Edição XXIII

Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 09

A NATUREZA MULTIFATORIAL DA ENDOMETRIOSE: UMA ABORDAGEM SISTÊMICA DE SUA ETIOPATOGÊNESE

FÁBIO GABRIEL COSTA[1]
JULIA AZEVEDO SILVA[1]
SANDRA APARECIDA CIPRIANO GABOLLI[1]
DOUGLAS VINÍCIUS REIS PEREIRA[2]

[1] Discente – Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
[2] Docente – Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Médico de Família e Comunidade, Especialista em Gestão em Saúde, Mestre em Ensino em Ciências da Saúde.

Palavras-chave: *Endometriose; Fisiopatologia; Saúde da Mulher.*

http://doi.org/10.59290/2201918410

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A etiopatogênese da endometriose é compreendida atualmente como um fenômeno multifatorial e sistêmico, transcendendo a visão clássica de uma causa isolada. Embora a teoria da menstruação retrógrada de Sampson explique a maioria dos casos pélvicos, ela é insuficiente para elucidar manifestações em homens, crianças pré-menarca ou lesões extrapélvicas distantes. Este capítulo propõe um modelo unificado articulado em três pilares fundamentais: o evento iniciador, os filtros de suscetibilidade e os mecanismos de manutenção.

O evento iniciador compreende a fonte celular, que pode derivar do refluxo de células-tronco endometriais, da diferenciação de células da medula óssea ou da ativação de remanescentes embrionários. A progressão para a doença clínica depende de filtros biológicos, notadamente a suscetibilidade genética/epigenética e uma falha na vigilância imunológica, que cria um microambiente permissivo à invasão tecidual. A cronicidade é assegurada por mecanismos mantenedores, como a produção local de estrogênio via aromatase e a neuroangiogênese inflamatória. Esta visão integrativa não apenas acomoda a diversidade de fenótipos clínicos, mas também direciona a pesquisa para novos alvos terapêuticos, como imunomoduladores e moduladores epigenéticos, fundamentando o caminho para uma medicina de precisão na abordagem da endometriose.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa de literatura, descritivo-analítica, com o objetivo de integrar as principais teorias sobre a origem e patogênese da endometriose como doença multifatorial. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e *Web of Science*, complementada por busca manual em referências de artigos selecionados e capítulos de livros. O período principal de busca abrangeu publicações de janeiro de 2000 a dezembro de 2024, com inclusão de trabalhos clássicos anteriores considerados fundamentais para o entendimento histórico.

Foram utilizados descritores em inglês combinados por operadores booleanos, adaptados a cada base, como "*endometriosis*" AND ("*pathogenesis*" OR "*etiology*" OR "*aetiopathogenesis*" OR "*theories*" OR "*cells of origin*" OR "*dissemination*"), além de descritores específicos para sub-eixos e termos MeSH. Descritores em português também foram empregados para rastreamento na literatura nacional.

Critérios de inclusão

Artigos de revisão (narrativa, sistemática, integrativa) que sintetizassem teorias da patogênese da endometriose, com ênfase em revisões amplas e recentes, e revisões focadas em mecanismos moleculares. Também foram incluídos estudos básicos experimentais que dessem suporte às teorias, artigos originais e séries de casos que documentassem endometriose em contextos atípicos (homens, hipogonadismo), e diretrizes/consensos/capítulos de livros de referência que abordassem explicitamente teorias patogênicas.

Critérios de exclusão

Relatos de casos isolados ou séries pequenas sem confirmação histológica inequívoca, publicações muito antigas (pré-1980) cujo conteúdo fosse coberto por revisões mais recentes (exceto clássicos), trabalhos focados exclusivamente em aspectos clínicos/diagnósticos/terapêuticos sem discussão relevante sobre mecanismos de origem, estudos com população ou desenho que não permitissem inferências sobre patogênese, e textos de opinião sem sustentação

em dados experimentais ou epidemiológicos. Artigos com temática central limitada à infertilidade, reprodução assistida ou manejo cirúrgico foram aproveitados apenas se contivessem síntese atualizada da patogênese, devidamente referenciada.

Processo de seleção e extração

A seleção ocorreu em duas etapas: triagem de títulos e resumos, seguida de leitura na íntegra dos textos potencialmente relevantes por três revisores independentes, com resolução de discordâncias por consenso. Para cada artigo incluído, foram extraídos: tipo de estudo, ano e país de publicação, população/modelo experimental, teoria(s) discutida(s), principais achados que sustentam/refutam cada teoria, e propostas de modelos integrativos. Essas informações subsidiaram a organização do capítulo em subseções temáticas, destacando convergências, lacunas e interfaces entre as teorias, com foco na visão contemporânea da endometriose como doença multifatorial resultante da interação de fatores anatômicos, hormonais, imunológicos, genéticos, epigenéticos e ambientais.

FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

A endometriose é uma doença inflamatória crônica estrogênio-dependente, caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico fora da cavidade uterina, afetando cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, com incidência de 35% a 50% em casos de dor pélvica e infertilidade. As lesões podem ocorrer na pelve (ovários, trompas, bexiga, intestinos) e, em casos mais raros, ser extrapélvicas (diafragma, caixa torácica, sistema nervoso central e periférico) (LAMCEVA *et al.*, 2023).

O tecido endometrial ectópico, diferentemente do endométrio uterino, adquire a capacidade de produzir estrogênio localmente devido à expressão da enzima aromatase, que estimula a esteroidogênese. Essa produção local de estrogênio contribui para a progressão e agravamento das lesões endometrióticas, sendo que a agressividade da doença está relacionada ao nível de expressão da aromatase.

Pacientes com endometriose apresentam sensibilidade reduzida ao receptor de progesterona (PR) e maior atividade da via do receptor de estrogênio (ER), o que impede a regressão natural das lesões (WANG *et al*., 2020). A dependência de estrogênio explica a predominância da doença entre a menarca e a menopausa. Fatores de risco incluem exposição prolongada ao estrogênio, menarca precoce, ciclos menstruais curtos (<27 dias), baixo índice de massa corporal e obstrução do colo uterino (SIGNORILE *et al.*, 2022).

O caráter inflamatório da endometriose é evidenciado pela presença elevada de mediadores inflamatórios nas lesões, como a COX-2, que está aumentada tanto no endométrio eutópico quanto, em maior grau, no ectópico. A COX-2, por sua vez, eleva os níveis de prostaglandina E2 (PGE2), que estimula a aromatase, criando um ciclo de *feedback* positivo que perpetua a inflamação e a produção de estrogênio.

Um esquema sobre o desenvolvimento da endometriose pode ser verificado na **Figura 9.1**.

Disfunção imunológica

A disfunção imunológica é um componente chave na patogênese da endometriose. O sistema imune, que normalmente eliminaria o tecido endometrial ectópico, falha nessa função.

- Células *natural killer* (NK): apresentam atividade citotóxica reduzida em pacientes com endometriose, permitindo a sobrevivência e implantação das células endometriais (OOSTERLYNCK *et al.*, 1991; OOSTERLYNCK *et al.*, 1994).

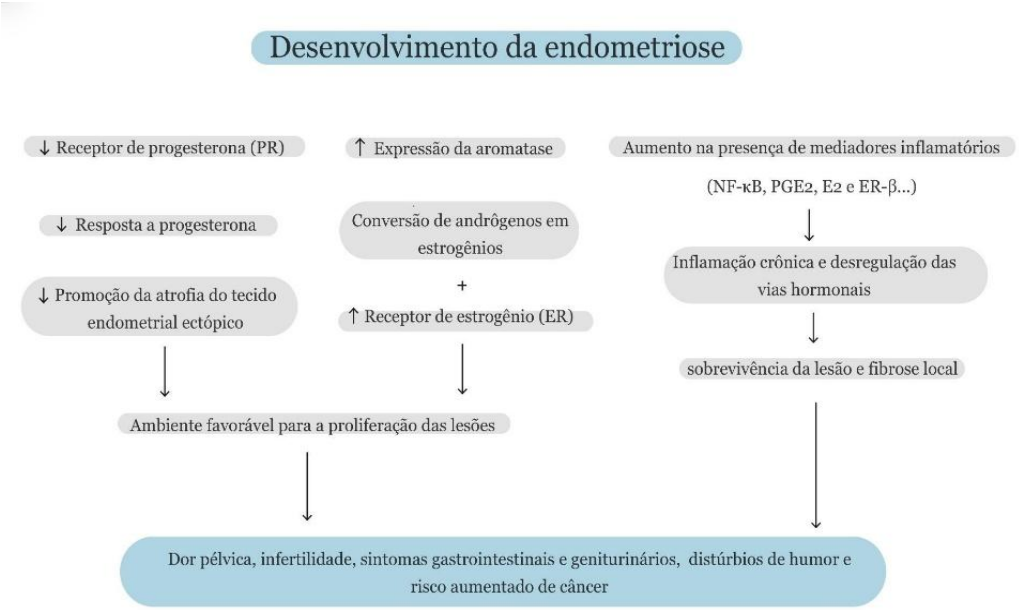
- Macrófagos: há um aumento no número de macrófagos peritoneais e uma polarização para

o fenótipo M2 (alternativamente ativado), que secreta citocinas anti-inflamatórias e fatores de crescimento (como VEGF), promovendo angiogênese e imunossupressão local, criando um nicho para as lesões (VALLVÉ-JUANICO *et al.*, 2019; SYMONS *et al.*, 2018).

- Células dendríticas: embora sua quantidade no endométrio possa ser reduzida, há um aumento na cavidade peritoneal, contribuindo para a neurorregulação e intensificação da dor (LAMCEVA *et al.*, 2023).

- Linfócitos T: observa-se um desequilíbrio entre linfócitos Th1 (respostas imunes celulares) e Th2 (diferenciação de linfócitos B). Na endometriose, há predomínio de Th2 e supressão de Th1, favorecendo a permanência de células nocivas e o aumento de citocinas imunossupressoras como IL-10 e IL-12 (LAMCEVA *et al.*, 2023).

Figura 9.1 Desenvolvimento da endometriose



Legenda: Abreviaturas: NF-kB, Fator Nuclear kB; PGE2, Prostaglandina, E2, Estradiol; PR. receptor de progesterona e ER receptor de estrogênio. **Fonte:** Adaptado de WANG *et al.*, 2020.

Desequilíbrio hormonal e microambiente estrogênio-dependente

A disfunção hormonal, caracterizada por dominância estrogênica e resistência à progesterona, compromete a regulação do crescimento, diferenciação e morte celular do tecido endometrial. O aumento dos níveis de estradiol e a alteração na expressão dos receptores de estrogênio (ERα e ERβ) contribuem para um processo inflamatório local. A resistência à progesterona, por sua vez, impede os mecanismos de *feedback* hormonal, perpetuando o estado inflamatório e proliferativo. Fatores ambientais, como a digoxina, podem mimetizar o estrogênio, intensificando sua dominância. Mecanismos epigenéticos, como alterações em microRNAs, também contribuem para a resistência à progesterona (LAMCEVA *et al.*, 2023; HEGAZY, 2024).

Genética, epigenética e microRNAs

A endometriose é uma patologia multifatorial envolvendo múltiplos genes e variações alélicas. Embora benigna, há um risco de 1% de transformação maligna, associada a carcinomas ovarianos de células claras e endometrioides.

Genes relacionados ao metabolismo hormonal, receptores de esteroides, citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-6, IL-10, IL-1β) e angiogênese estão implicados, com resultados que podem variar devido a fatores étnicos e ambientais. Mutações em genes como PTEN, KRAS, ARID1A e HNF-1β sugerem uma origem clonal comum entre endometriomas e neoplasias ovarianas (BELLESTER *et al.*, 2012; FORTE AMALIA *et al.*, 2014).

A expressão reduzida do gene HOXA10 em pacientes com endometriose e a influência de hormônios na expressão das DNA metiltransferases reforçam a interação entre fatores genéticos, epigenéticos e hormonais (LAMCEVA *et al.*, 2023). Polimorfismos nos genes GSTM1 e GSTT1, relacionados à detoxificação de compostos como dioxinas, também foram estudados, com risco aumentado associado ao GSTT1. Estudos familiares indicam maior risco entre parentes de primeiro grau e gêmeos, e a exposição intrauterina ao dietilestilbestrol aumenta o risco futuro (BELLESTER *et al.*, 2012).

Fatores epigenéticos, como metilação do DNA, modificações pós-traducionais em histonas e microRNAs, contribuem para a manutenção das células endometriais ectópicas (BELLESTER *et al.*, 2012). Alterações na expressão de miRNAs (e.g., miR-126, miR-200c, miR-145, miR-20a, miRNA-135a/b) afetam proliferação, invasão, angiogênese, apoptose e remodelamento da matriz extracelular, sendo promissores biomarcadores (FORTE AMALIA *et al.*, 2014; LAMCEVA *et al.*, 2023).

Padrões diferenciados de metilação em genes como aromatase, receptor de estrogênio e HOXA10 favorecem a produção local de estrogênio e resistência à progesterona. O aumento da expressão de histonas desacetilases (HDACs) e a redução da acetilação global de histonas também são observados, silenciando genes supressores tumorais (FORTE AMALIA *et al.*, 2014; LAMCEVA *et al.*, 2023).

O que os casos em homens acrescentam

A endometriose em indivíduos do sexo masculino é extremamente rara, com apenas 17 casos descritos na literatura inglesa (**Figura 9.2**).

Figura 9.2 Casos relatados de endometriose em homens

Casos relatados de endometriose em homens

Autor	Idade	Fatores de risco	Apresentação clínica	Imuno-histoquímica/histologia	Localização e tamanho	Tratamento	Seguimento
Beckman et al.	78	Terapia estrogênica prolongada	Não relatado	Não relatado	Crista uretal prostática	Não relatado Não relatado	Não relatado
González et al.	52	Cirrose, espironolactona, herniorrafia	Dor pélvica	ER+, PR+, CD10+	Ingual direita 2,5 cm	Recessão cirúrgica	Não relatado
Fukanaga	69	Terapia hormonal (9 anos)	Aumento testicular	Vimentina+, CD10+, ER+, PR+	Paratesticular esquerda 5,2 x 3,1 x 3,0 cm	Orquiectomia bilateral	Não relatado
Giannarini et al.	27	Não relatado	Dor escrotal pós-coital	ER+, PR+, CK+, CD10-	Epidídimo esquerdo 1,7 cm	Recessão	Assintomático (5 anos)
Caso atual	40	Obesidade (IMC 35.7)	Dor em QID irradiada	CK7, ER+, CD10+, CD15+	Ducto deferente direito 9,0 x 5,6 x 5,3 cm	Recessão cirúrgica	Assintomático (2 semanas)

Legenda: Abreviaturas: ER+, receptor de estrogênio positivo, PR+, receptor de progesterona positivo, CD10+, *cluster of differentiation* 10 positivo, CK+, citoqieratina positiva, CK7, citoqueratina 7, CD15+, *cluster of differentiation* 15 positivo. **Fonte:** Adaptado de REI *et al.*, 2018.

Esses casos são cruciais, pois desafiam a teoria da menstruação retrógrada, uma vez que homens não possuem conteúdo menstrual, e apoiam hipóteses alternativas como a indução de remanescentes embriológicos (KHALEEL *et al.*, 2018; REI *et al.*, 2018).

A endometriose masculina geralmente afeta a bexiga, parede abdominal inferior e região inguinal. Fatores como exposição hormonal e sobrepeso foram identificados como associados. A exposição a terapias com estrogênio, cirrose hepática e inflamação cirúrgica crônica são pré-requisitos para o desenvolvimento da patologia em homens. Alterações hormonais relacionadas à obesidade, como maior atividade da aromatase no tecido adiposo, superexpressão de citocinas inflamatórias e resistência à insulina, podem impulsionar o crescimento de células endometriais remanescentes (KHALEEL *et al.*, 2018; REI *et al.*, 2018).

As hipóteses propostas para a endometriose masculina incluem:

- Metaplasia celômica sob efeito do estrogênio: o peritônio pode sofrer metaplasia e diferenciar-se em tecido semelhante ao endométrio sob ação estrogênica (HEGAZY, 2024).

- Persistência de restos müllerianos: remanescentes do ducto mülleriano podem permanecer após o desenvolvimento embrionário masculino e, sob efeito do estrogênio, originar tecido endometrial ectópico (HEGAZY, 2024).

- Participação de células-tronco: células-tronco presentes no peritônio ou em outros tecidos podem diferenciar-se em tecido endometrial sob influência do estrogênio (HEGAZY, 2024).

Essas hipóteses reforçam a natureza multifatorial da endometriose e a importância de considerar mecanismos fisiopatológicos além da menstruação retrógrada.

Discussão integrativa das teorias

A compreensão da endometriose evoluiu de uma visão puramente anatômica para um modelo biológico complexo e sistêmico. A doença é agora vista como uma síndrome multifatorial, resultante da interação entre fatores moleculares, celulares e ambientais. A busca por uma "causa única" é insuficiente; a endometriose é o resultado de uma falha em múltiplos sistemas de controle biológico (VERCELLINI *et al.*, 2018).

Nenhuma teoria isolada é suficiente

A persistência de múltiplas teorias reflete a incapacidade de qualquer mecanismo isolado em explicar a totalidade do espectro clínico da doença (LAMCEVA *et al.*, 2023; HEGAZY, 2024). A teoria da menstruação retrógrada de Sampson, embora explique a alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva e a localização pélvica, falha em explicar por que apenas 10% das mulheres com refluxo menstrual desenvolvem a doença e a ocorrência em homens ou meninas pré-menarca (SAUNDERS & HORNE, 2021; SIGNORILE *et al.*, 2022).

As teorias da metaplasia celômica e das células-tronco/remanescentes embrionários explicam casos extrapélvicos e em homens, sugerindo que células com potencial de diferenciação endometrial podem estar presentes desde o desenvolvimento fetal (MARUYAMA, 2022). No entanto, essas teorias não explicam a dependência do fluxo menstrual e a correlação com fatores anatômicos que favorecem o refluxo (BURNEY & GIUDICE, 2012). A biologia do endométrio eutópico em pacientes com endometriose já apresenta alterações intrínsecas, como resistência à progesterona e aumento da capacidade invasiva, sugerindo que o material que sofre refluxo já possui um "potencial patogênico" diferenciado (BURNEY & GIUDICE,

2012; VERCELLINI *et al.*, 2018). A disseminação hematogênica e linfática também é essencial para explicar lesões em locais como o parênquima pulmonar ou o sistema nervoso central (MACHAIRIOTIS *et al.*, 2013).

"A patogênese da endometriose é um quebra-cabeça onde cada teoria clássica fornece apenas algumas peças; a imagem completa só emerge quando consideramos a interação entre o potencial celular, o microambiente hormonal e a vigilância imunológica" (VERCELLINI *et al.*, 2018).

MODELO UNIFICADO

Os autores propõem um modelo unificado com três pilares: evento iniciador, filtros de suscetibilidade e mecanismos de manutenção.

Na **Figura 9.3**, estão sintetizadas as teorias investigadas.

Figura 9.3 Integração das teorias investigadas

Componente do modelo	Teorias integradas	Papel na patogênese
Fonte celular	Menstruação retrógrada Células Tronco Remanescentes Embrionários	Fornece o material biológico inicial (ectopia).
Suscetibilidade	Genética Epigenética Imunológica	Determina se as células ectópicas irão sobreviver e implantar.
Progressão	Hormonal (estrogênio) Inflamatória Angiogênica	Garante o crescimento, a vascularização e a cronicidade da lesão.

- Evento iniciador: varia conforme o fenótipo clínico. Na endometriose pélvica típica, o refluxo de células endometriais enriquecidas por células-tronco endometriais (eSPCs) é o gatilho principal (GARGETT *et al.*, 2016). Em casos de endometriose profunda, extrapélvica ou em homens, a plasticidade celular desempenha um papel central, com células-tronco mesenquimais derivadas da medula óssea (BMDCs) ou remanescentes embrionários dos ductos de Müller (DU & TAYLOR, 2007; REI *et al.*, 2018).

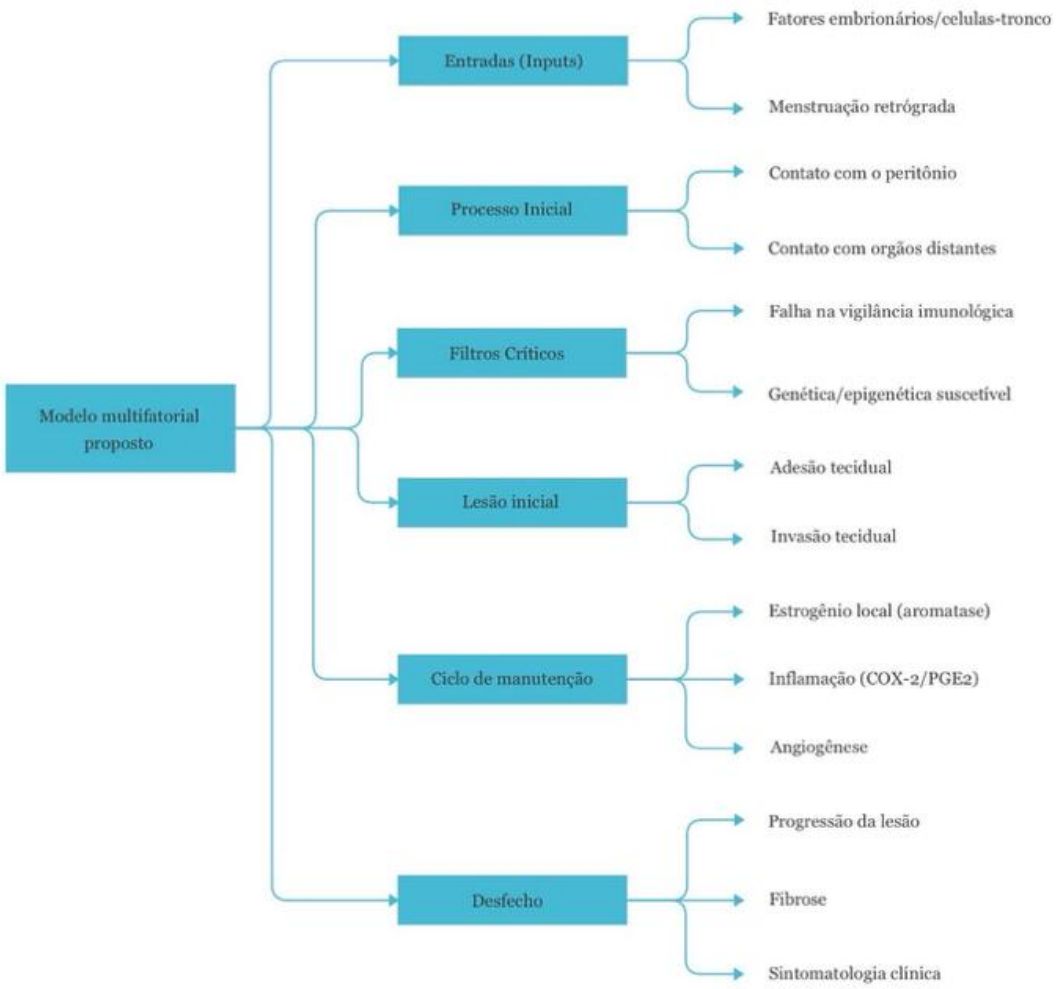
- Filtros de suscetibilidade: determinam a sobrevivência celular. Alterações genéticas e epigenéticas (hipometilação do promotor da aromatase, metilação aberrante do receptor de progesterona tipo B) predispõem o tecido à sobrevivência ectópica (KOUKOURA *et al.*, 2016). Uma "janela de permissividade" imunológica, com redução da atividade das células NK e polarização de macrófagos peritoneais para o fenótipo M2, facilita a evasão imune e o crescimento das lesões (VALLVÉ-JUANICO *et al.*, 2019; SYMONS *et al.*, 2018).

- Mecanismos mantenedores: garantem a cronicidade. O microambiente torna-se autônomo e estrogênio-dependente, com produção local de estradiol via aromatase, que induz a expressão de COX-2 e PGE2, criando um ciclo de *feedback* positivo (BULUN *et al.*, 2009). A inflamação persistente recruta fibras nervosas sensoriais (neuroangiogênese), explicando a

dor crônica. A fibrose tecidual, mediada por miofibroblastos, torna as lesões menos responsivas a terapias hormonais (VIGANO *et al.*, 2015).

A seguir, na **Figura 9.4**, pode ser observado um esquema do modelo proposto.

Figura 9.4 Visão esquemática do modelo proposto



Este modelo unificado acomoda todas as apresentações clínicas. A doença pélvica superficial é explicada pelo refluxo e falha imune. As formas infiltrativas profundas e endometriomas ovarianos podem resultar de refluxo de células-tronco e metaplasia do epitélio celômico. Manifestações extrapélvicas e em homens encontram explicação na disseminação linfática/hematogênica de células progenitoras ou ativação de remanescentes embrionários sob estímulo hormonal anômalo (SUGINAMI, 1991; JABR & MANI, 2014).

Implicações para pesquisa e tratamento

A transição para um modelo multifatorial tem implicações diretas na abordagem terapêutica. O tratamento atual, focado na supressão hormonal, não aborda a raiz imunológica ou epigenética da doença, resultando em altas taxas de recorrência (SYMONS *et al.*, 2018). A

integração das teorias sugere uma mudança de paradigma, focando na modulação do microambiente da lesão. Novos alvos terapêuticos incluem imunomoduladores, inibidores de macrófagos M2, anti-angiogênicos, inibidores de tirosina quinase e moduladores epigenéticos (inibidores de HDAC, agentes desmetilantes) para restaurar a sensibilidade à progesterona e reduzir a produção local de estrogênio (TAYLOR *et al.*, 2021; WU *et al.*, 2019). Antagonistas de receptores de PGE2 podem quebrar o ciclo inflamatório sem os efeitos colaterais dos AINEs convencionais.

A integração teórica reforça a necessidade de estudos clínicos que estratifiquem pacientes por fenótipo molecular e mecanismo patogênico predominante. A medicina de precisão na endometriose depende da identificação de biomarcadores ou perfis de expressão gênica para personalizar a terapia, minimizando efeitos colaterais e maximizando a qualidade de vida (ZONDERVAN *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A endometriose, historicamente concebida sob a lente simplista da teoria da menstruação retrógrada de Sampson, é hoje reconhecida como uma condição patológica de natureza intrinsecamente multifatorial e sistêmica. A complexidade de sua etiopatogenia transcende explicações unicistas, demandando um modelo integrativo que contemple a interação dinâmica entre fatores genéticos, epigenéticos, imunológicos, hormonais e ambientais. A persistência da doença em indivíduos do sexo masculino e em cenários atípicos, como em crianças pré-menarca, serve como um eloquente testemunho da insuficiência de qualquer teoria isolada e reforça a necessidade de considerar mecanismos alternativos, como a metaplasia celômica e a ativação de remanescentes embrionários.

O modelo unificado proposto neste trabalho, articulado em três pilares (evento iniciador, filtros de suscetibilidade e mecanismos de manutenção), oferece uma estrutura robusta para compreender a diversidade fenotípica da endometriose. O evento iniciador pode variar desde o refluxo de células endometriais com potencial patogênico aumentado, enriquecidas por células-tronco endometriais, até a diferenciação de células-tronco mesenquimais ou a ativação de remanescentes müllerianos em locais ectópicos. A progressão da doença é modulada por filtros de suscetibilidade, onde alterações genéticas e epigenéticas, como a hipometilação do promotor da aromatase e a metilação aberrante do receptor de progesterona, criam um microambiente permissivo. Crucialmente, a falha na vigilância imunológica, caracterizada pela redução da atividade das células *natural killer* e pela polarização de macrófagos peritoneais para um fenótipo M2, desempenha um papel central na evasão imune e na promoção do crescimento das lesões.

Uma vez estabelecidas, as lesões endometrióticas adquirem autonomia por meio de mecanismos mantenedores, notadamente a produção local de estrogênio via aromatase e a neuroangiogênese inflamatória. Esse ciclo vicioso de autossustentação hormonal e inflamatória perpetua a cronicidade da doença e contribui para a sintomatologia dolorosa. A fibrose tecidual, resultante da deposição excessiva de matriz extracelular, consolida as distorções anatômicas e torna as lesões menos responsivas às terapias convencionais.

As implicações desse entendimento multifatorial são profundas para a pesquisa e o tratamento. A abordagem terapêutica atual, predominantemente focada na supressão hormonal, embora eficaz para o controle sintomático, não aborda as raízes imunológicas e epigenéticas da

doença, resultando em altas taxas de recorrência. A transição para uma medicina de precisão na endometriose exige o desenvolvimento de novas estratégias que visem modular o microambiente da lesão, incluindo imunomoduladores, inibidores de macrófagos M2, anti-angiogênicos, inibidores de tirosina quinase e moduladores epigenéticos. A estratificação de pacientes com base em fenótipos moleculares e mecanismos patogênicos predominantes permitirá a personalização da terapia, otimizando os resultados e melhorando a qualidade de vida das pacientes.

Em suma, a endometriose é um enigma biológico que exige uma abordagem holística. Ao abraçar a natureza multifatorial da doença, abrimos caminho para a identificação de novos biomarcadores, o desenvolvimento de terapias mais eficazes e a eventual erradicação do sofrimento imposto por essa condição complexa e debilitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AWAD HEGAZY, A. A new look at the theoretical causes of endometriosis: narrative review. International Journal of Reproductive BioMedicine, v. 22, p. 343, 2024. doi: 10.18502/ijrm.v22i5.16433.

LAMCEVA, J. *et al.* The main theories on the pathogenesis of endometriosis. International Journal of Molecular Sciences, v. 24, e4254, 2023. doi: 10.3390/ijms24054254.

REI, C. *et al.* Endometriosis in a man as a rare source of abdominal pain: a case report and review of the literature. Case Reports in Obstetrics and Gynecology, 2018. doi: 10.1155/2018/2083121.

SIGNORILE, P.G. *et al*. New insights in pathogenesis of endometriosis. Frontiers in Medicine, v. 9, e879015, 2022. doi: 10.3389/fmed.2022.879015.

SIGNORILE, P.G. *et al*. Pathogenesis of endometriosis: focus on adenogenesis-related factors. In Vivo, v. 37, p. 1922, 2023. doi: 10.21873/invivo.13288.

SOURIAL, S. *et al*. Theories on the pathogenesis of endometriosis. International Journal of Reproductive Medicine, v. 2014, e179515, 2014. doi: 10.1155/2014/179515.

WANG, Y. *et al*. The origin and pathogenesis of endometriosis. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, v. 15, p. 71, 2020. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032654.

YOVICH, J.L. *et al*. Pathogenesis of endometriosis: look no further than John Sampson. Reproductive BioMedicine Online, v. 40, p. 7, 2020. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.10.007.