

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

CAMILLA LEITÃO QUINTANILHA VERAS

ELLEN VITÓRIA BELARMINO DE SANTANA SILVA

GABRIELE FORBES FERREIRA

**ENDOMETRIOSE E HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO DOS
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

CAMILLA LEITÃO QUINTANILHA VERAS

ELLEN VITÓRIA BELARMINO DE SANTANA SILVA

GABRIELE FORBES FERREIRA

**ENDOMETRIOSE E HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO DOS
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

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.

Coorientador: Rafael Montenegro da Silva Lima.

RIO DE JANEIRO

2025

**CAMILLA LEITÃO QUINTANILHA VERAS
ELLEN VITÓRIA BELARMINO DE SANTANA SILVA
GABRIELE FORBES FERREIRA**

**ENDOMETRIOSE E HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO DOS
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS**

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.
Coorientador: Rafael Montenegro da Silva Lima.

Aprovada em:

Barra da Tijuca, _____ de _____ de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof.º Daniel Escorsim Machado (orientador)

Prof.º Rafael Montenegro da Silva Lima (coorientador)

Prof.^a Rita de Cassia Lima Martins

Msc. Alessandra Cristina Chagas Valim

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus pela oportunidade de sonharmos grande e conseguirmos chegar ao final de uma das etapas mais importantes e desafiadoras de nossas vidas: a graduação. Foi Ele quem nos permitiu nos conhecer e construir uma amizade que se fortaleceu e criou raízes ao longo da graduação. Somos gratas por cada dia de aprendizado, pelas forças renovadas nos momentos difíceis e por nos guiar com propósito até o final. Agradecemos profundamente a todos que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso. Cada etapa foi marcada por aprendizado, desafios e crescimento, e nada disso seria possível sem o apoio dos nossos professores, orientadores, familiares e amigos.

Gostaríamos de agradecer ao nosso orientador, Prof.º Daniel Escorsim Machado, que esteve conosco desde o início da graduação. Foi ele quem nos apresentou à área que inspirou este trabalho. Seu apoio e sua orientação na escolha do tema foram fundamentais para que esta pesquisa se tornasse possível. Estendemos nossos agradecimentos ao nosso coorientador, Prof.º Rafael Montenegro da Silva Lima, cuja participação foi essencial em todas as etapas de construção deste trabalho. Sua paciência, cuidado e disponibilidade estiveram presentes desde o aperfeiçoamento da introdução até os ajustes finais. Além de orientadores, tornaram-se amigos e colegas de profissão. Levaremos conosco não apenas o conhecimento transmitido, mas também a referência de professores que acreditaram no nosso potencial desde o começo.

Camilla Leitão Quintanilha Veras

Agradeço à minha mãe, Daniela, por ser meu porto seguro em cada etapa desta caminhada. Seu apoio, sua força e sua dedicação foram essenciais para que eu chegasse até aqui com coragem e serenidade. Ao meu pai, José Eduardo, deixo minha gratidão por tudo o que me ensinou e pela base que me deu, que sempre serviu de guia para minhas escolhas e meus sonhos. E não poderia deixar de mencionar meus doguinhos, Pandora, Nala e Athena, que estiveram comigo todos os dias, nos bons e nos momentos difíceis. O carinho, a alegria e o amor incondicional deles tornaram esta jornada mais leve, mais doce e muito mais feliz.

Ellen Vitória Belarmino de Santana Silva

Agradeço à minha mãe Ana Cristina e ao meu noivo Bruno Bastos pelo amor, segurança e suporte dados nessa trajetória. Sou grata ao meu pai Claudio Brasil pelos conselhos e esforços que ajudaram no longo caminho e ao meu irmão Gustavo Brasil.

Gabriele Forbes Ferreira

Agradeço em especial à Jacqueline Forbes, minha mãe, por seu cuidado e dedicação, pois foi o que me deram, a esperança para seguir. Agradeço ao Alvaro Ferreira, meu pai, sua presença – mesmo que só no início da graduação – significou segurança e certeza de que não estava sozinha. Espero estar te orgulhando daí de

cima. Registro aqui minha gratidão ao Felype Rodrigues, o meu amor, que esteve ao meu lado em todos os momentos. Sua presença tornou este caminho mais bonito e leve. Agradeço à minha gatinha, Mel – que esteve comigo desde pequena e no início da faculdade – por todo amor. Agradeço às minhas cachorrinhas, Lua e Mila, por me acompanharem desde o início da graduação até aqui, sempre com muito carinho.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — A relação entre colesterol e estrogênio – esteroidogênese	4
Figura 2 — Desenho experimental e caracterização de lesões semelhantes ao endométrio derivadas de camundongos alimentados com CD ou HFD.....	7
Figura 3 — Células de macrófagos F4/80 em lesões ectópicas de camundongos alimentados com CD e HFD.....	8
Figura 4 — A ingestão de HFD alterou as vias de sinalização inflamatórias e de estresse oxidativo em lesões endometrióticas em um modelo murino	9
Figura 5 — As lesões de EM apresentam acúmulo de colesterol e ativação local de biossíntese estradiol (E2).....	11
Figura 6 — Regulação do príon pelo estradiol em células endometriais e análise imuno-histoquímica do Príon em tecido normal e endometriose.....	12
Figura 7 — Avaliação da expressão da proteína priônica e do desenvolvimento de endometriose em diferentes linhagens de camundongos	13
Figura 8 — O efeito do PrPC e da Pravastatina no metabolismo do colesterol e em lesões de endometriose	15
Figura 9 — Efeito do Clotrimazol sobre a expressão de ER α e CYP19A1 em lesões endometrióticas.....	17
Figura 10 — Efeito do Clotrimazol sobre o crescimento e a morfologia das lesões endometrióticas <i>in vivo</i>	18

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 METODOLOGIA	5
3 RESULTADOS.....	5
4 DISCUSSÃO	19
5 CONCLUSÃO	23

ENDOMETRIOSE E HIPERCOLESTEROLEMIA: UMA REVISÃO DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Camilla Leitão Quintanilha Veras¹

Ellen Vitória Belarmino de Santana Silva¹

Gabriele Forbes Ferreira¹

Daniel Escorsim Machado²

Rafael Montenegro da Silva Lima³

RESUMO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e estrogênio-dependente, caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico e por alterações metabólicas complexas. Evidências recentes sugerem que o metabolismo lipídico, especialmente a hipercolesterolemia, desempenha papel fundamental na manutenção e progressão das lesões endometrióticas, ao promover estresse oxidativo, respostas inflamatórias e aumento da biossíntese local de estrogênio. Estudos experimentais demonstram que dietas ricas em gordura intensificam o ambiente inflamatório e favorecem a proliferação celular, enquanto o acúmulo de colesterol nas células estromais ectópicas atua como substrato para a síntese estrogênica, reforçando o ciclo de retroalimentação entre inflamação e hormônio. Nesta revisão narrativa, foram analisados estudos que exploram a relação entre endometriose e hipercolesterolemia e seus mecanismos fisiopatológicos compartilhados. Os achados indicam que a modulação do metabolismo lipídico representa uma estratégia terapêutica promissora. Fármacos como a Pravastatina, inibidora da síntese de colesterol, e o Clotrimazol, inibidor da aromatase, mostraram potencial em reduzir o tamanho e a viabilidade das lesões. Assim, compreender a interação entre lipídios e hormônios esteroides abre novas perspectivas para tratamentos mais eficazes e direcionados, contribuindo para a redução da recorrência e a melhoria da qualidade de vida das pacientes.

Palavras-chave: Endometriose. Hipercolesterolemia. Metabolismo lipídico. Biossíntese. Inflamação.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory and estrogen-dependent disease, characterized by the presence of ectopic endometrial tissue and complex metabolic alterations. Recent evidence suggests that lipid metabolism, especially hypercholesterolemia, plays a key role in the maintenance and progression of endometriotic lesions by promoting oxidative stress, inflammatory responses, and increased local estrogen biosynthesis. Experimental studies demonstrate that high-fat diets intensify the inflammatory environment and favor cell proliferation, while cholesterol accumulation in ectopic stromal cells acts as a substrate for estrogen synthesis, reinforcing the feedback loop between inflammation and hormones. This narrative review analyzes studies exploring the relationship between endometriosis and hypercholesterolemia and their shared pathophysiological mechanisms. The findings indicate that modulation of lipid metabolism represents a promising therapeutic strategy. Drugs such as pravastatin, an inhibitor of cholesterol synthesis, and clotrimazole, an aromatase inhibitor, have shown potential in reducing the size and viability of lesions. Thus, understanding the interaction between lipids and steroid

¹ Graduanda do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Doutor em Ciências Morfológicas – UFRJ.

³ Mestrando em Ciências Morfológicas – UFRJ.

hormones opens new perspectives for more effective and targeted treatments, contributing to the reduction of recurrence and the improvement of patients' quality of life

Keywords: Endometriosis. Hypercholesterolemia. Lipid. Metabolism. Biosynthesis. Inflammation.

1 INTRODUÇÃO

A endometriose é uma condição ginecológica crônica, inflamatória e estrogênio-dependente. É caracterizada pela presença de tecido endometrial ectópico, geralmente acometendo a pelve feminina, embora seja possível ocorrer também em órgãos adjacentes, incluindo ovários, tubas uterinas, intestinos e bexiga. Atualmente, estima-se que 1 em cada 10 mulheres em idade reprodutiva desenvolve endometriose (Giudice, 2010). Os sintomas incluem dores pélvicas crônicas, dismenorreia, disquezia, disúria, dispareunia e infertilidade, podendo variar de paciente para paciente, não sendo necessariamente proporcional ao nível da doença. (Schulke, 2009).

O tratamento convencional para pacientes com endometriose é feito por meio de agentes endócrinos, como o uso de progestágenos, anticoncepcionais orais, análogos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH). (Giudice, 2010). Esses tratamentos agem interrompendo a ovulação e produção de estrogênio ovariano, porém não se mostra eficaz na regressão da doença em muitas pacientes, além do organismo desenvolver resistência aos tratamentos em um curto período. Também é utilizado como medida terapêutica conservadora a cirurgia de laparoscopia, no entanto, 40–50% das pacientes relatam o retorno na doença em um período de cinco anos após o procedimento. (Guo, 2009). Adicionalmente, a inflamação decorrente pode causar fortes impactos sobre a qualidade de vida das pacientes e progredir para um quadro de infertilidade feminina. A infertilidade pode advir de muitos fatores como das alterações anatômicas e/ou da funcionalidade dos órgãos envolvidos no sistema, como: tubas uterinas e ovário, da inflamação crônica, da receptividade endometrial alterada além de modificar negativamente a qualidade do óvulo, e consequentemente do embrião, e diminuir a taxa de implantação do mesmo. (Giudice, 2010).

Apesar de ser uma condição comum, o diagnóstico de endometriose ainda é feito tardiamente, o que se torna um problema, sendo influenciado por uma combinação de fatores clínicos, sociais e culturais. Sabe-se que a endometriose afeta

cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva, e além dos fatores citados, a ausência de biomarcadores dificultam o diagnóstico precoce da doença, permitindo o estabelecimento e desenvolvimento de lesões endometrióticas. O diagnóstico definitivo estabelecido de forma confiável é apenas através de visualização cirúrgica (videolaparoscopia), com análise histopatológica das lesões, permitindo inspeção direta dos órgãos afetados (Silva, 2017).

O desenvolvimento da doença envolve vários fatores biológicos, como: processos endócrinos, inflamatórios, imunológicos, genéticos, mutações moleculares e distúrbios hormonais (Augoulea, 2012). Entretanto, a explicação mais aceita sobre a origem do tecido endometriótico é a Teoria de Sampson, chamada de “menstruação retrógrada”, a qual se supõe um fluxo menstrual retrógrado, contendo células endometriais viáveis para a cavidade peritoneal, onde ocorre a sua implantação. Em contrapartida, a menstruação retrógrada é uma condição fisiológica comum entre as mulheres – cerca de >90%. (Halme, 1984). Contudo, outros trabalhos têm como hipótese que a endometriose pode ser causada por alterações nos fatores imunes ou por defeitos moleculares que favorecem a implantação e estabelecimento do tecido por resíduos menstruais no peritônio (Giudice e Kao, 2004).

Diante da dificuldade de diagnóstico preciso e, muitas vezes tardio, nos últimos anos, pesquisas médicas têm se aprofundado na investigação dos fatores de riscos que influenciam o desenvolvimento e a progressão da endometriose, sendo eles: histórico de distúrbios endócrinos, ciclos menstruais curtos com fluxo intenso, estilo de vida, doenças autoimunes, câncer, adenomiose e outras doenças crônicas como doenças cardiovasculares e hipercolesterolemia. (Zondervan, 2018).

A hipercolesterolemia é uma dislipidemia caracterizada pelo aumento dos níveis de colesterol no sangue. No cenário atual, a investigação e compreensão das doenças associadas ao colesterol têm ganhado relevância, especialmente devido ao crescimento de casos de morbidade e mortalidade relacionados a dietas ricas em alimentos ultraprocessados e com alto teor de gordura. Nessa condição, o corpo apresenta taxas elevadas de um tipo específico de colesterol, denominado LDL (lipoproteína de baixa densidade), que está diretamente associado ao desenvolvimento de diversas doenças, sobretudo cardiovasculares. As causas da hipercolesterolemia podem ser multifatoriais, incluindo o consumo excessivo de gorduras, o sedentarismo e fatores genéticos. Um exemplo é a hipercolesterolemia familiar, condição hereditária em que o indivíduo apresenta níveis elevados de LDL

devido a alterações genéticas pré-existentes. Por outro lado, há a hipercolesterolemia isolada, que está relacionada principalmente a hábitos de vida inadequados, como uma alimentação desequilibrada e a falta de atividade física. (Mensink, 2003; Nordestgarrrd, 2013).

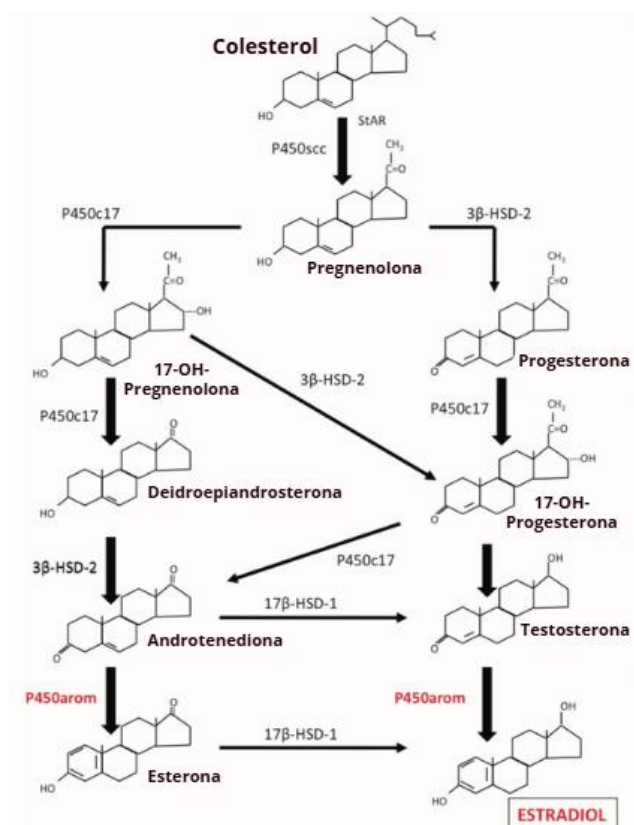
O colesterol é uma molécula fundamental, pois atua realizando diversas funções, desde o transporte de nutrientes, ativação de processos celulares à estabilização do plasma celular. Além disso, participa também da estruturação de hormônios esteróides e análogos da vitamina D. O colesterol, atuante como componente estrutural das células, desempenha um papel fundamental na criação de hormônios esteróides, como o estrogênio. A molécula de colesterol é convertida em precursores que, por meio da ação de enzimas específicas farão a síntese de estradiol – a forma biologicamente ativa do estrogênio. (Miller, 2011). Ao compreender a respeito do colesterol e seu mecanismo, pode-se compreender a associação da hipercolesterolemia com doenças que tem como fisiopatologia o distúrbio hormonal, como a diabetes mellitus, hipotireoidismo, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, resistência à insulina, síndrome metabólica, síndrome do ovário policístico (SOP) e endometriose.

A endometriose também está associada a desequilíbrios hormonais e inflamação crônica, que podem influenciar o metabolismo lipídico. Ambas as condições compartilham características como resistência à insulina, aumento dos níveis de estrogênio e um estado pró-inflamatório, que contribuem para alterações no perfil lipídico e maior risco de complicações cardiovasculares. A inflamação crônica está associada ao aumento dos níveis de colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), o que pode contribuir para a hipercolesterolemia. Mulheres com endometriose podem apresentar alterações metabólicas que incluem níveis elevados de triglicerídeos (TG) e colesterol. Essas alterações podem estar relacionadas à disfunção no metabolismo lipídico, que é um dos componentes da síndrome metabólica – é um conjunto de fatores como: gordura abdominal aumentada, níveis elevados de açúcar no sangue, hipertensão, entre outros.

Infere-se, portanto, que mulheres com endometriose devem ser monitoradas quanto a condições metabólicas, especialmente níveis lipídicos, para reduzir o risco de síndrome metabólica e suas complicações. Estudos prospectivos são necessários para elucidar melhor essas associações e o impacto de intervenções cirúrgicas.

Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de compreender de forma aprofundada a relação entre endometriose e hipercolesterolemia, visto que ambas compartilham mecanismos fisiopatológicos, como resistência à insulina, inflamação crônica e alterações no metabolismo lipídico, os quais podem potencializar riscos metabólicos e cardiovasculares em mulheres em idade reprodutiva. Considerando o impacto clínico, social e econômico dessas condições e a escassez de estudos que explorem diretamente essa interação, este trabalho tem como objetivo investigar os mecanismos que conectam a endometriose e a hipercolesterolemia, analisar como essa associação influencia a saúde metabólica e cardiovascular das mulheres e sugerir estratégias de monitoramento e intervenção que favoreçam um cuidado clínico mais individualizado e eficaz, contribuindo para a redução de riscos e a melhoria da qualidade de vida das pacientes.

Figura 1 — A relação entre colesterol e estrogênio – esteroidogênese



Vias de conversão do colesterol em hormônios esteroides sexuais (esteroidogênese). P450scc: CYP11A1. P450c17: CYP17A1. P450arom: CYP19A1. **Fonte:** Adaptado de Da Costa *et al.* (2022).

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, onde a busca foi realizada nas bases de dado PubMed, Scielo e Web of Science, utilizando os seguintes descritores e operadores booleanos: (“*endometriosis*” AND “*hypercholesterolemia*” AND “*pathophysiology*”), (“*endometriosis*” AND “*lipid metabolism*”) e (“*endometriosis*” AND “*cholesterol*” AND “*inflammation*”). Foram incluídos artigos publicados em inglês e português entre 2010 e 2024, de acordo com o grau de relevância ao estudo, que abordam a interação entre endometriose, dislipidemias, colesterol e inflamação. Artigos que não tratem diretamente da endometriose, do metabolismo lipídico e inflamações associadas, revisões sem análise crítica ou artigos sem resumo e resultados, foram excluídos por não fornecerem evidências relevantes sobre o tema.

A seleção dos artigos ocorreu em três etapas: primeiramente foi realizada uma escolha inicial, onde foram lidos títulos e resumos para identificação de estudos potencialmente relevantes para o tema proposto. A seguir foi realizada uma análise completa, onde foram avaliados os textos na íntegra dos estudos previamente selecionados para garantir que fossem incluídos apenas os que atendiam aos critérios estabelecidos. Por fim, foi realizada a extração de dados, durante a qual as informações foram organizadas, levando em consideração os autores, ano, objetivos, métodos, principais achados e conclusões para permitir a análise comparativa entre os estudos. A análise dos resultados foi realizada por meio de uma síntese qualitativa, visando identificar padrões, discrepâncias e limitações presentes na literatura.

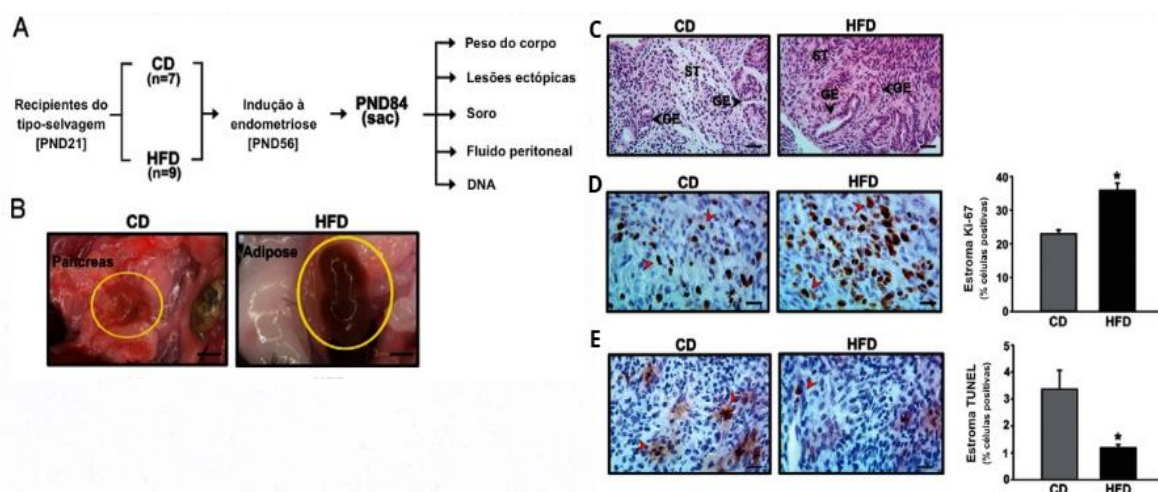
Para isso, os estudos escolhidos foram categorizados em três temas principais: (I) mecanismos fisiopatológicos da endometriose e sua ligação com o metabolismo de lipídios, (II) influência da hipercolesterolemia na evolução da endometriose e na inflamação sistêmica e (III) consequências clínicas e possíveis estratégias terapêuticas. Essa estrutura permitiu uma discussão abrangente das descobertas recentes, ressaltando potenciais alvos para intervenções terapêuticas e indicando caminhos para investigações futuras.

3 RESULTADOS

A análise inicial indica que a dieta HFD promove um aumento no número de lesões endometrióticas e modifica o equilíbrio entre proliferação e apoptose nas

células estromais. Esse ambiente favorece as lesões, sugerindo um papel direto da alimentação hiperlipídica na progressão da doença. As fêmeas foram divididas em dois grupos alimentares: dieta controle (CD, com 17% das calorias provenientes de gordura) e dieta hiperlipídica (HFD, com 45% de gordura). Após a adaptação alimentar, esses animais receberam, por via intraperitoneal, fragmentos endometriais de camundongos doadores nocautes para o gene *Klf9*. Assim, após 4 semanas, ocorreu a coleta das lesões para a análise dos efeitos de cada dieta (Figura 2A). Todavia, os camundongos que receberam a alimentação HFD apresentaram maior número de lesões em comparação com os que receberam a dieta CD (Figura 2B). Faz-se importante mencionar que esse aumento não esteve relacionado a diferenças significativas no peso corporal ou nos níveis circulantes de estrogênio, progesterona e insulina, sugerindo então que o efeito está diretamente relacionado ao tipo de dieta. Para confirmação das lesões, foram realizados cortes histológicos que revelaram a presença de estruturas glandulares e estromais típicas do endométrio, confirmando a identidade das lesões como tecido endometrial ectópico. Essa análise assegura que o tecido implantado manteve suas características histológicas, validando a comparação entre os grupos dietéticos (Figura 2C). Após a confirmação das lesões, os autores investigaram a proliferação celular, a partir de imunomarcagem para a proteína Ki-67, uma proteína produzida durante a divisão celular. Os resultados demonstram que nas lesões de animais alimentados com HFD, houve um aumento significativo da proporção de células estromais positivas para esse marcador, sendo assim, uma maior proliferação das células (Figura 2D). Em contrapartida, dados experimentais mostram que no grupo HFD, as lesões apresentaram uma parcela menor de células estromais apoptóticas em comparação ao grupo CD, evidenciando uma redução no processo de morte celular programada, ou seja, garantindo a existência de mais células (Figura 2E).

Figura 2 — Desenho experimental e caracterização de lesões semelhantes ao endométrio derivadas de camundongos alimentados com CD ou HFD

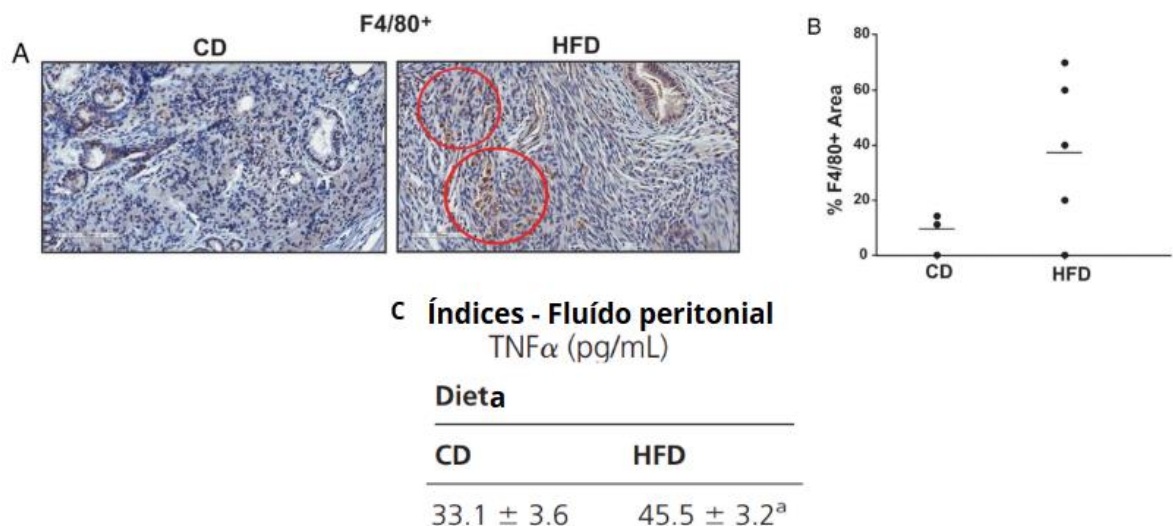


Caracterização de lesões semelhantes ao endométrio. (A) Desenho experimental para construção de modelos de camundongos com EMs. (B) Imagens representativas em campo claro de lesões ectópicas isoladas de receptores WT designados para os grupos CD ou HFD. (C) Cortes histológicos corados com hematoxilina e eosina de lesões ectópicas, com aumento de 400x. (D – E) As lesões do grupo com dieta rica em gordura apresentaram uma porcentagem maior de imunorreatividade estromal para Ki-67 e uma porcentagem menor de células estromais TUNEL-positivas em comparação com as lesões do grupo com dieta padrão. $P < 0,05$. **Fonte:** Adaptado de HEARD *et al.* (2016).

A análise da infiltração de macrófagos nas lesões ectópicas revelou diferenças marcantes entre os grupos experimentais. Para identificar essas células, foi utilizada a marcação imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal F4/80+, marcador clássico de macrófagos ativados. As imagens histológicas demonstraram que os animais com a dieta CD apresentaram apenas áreas discretas de imunopositividade, enquanto os camundongos alimentados com dieta HFD exibiram acentuada presença de células F4/80+ no estroma das lesões (Figura 3A). A quantificação confirmou essas observações, evidenciando que o grupo HFD apresentou uma porcentagem significativamente maior de áreas positivas para F4/80 em comparação ao grupo CD (Figura 3B). Os níveis aumentados de $\text{TNF-}\alpha$ no fluido peritoneal indicam um ambiente inflamatório mais intenso. Esse aumento pode favorecer a angiogênese e a proliferação celular ao estimular a liberação de citocinas e fatores de crescimento por macrófagos e neutrófilos, como a $\text{TNF-}\alpha$ citocina pró-inflamatória que atua como mensageiro químico aumentando a produção de interleucinas, sustentando o processo inflamatório característico da endometriose (Figura 3C). Esses resultados

demonstram que a dieta rica em gordura não apenas favorece o crescimento das lesões, mas também intensifica a resposta inflamatória local por meio do recrutamento e acúmulo de macrófagos maduros no tecido ectópico.

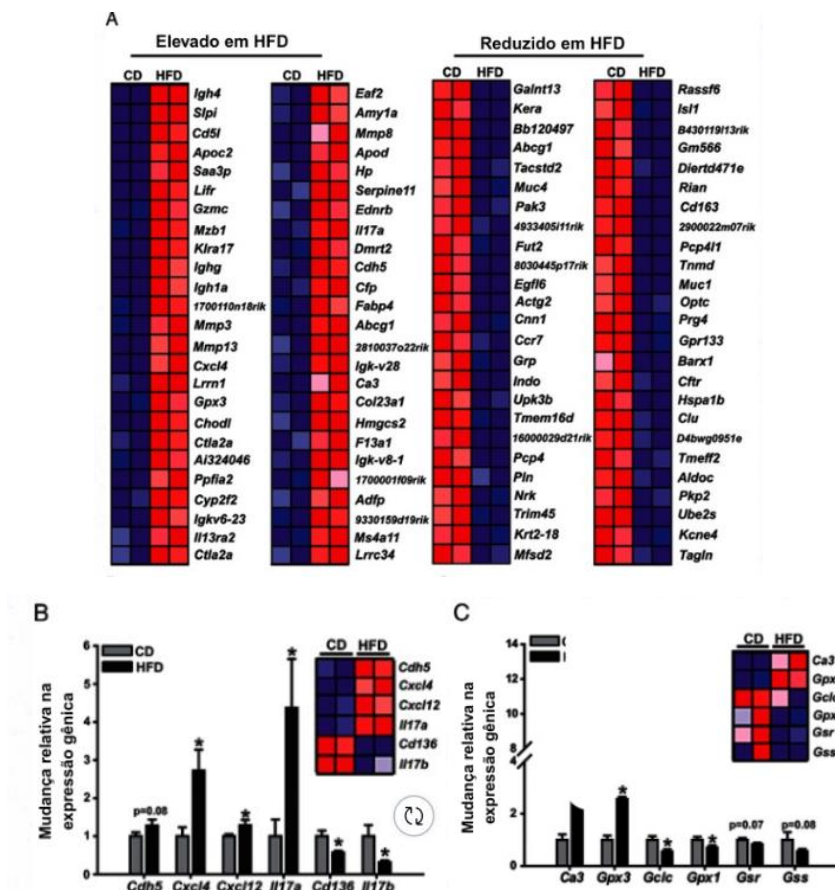
Figura 3 — Células de macrófagos F4/80 em lesões ectópicas de camundongos alimentados com CD e HFD



Avaliação de células de macrófagos F4/80+. (A) Áreas positivas para F4/80 em lesões HFD e CD. (B) Porcentagens de áreas F4/80+ em células estromais de lesões ectópicas CD e HFD. (C) Camundongos alimentados com dieta rica em gordura evidenciaram níveis mais elevados de TNF- α no flúido peritoneal. $P = 0,05$. **Fonte:** Adaptado de HEARD *et al.* (2016).

A avaliação do perfil de expressão gênica nas lesões endometrióticas mostrou que a dieta rica em gordura promove alterações significativas em vias relacionadas à inflamação e ao estresse oxidativo. A análise por microarranjo revelou que um total de 359 genes foi diferencialmente expresso entre os grupos experimentais, com destaque para aqueles envolvidos em processos de resposta imune, metabolismo oxidativo e transporte lipídico (Figura 4A). Em animais alimentados com HFD, observou-se aumento na expressão de genes pró-inflamatórios e associados à ativação imune, enquanto diversos genes reguladores apresentaram queda, caracterizando um padrão de reprogramação molecular induzido pela dieta. Para validar parte desses achados, foi realizada RT-qPCR direcionada a genes inflamatórios. Os resultados confirmaram maior expressão de Cxcl4 e Il17a nas lesões de animais HFD, enquanto Il17b e Cd136 apresentaram redução significativa em relação ao grupo CD (Figura 4B). Além disso, foi analisada a expressão de genes

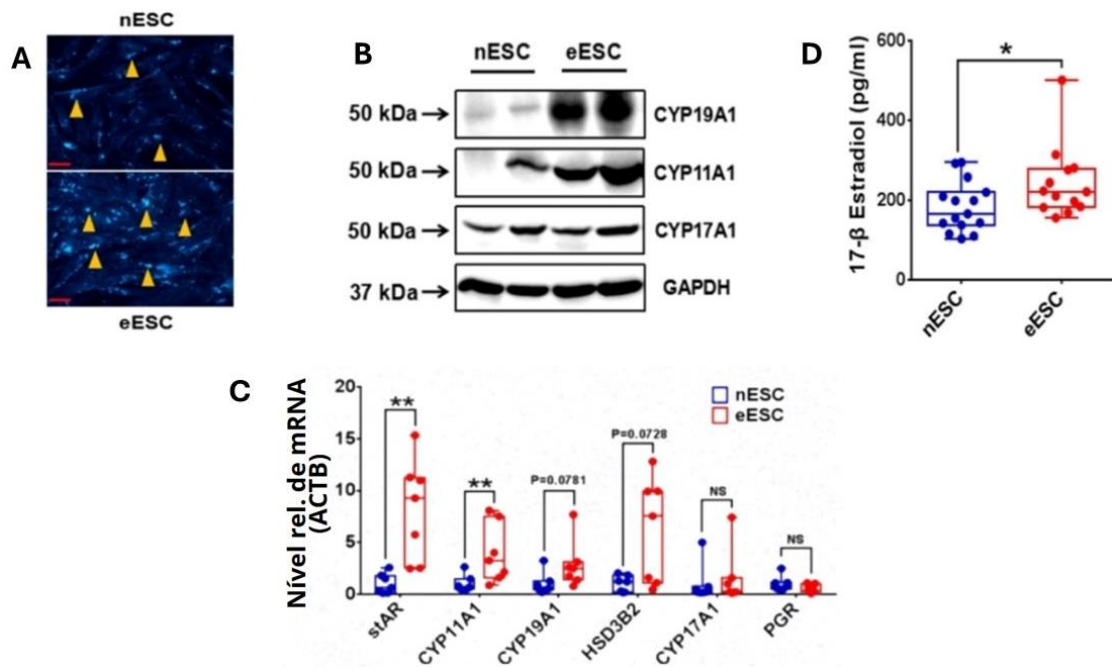
relacionados ao estresse oxidativo e à defesa antioxidante. Nas lesões dos animais sob HFD, identificou-se redução nos níveis de Gclc e Gpx1, enzimas fundamentais para a síntese e a ação da glutathiona, acompanhada de tendência à diminuição de Gsr e Gss, também integrantes desse sistema antioxidante. Em contrapartida, houve aumento da expressão de Ca3, proteína relacionada a funções pró-proliferativas e antiapoptóticas em contextos de estresse oxidativo, bem como de Gpx3, ligada à produção de espécies reativas de oxigênio (Figura 4C). Esses dados reforçam que a dieta hiperlipídica amplifica vias inflamatórias específicas, contribuindo para um microambiente mais ativo e pró-inflamatório.



Os achados na literatura indicam que a dieta rica em gordura compromete os mecanismos de defesa antioxidante e, ao mesmo tempo, ativa genes que favorecem a sobrevivência celular em ambientes de estresse oxidativo. Dessa forma, o consumo de HFD contribui não apenas para intensificar a inflamação, mas também para criar condições que sustentam a manutenção e progressão das lesões endometrióticas.

Estudos demonstram que as lesões endometrióticas apresentam alterações no metabolismo do colesterol e da biossíntese de estrogênio quando comparadas a tecidos eutópicos e controles. Inicialmente, observou-se acúmulo significativo de colesterol nas células estromais derivadas de lesões ectópicas (eESC), em contraste com células normais (nESC) e tecido endometrial eutópico (Figura 5A). Na sequência, análises de proteínas por western blotting evidenciaram aumento expressivo da expressão de enzimas relacionadas à esteroidogênese, em especial CYP11A1 e CYP19A1, nas células estromais ectópicas (Figura 5B). Esses achados foram confirmados por análises de expressão gênica, que mostraram elevação dos níveis de mRNA de genes envolvidos na biossíntese de estrogênio, reforçando a ativação local dessa via metabólica nas lesões (Figura 5C). Como consequência dessas alterações, verificou-se que os níveis de 17 β -estradiol (estrogênio tipo 2) foram significativamente mais elevados nos sobrenadantes de eESC em comparação às células estromais normais, confirmando a intensificação da biossíntese local de estrogênio em lesões endometrióticas (Figura 5D). Esses resultados sugerem que o colesterol atua como substrato essencial para sustentar a produção local de estrogênio no microambiente de lesões de endometriose, o que favorece a manutenção e progressão da doença.

Figura 5 — As lesões de EM apresentam acúmulo de colesterol e ativação local de biossíntese estradiol (E2)

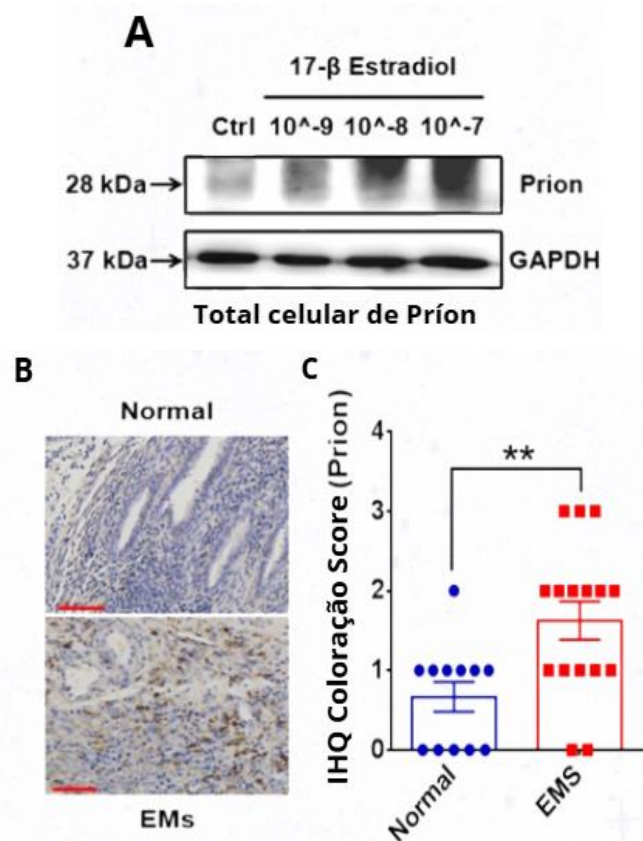


Quantificação de colesterol e estradiol celular. (A) Determinação do colesterol celular em células-tronco embrionárias primárias (ESC). (B) Os níveis proteicos de CYP19A1, CYP11A1 e CYP17A1 foram detectados por Western blotting em tecidos endometriais e em células-tronco embrionárias. (C) Os níveis de proteína de CYP19A1 e CYP11A1 aumentaram nas lesões de EM e em eESC, sem diferença significativa no nível de CYP17A1. (D) A concentração de 17- β estradiol aumentou nos sobrenadantes de eESC, quando comparada à de nESC. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$. NS: sem diferença significativa. **Fonte:** Adaptado de Peng *et al.* (2022).

Buscando compreender possíveis mecanismos associados ao metabolismo do estrogênio, foi avaliado a participação do príon celular (PrPC) em células estromais endometriais. O PrPC é uma glicoproteína ligada à membrana celular por glicosilfosfatidilinositol (GPI). A proteína priônica está ligada à sinalização celular, neuroproteção e homeostase da célula, porém também pode se apresentar de forma patogênica quando sofre uma alteração conformacional (Peng, 2022). Ensaios *in vitro* demonstraram que o tratamento com diferentes concentrações de 17 β -estradiol promoveu aumento progressivo da expressão de PrPC, de forma dose-dependente, evidenciado por western blotting (Figura 6A). Esses achados indicam que o estradiol é capaz de modular diretamente os níveis dessa proteína em células estromais endometriais. A análise tecidual, por meio da imuno-histoquímica, revelou que a expressão do PrPC se encontra substancialmente aumentada em lesões ectópicas de

endometriose em relação ao endométrio normal, confirmando sua associação com a doença (Figura 6B–C). Esse padrão reforça a hipótese de que o príon participa ativamente da remodelação celular no contexto endometriótico. Em conjunto, os resultados apontam para um ciclo de retroalimentação positiva, no qual o estradiol estimula a expressão de PrPC e, em contrapartida, a presença aumentada dessa proteína contribui para a manutenção e avanço da endometriose.

Figura 6 — Regulação do príon pelo estradiol em células endometriais e análise imuno-histoquímica do Príon em tecido normal e endometriose



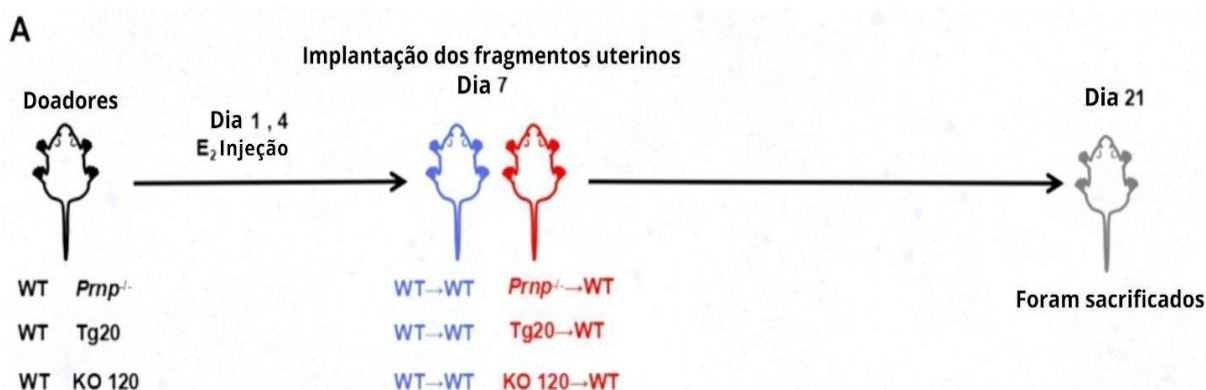
Imuno-Histoquímica e Western Blotting para avaliação da expressão de PrPc. (A) O nível de expressão de PrPC em HESC foi determinado por Western blotting, e o tratamento com alta concentração de 17-beta-estradiol promoveu a expressão de PrPC em HESC. (B-C) O ensaio de IHQ revelou que o nível de PrPC aumentou nas lesões de EM, quando comparado aos tecidos endometriais normais. **P<0,01.

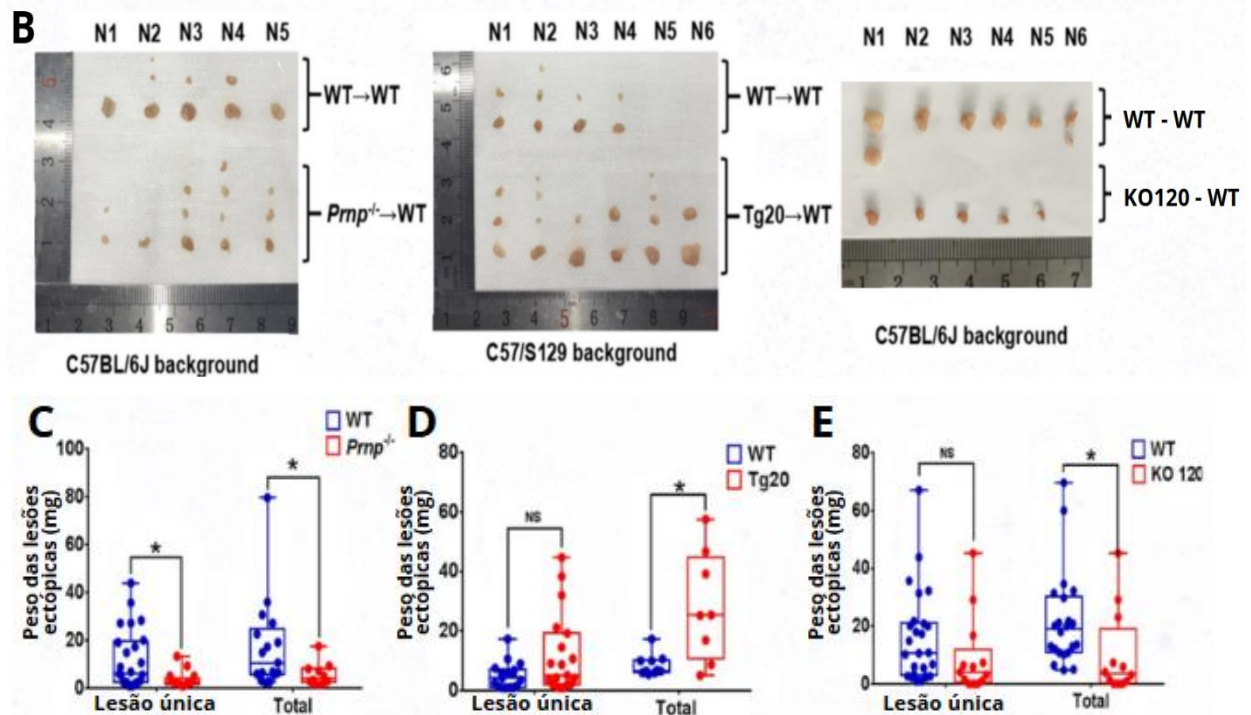
Fonte: Adaptado de Peng *et al.* (2022).

Com o intuito de validar *in vivo* os achados obtidos em ensaios celulares, foram utilizados modelos murinos geneticamente modificados para o gene PRNP, responsável pela expressão do príon celular (PrPC). Quatro linhagens foram selecionadas: camundongos *wild type* (WT), utilizados como controle; animais Prnp^{-/-}

(KO119), com deleção completa do gene; linhagem KO120, com expressão parcial; e camundongos transgênicos Tg20, que superexpressam PrPC. A endometriose foi induzida por meio da injeção intraperitoneal de fragmentos uterinos provenientes de camundongas doadoras, após tratamento hormonal com 17β -estradiol para favorecer o ambiente estrogênio-dependente da doença. Vinte e um dias após o implante, os animais foram sacrificados e coletaram sangue, fluido peritoneal e lesões para análise (Figura 7A). A análise macroscópica e histológica mostrou que os camundongos sem o gene PRNP desenvolveram lesões menores e em menor número, enquanto os animais Tg20 apresentaram lesões mais extensas e de maior gravidade (Figura 7B). Os gráficos demonstraram que a superexpressão de PrPC está diretamente associada ao aumento no número e no tamanho das lesões endometrióticas, a medida que a ausência completa da proteína levou a uma redução significativa da progressão da doença (Figura 7C–E). Esses resultados reforçam o papel relevante do PrPC na progressão da endometriose *in vivo*, sustentando a hipótese de que esta proteína participa ativamente da manutenção do microambiente patológico e pode representar um alvo terapêutico promissor.

Figura 7 — Avaliação da expressão da proteína priônica e do desenvolvimento de endometriose em diferentes linhagens de camundongos



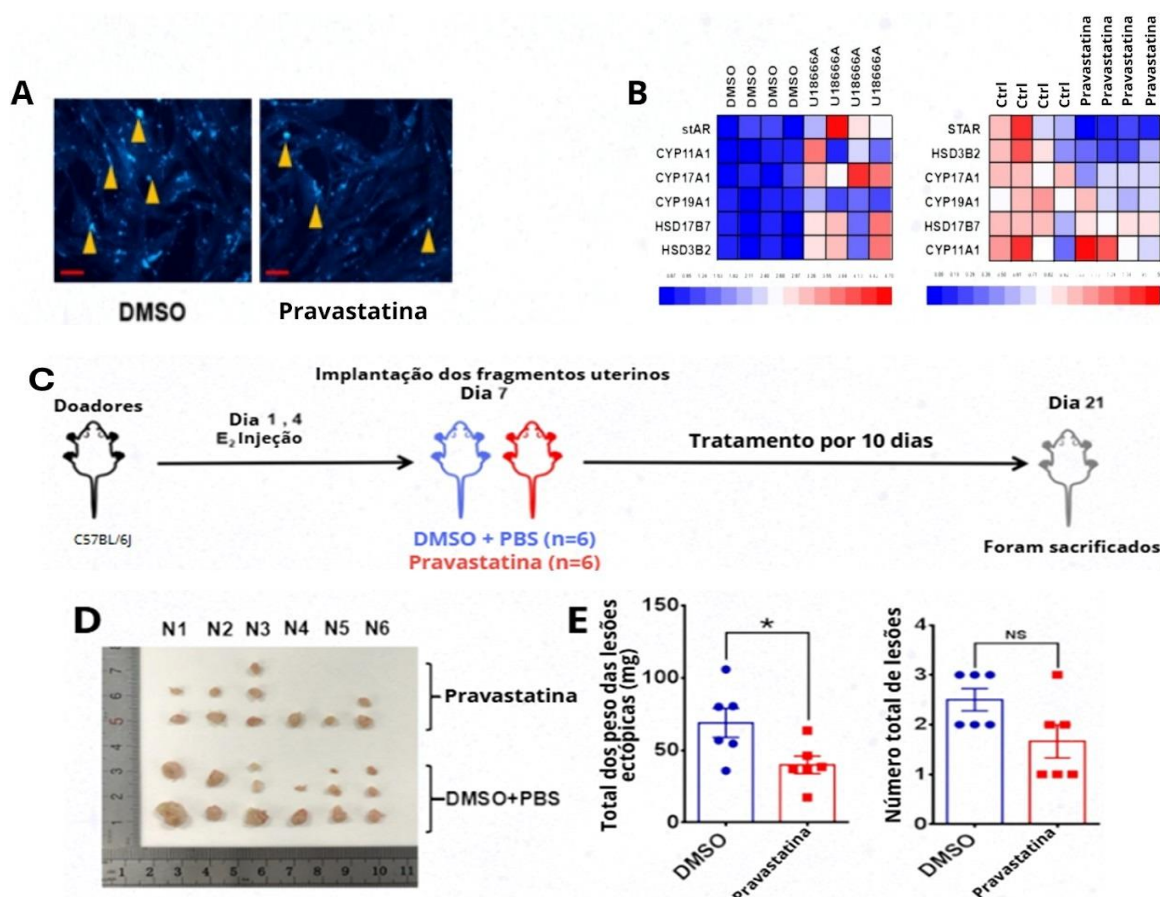


Avaliação da expressão do PrPc e o desenvolvimento de lesões endometrióticas. (A) Desenho experimental para construção de modelos de camundongos com EMs. (B) Lesões ectópicas coletadas de modelos de camundongos com EMs. (C) O peso das lesões ectópicas diminuiu em modelos de camundongos com EMs *Pmp^{-/-}*, quando comparado a modelos de camundongos com EMs WT. (D) O peso das lesões ectópicas aumentou em modelos de camundongos com EMs Tg20, quando comparado a modelos de camundongos com EMs WT. (E) O peso das lesões ectópicas diminuiu em modelos de camundongos com EMs KO120, quando comparado a modelos de camundongos com EMs WT. * $P < 0,05$. **Fonte:** Adaptado de Peng *et al.* (2022).

Como descrito na literatura, os níveis de concentração de estrogênio e colesterol em lesões de endometriose apresentam-se aumentados. Diante da ativação das vias, foi investigado se a inibição farmacológica da síntese de colesterol poderia atenuar os efeitos induzidos por PrPC (Figura 8A). Para isso, avaliou-se o uso da pravastatina, fármaco inibidor da enzima HMGCR, amplamente empregado na redução da produção endógena de colesterol, e do inibidor de transporte de colesterol U18666A. Os resultados demonstraram que o bloqueio do transporte de colesterol por U18666A intensificou a biossíntese de estrogênio, enquanto a administração de pravastatina exerceu efeito protetor, reduzindo a progressão das lesões (Figura 8B). Com base nesses achados *in vitro*, avaliou-se o potencial da pravastatina como estratégia terapêutica *in vivo*. Camundongos com endometriose experimental induzida receberam o fármaco por via intraperitoneal durante dez dias, após a implantação de fragmentos uterinos tratados com estradiol (Figura 8C). A avaliação final revelou que

a pravastatina reduziu significativamente tanto o número quanto o tamanho das lesões em comparação ao grupo controle (Figura 8D–E). Esses resultados indicam que a modulação farmacológica do metabolismo lipídico por meio da inibição da síntese de colesterol representa uma abordagem promissora no controle da progressão da endometriose.

Figura 8 — O efeito do PrPC e da Pravastatina no metabolismo do colesterol e em lesões de endometriose



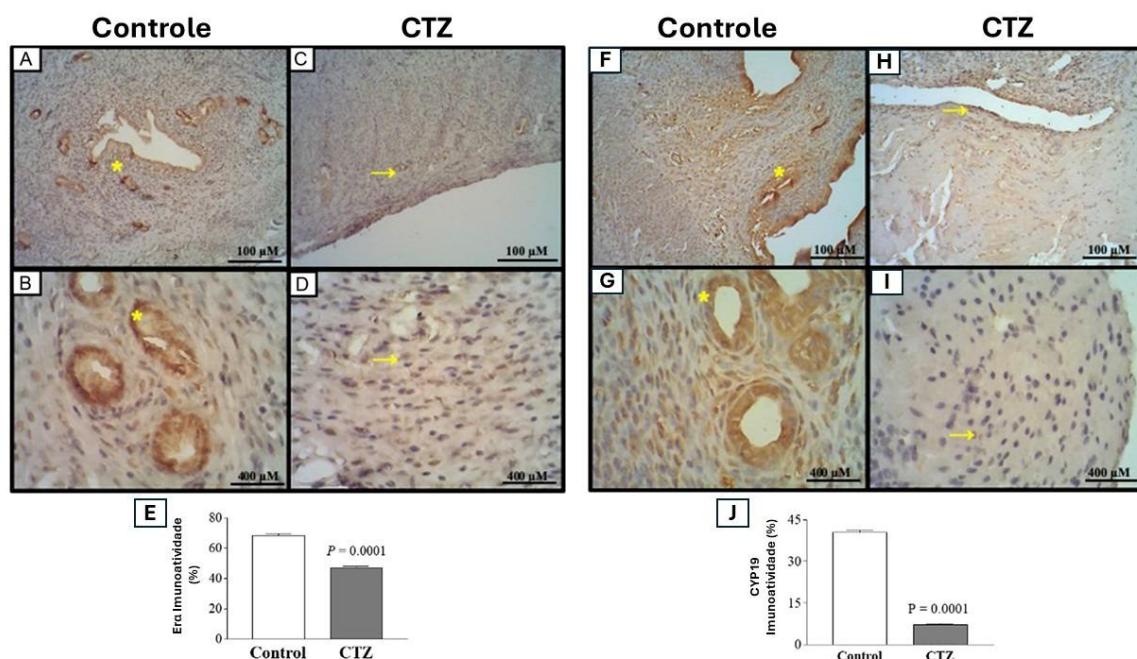
O efeito do PrPc e da pravastatina *in vivo* e *in vitro*. (A) O tratamento com pravastatina (1,0 uM) diminuiu o nível de colesterol celular em células-tronco embrionárias (B) A estimulação com o inibidor do transporte de colesterol U18666A (2,5 uM) promoveu a transcrição de genes relacionados à biossíntese de estradiol, e o tratamento com pravastatina (1,0 uM) apresentou efeitos adversos. (C) Desenho experimental para a construção de modelos de EM e estratégias de tratamento. (D) Lesões ectópicas coletadas de modelos de EM tratados com DMSO e pravastatina (10 mg/kg/dia). (E) O peso das lesões ectópicas diminuiu nos modelos murinos tratados com pravastatina, e o número de lesões ectópicas não apresentou diferença significativa entre os grupos tratados com DMSO (n=6) e pravastatina (n=6). Os dados foram apresentados como média ± erro padrão da média (EPM). *P<0,05. NS: sem diferença significativa. **Fonte:** Adaptado de Peng *et al.* (2022).

Chegou-se à conclusão, então, que o transcriptoma do metabolismo do colesterol e das enzimas conversoras de estrogênio estavam alterados em lesões de EMs. As concentrações celulares de colesterol e o nível local de estradiol estavam substancialmente aumentados nas lesões, bem como o alto nível de príon (PrPC, codificado por PRNP). Foi mostrado que 17- β estradiol aumentou significativamente a expressão de PrPC em células estromais endometriais (CEE) e a PrPC promoveu as capacidades proliferativa, migratória e invasiva das CEE. Além disso, a progressão de EMs em modelos murinos foi aumentada devido a superexpressão de PRNP, gene da proteína PrPC. A presença desse príon promoveu o acúmulo de colesterol e ativou a biossíntese de estrogênio das CEE de forma dependente da via PPAR α . Também foi testado o fármaco Pravastatina, fármaco já utilizado em hipercolesterolemias, como possível rota de tratamento contra endometriose. O artigo sugere que o metabolismo do colesterol/biossíntese de estrogênio da PrPC contribui para a progressão de EMs, regulando negativamente a via PPAR α , e pode ser um alvo terapêutico potencial para intervenção em EMs.

Outro estudo realizou a análise da expressão dos principais componentes da via estrogênica nas lesões endometrióticas revelou diferenças marcantes entre os grupos experimentais. Para identificar essas proteínas, foi realizada marcação imuno-histoquímica com anticorpos específicos para ER α (receptor de estrogênio alfa) e CYP19A1 (enzima aromatase), ambos fundamentais para a manutenção da atividade estrogênica local. As análises histológicas demonstraram intensa imunopositividade para ER α , uma proteína receptora nuclear que se liga ao hormônio estrogênio e regula a expressão de genes dependentes desse hormônio, e CYP19A1 nas lesões dos animais controle, indicando elevada atividade estrogênica (Figuras 9A–B e 9F–G). Em contraste, os animais tratados com clotrimazol (CTZ), fármaco inibidor metabólico que atua sobre a aromatase (CYP19A1), apresentaram marcada redução da reatividade imuno-histoquímica em ambas as proteínas (Figuras 9C–D e 9H–I). A análise morfométrica confirmou essas observações, evidenciando que o tratamento com CTZ promoveu redução aproximada de 35% na expressão de ER α e mais de 80% na expressão de CYP19A1 quando comparado ao grupo controle (Figuras 9E e 9J). Esses achados indicam que o clotrimazol atua suprimindo a via estrogênica local, por meio da inibição da aromatase e consequente diminuição da sinalização mediada por ER α . Tal efeito contribui para a regressão das lesões endometrióticas, possivelmente

devido à redução da produção de estrogênio e da resposta proliferativa dependente desse hormônio.

Figura 9 — Efeito do Clotrimazol sobre a expressão de ER α e CYP19A1 em lesões endometrióticas



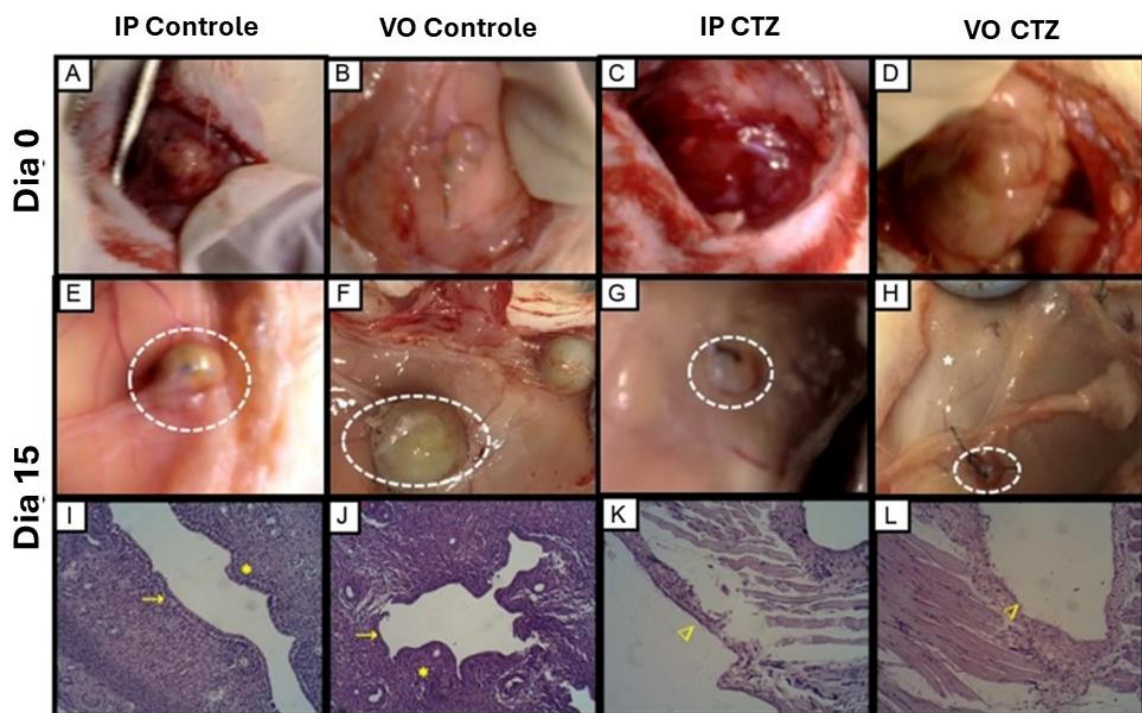
Imunohistoquímica para ER α (A – D). e para CYP19 (F – I) em lesões endometrióticas. Observou-se maior marcação para ER α no grupo controle (A – B), detectada predominantemente no estroma (*), principalmente ao redor das glândulas. As lesões endometrióticas tratadas com CTZ (C – D) apresentaram diminuição significativa na intensidade da reação (\rightarrow), confirmada pela análise morfométrica (E). Observou-se maior marcação para CYP19 no grupo controle (*) (F – G) do que no grupo tratado com CTZ (\rightarrow) (H – I), conforme confirmado pela análise morfométrica (J). $P < 0,05$. Fonte: Adaptado de Machado *et al.* (2020). **Fonte:** Adaptado de Machado *et al.* (2020).

A análise morfológica das lesões endometrióticas evidenciou diferenças marcantes entre os grupos experimentais após o tratamento com clotrimazol (CTZ). As imagens histológicas foram obtidas de ratas Wistar com endometriose induzida e tratadas com CTZ por via oral (VO) ou intraperitoneal (IP). No dia 0, após a indução experimental, todas as ratas apresentaram lesões endometrióticas viáveis, caracterizadas por estruturas císticas e altamente vascularizadas, como demonstrado nas Figuras 9A–D. Esses achados confirmam o sucesso do modelo e a implantação efetiva do tecido endometrial ectópico. Após 15 dias de tratamento, observaram-se alterações significativas entre os grupos. No grupo controle, que recebeu apenas o

veículo (Figuras 10E–F), as lesões permaneceram císticas, vascularizadas e morfologicamente preservadas, mantendo as características típicas do tecido endometrial ectópico. Em contrapartida, os animais tratados com CTZ, tanto por via oral quanto intraperitoneal (Figuras 10G–H), apresentaram redução evidente no tamanho e na manutenção das lesões, com aspectos atróficos e regressivos.

A avaliação histológica reforçou que as amostras do grupo controle (Figuras 10I–J) exibiram glândulas endometriais e estroma bem preservados, indicando alta viabilidade tecidual. Já nos grupos tratados com CTZ (Figuras 10K–L), foi observada acentuada atrofia glandular e regressão das lesões, acompanhadas de redução da atividade celular (Machado, 2020).

Figura 10 — Efeito do Clotrimazol sobre o crescimento e a morfologia das lesões endometrióticas *in vivo*



Os controles de lesão endometriótica (A – B e E – F) e os modelos tratados com CTZ (C – D e G – H) por via intraperitoneal ou oral apresentaram coloração com hematoxilina e eosina (I – L). Os modelos de endometriose controle mostraram a presença de glândulas endometriais (→) e células estromais (*). Nos animais tratados, a manutenção das lesões foi suprimida e observou-se atrofia proeminente das glândulas (ponta de seta). Ampliação de 200×. **Fonte:** Adaptado de Machado *et al.* (2020).

Os resultados demonstram que o clotrimazol inibe a progressão da endometriose, promovendo diminuição do tamanho e da viabilidade das lesões endometrióticas de forma semelhante nas duas vias de administração, o que reforça seu potencial terapêutico para o tratamento da doença.

4 DISCUSSÃO

Os achados reunidos nesta revisão indicam uma relação intrínseca entre o metabolismo lipídico, a biossíntese local de estrogênio e a progressão e sobrevivência das lesões endometrióticas. Evidências experimentais e clínicas apontam que a doença não depende exclusivamente da produção ovariana de hormônios, mas de um microambiente celular capaz de produzir e agir localmente sobre os hormônios, sem liberação para a corrente sanguínea. Esse ambiente mantém níveis locais de estradiol suficientes para sustentar a proliferação celular e a inflamação tecidual.

Heard *et al.* (2016) demonstraram que dietas ricas em gordura favorecem o aumento das lesões endometrióticas, acompanhadas por estresse oxidativo e infiltração de macrófagos, o que estabelece um ambiente metabólico propício à inflamação e ao crescimento celular. Esses dados sugerem que o excesso de lipídios circulantes ativa vias oxidativas e pró-inflamatórias, reforçando o ciclo estrogênio-inflamação, fenômeno também descrito em dislipidemias e condições associadas à síndrome metabólica.

Complementarmente, Peng *et al.* (2022) mostraram que as células estromais ectópicas acumulam colesterol e ativam enzimas-chave da biossíntese estrogênica, como CYP11A1 e CYP19A1, sob regulação do prion celular (PrPC). Esse mecanismo conecta o metabolismo lipídico diretamente à síntese de estrogênio, formando um ciclo autossustentável em que o colesterol atua como substrato e sinalizador, estimulando a proliferação e perpetuando a inflamação.

Machado *et al.* (2020) reforçaram essa perspectiva ao demonstrar que o Clotrimazol, antifúngico com ação inibitória sobre a aromatase, reduz significativamente a expressão de CYP19A1 e do receptor ER α , resultando na regressão das lesões. O bloqueio da conversão de andrógenos em estrogênio mostrou-se eficaz na interrupção do ciclo proliferativo, apontando a aromatase como alvo terapêutico relevante.

Mais recentemente, Zabala *et al.* (2024) ampliaram esse entendimento ao avaliar o uso do estetrol (E4), um estrogênio natural de baixa potência, em modelo murino. O tratamento com E4 reduziu o volume e o peso das lesões, aumentou a apoptose celular, diminuiu TNF- α e corrigiu o desequilíbrio entre receptores hormonais, reduzindo ER β e elevando ER α e progesterona (PGR). Esse perfil demonstra que a modulação seletiva dos receptores estrogênicos pode atenuar os efeitos inflamatórios sem estimular excessivamente o crescimento tecidual, representando uma alternativa terapêutica segura.

Os dados de Da Costa *et al.* (2022) trouxeram contribuições essenciais para a compreensão da dinâmica do microambiente endometriótico. O estudo demonstrou que a expressão das enzimas CYP19A1, esteroide-sulfatase (STS) e 17 β -hidroxiesteroide-desidrogenase tipo 1 (HSD17B1) varia conforme o tipo e a profundidade das lesões endometrióticas. Lesões profundas apresentaram níveis significativamente mais altos de STS e HSD17B1, enquanto o endométrio eutópico apresentou predominância de CYP19A1. Essa regulação sítio-específica evidencia que cada tipo de lesão cria seu próprio microambiente hormonal, capaz de sustentar a produção local de estradiol mesmo em situações de baixa produção ovariana, o que explica a persistência e recorrência da doença após terapias supressoras.

Essas observações são reforçadas pela revisão de Rižner (2023), que aborda a formação local de estrogênio e o desenvolvimento de inibidores enzimáticos direcionados para doenças hormônio-dependentes, incluindo a endometriose. Os autores destacam a importância de inibir simultaneamente CYP19A1, STS e HSD17B1, responsáveis pela manutenção do ciclo intracrina de estradiol, e relatam avanços com compostos como OG-6219 (inibidor de HSD17B1) e Irosustat (inibidor de STS). Essas abordagens visam interromper múltiplas etapas da cascata estrogênica, proporcionando maior eficácia terapêutica do que a inibição isolada da aromatase.

Em conjunto, os estudos de Heard (2016), Peng (2022), Machado (2020), Zabala (2024), Da Costa (2022) e Rižner (2023) sustentam que a endometriose é uma doença metabólica com microambiente estrogênico autônomo, mantida por vias locais de biossíntese e reciclagem de estrogênio. Por outro lado, estudos populacionais apontam para uma realidade mais complexa. Uma investigação baseada no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) avaliou a associação entre endometriose e síndrome metabólica. A endometriose, previamente associada a

doenças metabólicas como hipercolesterolemia e diabetes, foi analisada em 2.389 participantes, sendo 177 com endometriose e 2.212 sem a condição. A análise revelou que a endometriose está associada a maiores chances de síndrome metabólica, mesmo após ajustes para fatores como idade, raça, nível educacional e uso de medicamentos. Especificamente, observou-se níveis mais elevados de triglicerídeos (TG), marcador importante da síndrome metabólica. Contudo, após ajustes para histerectomia ou ooforectomia, a associação perdeu significância estatística, sugerindo que intervenções cirúrgicas podem influenciar essa relação. Esses achados reforçam que a inflamação crônica associada à endometriose pode contribuir para alterações metabólicas, como aumento do colesterol LDL e resistência à insulina (Li, 2023).

Os achados de Heard *et al.* (2016) corroboram a hipótese de que a dieta rica em gordura é um fator de risco capaz de potencializar a resposta imune exacerbada relacionada à endometriose, conforme demonstrado também por Herup-Wheeler *et al.* (2014). Ambos os estudos evidenciam que padrões alimentares ricos em gorduras saturadas e trans estão fortemente associados a respostas inflamatórias excessivas, alterações no microbioma intestinal e aumento da dor pélvica crônica — fatores centrais na fisiopatologia da endometriose (Heard, 2016; Herup-Wheeler, 2024).

O estudo de Herup-Wheeler *et al.* (2024), base desta discussão, avaliou o impacto de uma dieta rica em gordura (HFD, 45% das calorias derivadas de gordura) sobre parâmetros inflamatórios e comportamentais em modelo murino de endometriose. Os autores demonstraram que, embora a HFD não tenha aumentado o número de lesões endometrióticas, houve exacerbação significativa da inflamação peritoneal e aumento da hiperalgesia abdominal. O grupo alimentado com HFD apresentou elevação dos níveis de TNF- α e IL-1 β , redução de IL-10 e aumento de macrófagos Ly6C⁺ pró-inflamatórios no fluido peritoneal.

Além disso, observou-se maior expressão de mediadores neurais de dor (BDNF, CGRP, SP e TRPV1) nos gânglios da raiz dorsal (DRG), indicando que a dieta não apenas aumentou a inflamação, mas também potencializou a sensibilização nervosa periférica responsável pela dor característica da doença (Herup-Wheeler, 2024). Esses dados sugerem que a dieta rica em gorduras atua como fator agravante, favorecendo o recrutamento de células imunes, a secreção de citocinas e a ativação de vias neuroinflamatórias ligadas à dor crônica.

Essas observações complementam as de Heard *et al.* (2016), que também utilizaram modelo murino com dieta hiperlipídica (45% de gordura), focando na formação e peso das lesões endometrióticas. Nesse estudo, os autores verificaram que a HFD aumentou o número e o peso das lesões, elevou a expressão de genes pró-inflamatórios (TNF- α , IL-6) e pró-oxidativos (SOD2, GPX1), além de promover maior infiltração de macrófagos F4/80⁺. Enquanto Heard *et al.* (2016) demonstraram que o excesso de gordura estimula o crescimento e a progressão tecidual das lesões, Herup-Wheeler *et al.* (2024) mostraram que a mesma dieta agrava o componente inflamatório e doloroso, mesmo sem alterar a quantidade de implantes endometrióticos. No estudo de Heard, a alteração genética (Klf9^{-/-}) potencializou a resposta inflamatória, enquanto em Herup-Wheeler a inflamação decorreu de mecanismos metabólicos e imunológicos sistêmicos induzidos pela obesidade. Em ambos os casos, há convergência quanto ao papel das gorduras saturadas e trans na ativação de macrófagos e na manutenção de um microambiente inflamatório peritoneal, sustentando a hipótese de que a dieta rica em gordura atua como cofator de progressão da endometriose, intensificando tanto o processo inflamatório quanto os sintomas clínicos (Heard, 2016; Herup-Wheeler, 2024).

Essas informações reforçam que a endometriose não deve ser entendida apenas como doença estrogênio-dependente, mas também como uma condição metabolicamente modulada e influenciada pelo padrão alimentar. A associação entre consumo de gordura e inflamação oferece um campo promissor para intervenções não hormonais, baseadas em estratégias nutricionais anti-inflamatórias.

Por fim, os achados reforçam a necessidade de estudos longitudinais e integrativos que combinem análises moleculares, metabólicas e hormonais, capazes de elucidar a influência da hipercolesterolemia e do metabolismo local autônomo sobre a progressão da endometriose. O conjunto das evidências sugere que o controle do metabolismo lipídico e a modulação multienzimática da síntese estrogênica local podem representar estratégias promissoras para o manejo clínico e a prevenção da recorrência da doença.

5 CONCLUSÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica e estrogênio-dependente, cuja fisiopatologia está intimamente relacionada a distúrbios metabólicos, como a hipercolesterolemia. As evidências analisadas indicam que o colesterol atua como substrato essencial para a síntese local de estradiol, favorecendo a manutenção e a progressão das lesões endometrióticas. Além disso, dietas ricas em gorduras contribuem para o aumento de citocinas inflamatórias e para a ativação de vias metabólicas que sustentam o crescimento e a persistência da doença. Dessa forma, o controle do metabolismo lipídico surge como estratégia promissora para o manejo clínico da endometriose. Fármacos como a pravastatina, que inibe a síntese de colesterol, e o clotrimazol, que reduz a atividade da aromatase, demonstraram potencial em diminuir o tamanho e a viabilidade das lesões endometrióticas. A compreensão da interação entre lipídios e hormônios esteroides abre novas perspectivas terapêuticas, possibilitando abordagens mais eficazes e integradas, voltadas à melhora da qualidade de vida das pacientes.

REFERÊNCIAS

- AUGOULEA, A. et al.** Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 286, n. 1, p. 99–103, jul. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2357-8>
- BURENEY, R. O.; GIUDICE, L. C.** Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Journal of Clinical Investigation*, EUA, v. 122, n. 4, p. 1184–1191, abr. 2012. DOI: 10.1172/JCI57872.
- CHEN, Z. et. al.** Lipidomic alterations and PPAR α activation induced by resveratrol lead to reduction in lesion size in endometriosis models. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2021, p. 1-21, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/9979953>.
- DA CONCEIÇÃO, H. N. et al.** Endometriose: aspectos diagnósticos e terapêuticos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, n. 24, p. e472-e472, 2019.

DA COSTA, K. A. et al. Site-specific regulation of sulfatase and aromatase pathways for estrogen production in endometriosis. *Frontiers in Molecular Biosciences*. v. 9, p. 854991, 2022. DOI:10.3389/fmolb.2022.854991.

DUCCINI, E. C. et al. Endometriose: uma causa da infertilidade feminina e seu tratamento. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, v. 2, n. 2, 2019.

GIUDICE, L. C. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, v. 362, p. 2389–2398, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmcp1000274>

GIUDICE, L. C.; KAO, L. C. Endometriosis. *The Lancet*, Londres, v. 363, n. 9412, p. 1789–1799, jun. 2004. DOI: 10.1172/S0140-6736(04)17403-5.

GUO, S. W. Recurrence of endometriosis and its control. *Human Reproduction Update*. v. 15, n. 4, p. 441–461, 2009. DOI:10.1093/humupd/dmp007.

HALME, J. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet. Gynecol.*, v. 64, p. 151–154, 1984.

HEARD, M. E. et al. High-Fat Diet Promotion of Endometriosis in an Immunocompetent Mouse Model is Associated With Altered Peripheral and Ectopic Lesion Redox and Inflammatory Status. *Endocrinology*. v. 157, n. 7, p. 2870–2882, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2016-1092>.

HERUP-WHEELER, T. et al. High-fat diets promote peritoneal inflammation and augment endometriosis-associated abdominal hyperalgesia. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, v. 15, p. 1336496, mar. 2024. Publicado em março de 2024. DOI:10.3389/fendo.2024.1336496.

KONINCKX, P. R. et al. Endometriosis: from retrograde menstruation to genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility*, EUA, v. 111, n. 2, p. 327–340, fev. 2019. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.011.

LI, B. et al. Association between endometriosis and metabolic syndrome: a cross-sectional study based on the National Health and Nutrition Examination Survey data. *Gynecological Endocrinology*, v. 39, n. 1, p. 2254844, dez. 2023.

MACHADO, D. E. et al. Clotrimazole reduces endometriosis and the estrogen concentration by downregulating aromatase. *Reproduction*. v. 159, n. 6, p. 779–786, 2020. DOI: 10.1530/REP-19-0502.

MENSINK, R. P. et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, EUA, v. 77, n. 5, p. 1146–1155, 2003. DOI: 10.1093/ajcn/77.5.1146.

Miller, W. L.; Auchus, R. J. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders, *Endocrine Reviews*, v. 32, n. 1, p. 81–151 fev 2011. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>.

NORDESTGAARD, B. G. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians. *European Heart Journal*, EUA, v. 34, n. 45, p. 3478–3490, 2013. DOI: 10.1093/eurheartj/eh273.

NOTHNICK, W. B. The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reproductive Biology Endocrinology*, v. 9, p. 87, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-87>.

PENG, H. et al. PrPC promotes endometriosis progression by reprogramming cholesterol metabolism and estrogen biosynthesis of endometrial stromal cells through PPAR α pathway. *International Journal of Biological Sciences*, v. 18, n. 4, p. 1755-1772, 2022. DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.68015>.

PIKETTY, M.; VILARINO, S.; PITIE, G. Hypercholesterolemia and endometriosis: A possible link? *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, p. 133, 2020.

RIZNER, TL.; ROMANO A. Targeting the formation of estrogens for treatment of hormone dependent diseases-current status. *Frontiers Pharmacology*. v. 14, p. 1155558, abr. 2023. DOI:10.3389/fphar.2023.1155558.

SHAFRIR, A. L.; FARLAND, L. V.; SHAH, D. K. et al. Risk and consequences of endometriosis: a critical epidemiological review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics Gynaecology*, v. 51, p. 1-15, 2018.

SCHULKE L, et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Human Reproduction*. v. 24, n. 7, p. 1695–1703, jul. 2009. DOI: 10.1093/humrep/dep071.

SILVA, A. B. C. Endometriose em diferentes faixas etárias: perspectivas atuais no diagnóstico e tratamento da doença. *Revista Ciência et Praxis*, v. 4, n. 8, p. 53–58, 2017.

SILVA, M. Q. et al. Endometriose: uma causa da infertilidade feminina e seu tratamento. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, v. 2, n. 2, 2019.

ZABALA, AS. et al. Estetrol Inhibits Endometriosis Development in an In Vivo Murine Model. *Biomolecules*. v. 14, n. 5, p. 580, maio 2024. DOI:10.3390/biom14050580.

ZONDERVAN, K. T.; BECKER, C. M.; MISSMER, S. A. Endometriosis. *New England Journal of Medicine*, EUA, v. 382, n. 13, p. 1244–1256, 26 mar. 2020. DOI: 10.1056/NEJMra1910823.