados deste estudo sejam promissores, é importante destacar que as análises foram feitas apenas no endométrio localizado dentro do útero, o que limita a visão sobre as alterações nas lesões fora dele. Por isso, pesquisas futuras devem incluir testes laboratoriais com modelos celulares e animais, para entender melhor como essas moléculas funcionam e se elas podem, no futuro, servir de alvo para novos tratamentos. Em resumo, os dados reforçam a importância do Notch-1 e do Numb na endometriose e abrem caminho para que esses marcadores sejam explorados em novas abordagens diagnósticas e terapêuticas.

O estudo do segundo artigo identificou uma quantidade elevada de células-tronco mesenquimais (MSCs) em tecidos de endometriose, em proporção semelhante à observada no carcinoma de células claras de ovário (OCCC). A investigação funcional dessas células revelou que elas não se comportam de maneira uniforme: algumas, especialmente as que expressam altos níveis do marcador CD10, estimulam o crescimento tumoral; outras, com baixa expressão desse marcador, têm efeito neutro ou até inibidor. Isso indica que o microambiente da endometriose pode contribuir ativamente para processos malignos, desafiando a ideia de que se trata apenas de uma condição benigna. Pesquisas históricas em 1953, Scott demonstrou a existência de continuidade morfológica entre o epitélio benigno e maligno na endometriose. No entanto, só em 1979 é que Czernobilsky e Morris descreveram a existência de áreas de atipia epitelial severa, que poderiam constituir um potencial neoplásico, surgindo assim a lesão intermediária que faltava no processo de transformação maligna da endometriose ovárica. Posteriormente, as diferentes fases desta progressão foram observados em peças de quistectomia, fornecendo provas inequívocas de que os endometriomas podem progredir para carcinomas do ovário associados a endometriose. (Lúcia Correia, 2022). As evidências atuais dão suporte a essa linha de raciocínio, mostrando que alterações celulares dentro do ambiente inflamatório crônico da endometriose podem favorecer transformações neoplásicas. Apesar das descobertas relevantes, o estudo reconhece limitações, especialmente em relação ao número reduzido de amostras. Para avançar, recomenda-se o desenvolvimento de modelos experimentais que simulem melhor o

ambiente da endometriose e sua transição para câncer, o que pode ajudar a validar os resultados e apontar caminhos terapêuticos. Em resumo, a pesquisa aponta quatro elementos centrais: a alta presença de MSCs na endometriose e no OCCC, o papel do CD10 como marcador funcional importante, a diversidade de comportamento das MSCs e a influência potencial dessas células na transformação maligna. Esses achados ampliam a compreensão sobre como inflamações crônicas, como a endometriose, podem estar ligadas ao desenvolvimento de certos cânceres ovarianos.

O terceiro artigo mostra que o transplante de células-tronco mesenquimais (MSCs) da medula óssea pode melhorar a função ovariana em camundongos com endometriose induzida. Os principais resultados incluem a diminuição da expressão do receptor TNFR1, a redução da morte celular (apoptose) nas células da granulosa e um efeito positivo na formação dos folículos ovarianos, especialmente os folículos de Graaf. Esses achados sugerem que as MSCs atuam regulando a inflamação local e ajudando na regeneração do tecido ovariano prejudicado pela doença. A superexpressão de TNFR1 no grupo com endometriose não tratado reforça o papel das vias inflamatórias na progressão da doença. Já o grupo tratado apresentou uma redução dessa expressão, indicando um possível efeito anti-inflamatório das MSCs. Além disso, a menor taxa de apoptose nas células da granulosa nos animais tratados reforça a ideia de que essas células-tronco ajudam a preservar a saúde celular e a continuidade da foliculogênese. Estudos como o de Mohamed et al. (2019) demonstram a capacidade das MSCs em reduzir marcadores inflamatórios e melhorar a função ovariana em modelos de falência ovariana precoce. Da mesma forma, pesquisas em modelos de lesão tecidual e infertilidade sugerem que as propriedades anti-inflamatórias, antifibróticas e angiogênicas das MSCs podem ser aproveitadas para restaurar o tecido ovariano funcionalmente comprometido (Li et al., 2016; Sun et al., 2021). Apesar dos resultados animadores, o estudo tem limitações. O uso de modelo animal impede a aplicação direta dos dados em humanos, e o tempo curto de análise pós-transplante não permite avaliar os efeitos em longo prazo. Mesmo assim, estudos anteriores apoiam os resultados, apontando para o potencial das MSCs na recuperação da função ovariana e na modulação da inflamação. Para estudos futuros, seria interessante estender o tempo de observação, testar diferentes doses e formas de aplicação das células, além de incluir análises moleculares e testes de fertilidade. Comparar MSCs de diferentes origens também pode trazer informações importantes sobre a eficácia da terapia. Em resumo, os

dados indicam que o uso de MSCs podem ser uma alternativa promissora no tratamento da infertilidade causada pela endometriose, atuando tanto na regeneração do ovário quanto na redução da inflamação local.

7. CONCLUSÃO

Diante dos dados analisados, é possível afirmar que a endometriose é uma condição ginecológica complexa, cuja patogênese envolve múltiplos fatores, destacando-se o papel das células-tronco endometriais e a influência das vias de sinalização celular, como a Notch-1. Os achados apresentados reforçam a ideia de que a presença de células-tronco, tanto no tecido eutópico quanto nas lesões ectópicas, desempenha um papel central na manutenção, progressão e possível agravamento da doença. A identificação de biomarcadores associados ao estado dormente e à via Notch não só amplia a compreensão sobre os mecanismos celulares da endometriose, como também se mostra promissora para o desenvolvimento de ferramentas diagnósticas mais precisas e de terapias direcionadas. Além disso, os estudos que correlacionam a endometriose com o desenvolvimento do carcinoma de células claras de ovário (OCCC) evidenciam que o microambiente inflamatório crônico e o acúmulo de células-tronco mesenquimais podem contribuir significativamente para a transformação maligna, principalmente em casos de endometriose ovariana. Essa possível associação ressalta a importância do acompanhamento rigoroso de pacientes com histórico da doença, especialmente naqueles com lesões persistentes ou de longa duração.

Por fim, os resultados experimentais envolvendo o uso de células-tronco mesenquimais como terapia para a endometriose indicam que, embora promissores, os efeitos ainda são parciais, sugerindo a necessidade de mais pesquisas para validar sua eficácia e segurança a longo prazo. Dessa forma, este trabalho contribui para a ampliação do conhecimento sobre os mecanismos celulares e moleculares da endometriose, além de abrir caminhos para novas estratégias terapêuticas, diagnósticas e preventivas no manejo desta enfermidade que tanto impacta a saúde e a qualidade de vida das mulheres.

8. REFERÊNCIAS

ATIYA, H. I. et al. Endometriosis-associated mesenchymal stem cells support ovarian clear cell carcinoma through iron regulation. *Cancer Research*, v. 82, n. 24, p. 4680–4693, 2022. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-1294.

COUSINS, F. L.; DORIEN, F. O.; GARGETT, C. E. Endometrial stem progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2018. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011.

COUSINS, F. L.; FILBY, C. E.; GARGETT, C. E. Endometrial Stem/Progenitor Cells – Their Role in Endometrial Repair and Regeneration. *Frontiers in Reproductive Health*, jan. 2022. Disponível em: www.frontiersin.org.

COUSINS, F. L. et al. New concepts on the etiology of endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, out. 2022. Disponível em: wileyonlinelibrary.com/journal/jog.

COUSINS, F. L.; PANDROY, R.; JIN, S.; GARGETT, C. E. The elusive endometrial epithelial stem/progenitor cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, abr. 2021. Disponível em: www.frontiersin.org.

DEMÉTRA, H. et al. The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, v. 33, n. 5, p. 333–340, 2015. DOI: 10.1055/s-0035-1564609.

DHESI, A. S.; MORELLI, S. S. Endometriosis: a role for stem cells. nov. 2015. E-mail: shaha12@njms.rutgers.edu.

DWININGSIH, S. R. et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on tumor necrosis factor-alpha receptor 1 expression, granulosa cell apoptosis, and folliculogenesis repair in endometriosis mouse models. *Veterinary World*, v. 14, n. 7, p. 1788–1796, 2021. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1788-1796.

ESFANDYARI, S. et al. Mesenchymal stem cells as a bio organ for treatment of female infertility. *Cells*, v. 9, n. 10, p. 2253, 2020. DOI: 10.3390/cells9102253.

GARGETT, C. E. et al. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Molecular Human Reproduction*, v. 20, p. 591–598, 2014. DOI: 10.1093/molehr/gau025.

HUFNAGEL, D. et al. The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis. *Seminars in Reproductive Medicine*, set. 2016.

KAO, A. P. et al. Comparative study of human eutopic and ectopic endometrial mesenchymal stem cells and the development of an in vivo endometriotic invasion model. *Fertility and Sterility*, v. 95, p. 1308–1315.e1, 2011. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.064.

KONG, Y.; SHAO, Y.; REN, C.; YANG, G. Endometrial stem/progenitor cells and their roles in immunity, clinical application, and endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy*, 2021. DOI: 10.1186/s13287-021-02526-z.

LAGANÀ, A. S. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 20, n. 22, p. 5615, 2019. DOI: 10.3390/ijms20225615.

LAMCEVA, J.; ULJANOVŠ, R.; STRUMFA, I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 5, p. 4254, 2023. DOI: 10.3390/ijms24054254.

LEE, Y. Y. et al. Prognosis of ovarian clear cell carcinoma compared to other histological subtypes: a meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, v. 122, p. 541–547, 2011.

LIU, Y. et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis. *Stem Cell Research & Therapy*, v. 11, p. 346, 2020. DOI: 10.1186/s13287-020-01856-8.

LIU, Y. et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis. *Biology of Reproduction*, v. 102, n. 6, p. 1153, 2020. DOI: 10.1093/biolre/ioaa010.

MARUYAMA, T. A revised stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 2, p. 216, 2022. DOI: 10.3390/jpm12020216.

MABUCHI, S.; SUGIYAMA, T.; KIMURA, T. Clear cell carcinoma of the ovary: molecular insights and future therapeutic perspectives. *Journal of Gynecologic Oncology*, v. 27, p. e31, 2016.

MIGUEL-GÓMEZ, L. de et al. Stem Cells and the Endometrium: From the Discovery of Adult Stem Cells to Pre-Clinical Models. *Cells*, v. 10, n. 3, p. 595, 2021. DOI: 10.3390/cells10030595.

ROBALO CORDEIRO, M.; CARVALHOS, C. A.; FIGUEIREDO-DIAS, M. The emerging role of menstrual-blood-derived stem cells in endometriosis. *Biomedicines*, dez. 2022. DOI: 10.3390/biomedicines11010039.

SAMPSON, J. A. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 14, p. 422–469, 1927. DOI: 10.1016/S0002-9378(15)30003-X.

SAMARTZIS, E. P. et al. Endometriosis-associated ovarian carcinomas: insights into pathogenesis, diagnostics, and therapeutic targets—a narrative review. *Annals of Translational Medicine*, v. 8, p. 1712, 2020.

SCHÜRING, A. N. et al. The endometrial stem cell markers notch-1 and numb are associated with endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, v. 36, n. 3, p. 294–301, 2018. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.11.010.

WANG, S.; NICHOLAS, K.; SHIH, I.-M. The origin and pathogenesis of endometriosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 15, p. 71–95, 2020. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.

WILCZYŃSKI, J. R. et al. Endometriosis stem cells as a possible main target for carcinogenesis of endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC). *Cancers*, v. 15, n. 1, p. 111, 2023. DOI: 10.3390/cancers15010111.

YANG, J.; HUANG, F. Stem cell and endometriosis: new knowledge may be producing novel therapies. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, ago./nov. 2014. Disponível em: www.ijcem.com/ISSN:1940-5901/IJCEM0002199.