

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

CARLA CRISTINA COELHO DA SILVA

ENDOMETRIOSE E OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

VOLTA REDONDA - RJ

2020

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

ENDOMETRIOSE E OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao curso de Nutrição do
UniFOA, como requisito à obtenção do
título de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica: Carla Cristina Coelho da Silva

Orientador: Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado

VOLTA REDONDA - RJ

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tação Wagner - CRB 7/RJ 4316

S586e Silva, Carla Cristina Coelho da
Endometriose e obesidade: uma revisão da literatura. / Carla
Cristina Coelho da Silva. – Volta Redonda: UniFOA, 2020.

49 p. Il.

Orientador (a): Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2020.

1. Nutrição - TCC. 2. Endometriose. 3. Obesidade. 4. Inflamação. 5. Estresse oxidativo. I. Machado, Daniel Escorsim. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

CDD 613

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:
ENDOMETRIOSE E OBESIDADE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Elaborado por Carla Cristina Coelho da Silva, apresentado publicamente perante a Banca Avaliadora, como parte dos requisitos para conclusão do Curso de Nutrição.

Aprovada em 16 de novembro de 2020

Banca Avaliadora:

.....
Professor Orientador

Daniel Escorsim Machado, Doutor, Centro Universitário de Volta Redonda

.....
Professora Avaliadora

Miriam Salles Pereira, Mestre, Centro Universitário de Volta Redonda

.....
Professor Avaliador

Marcelo Augusto Mendes da Silva, Mestre, Centro Universitário de Volta Redonda

Dedico este trabalho a minha família, pelo apoio incondicional e inspiração fornecidos durante toda a graduação e toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Lúcio Abel e Amélia Cristina, e a minha avó, Vera Lúcia, pelo esforço e dedicação incansáveis para me privilegiar com essa formação acadêmica.

Agradeço às minhas afilhadas Nalla e Katarina, em nome da minha família como um todo, por serem meu alicerce em qualquer decisão tomada.

Aos meus amigos, Betina, Caio Henrique, Erivelton, Isabella, Júlia Maria e Mateus, que foram sempre muito solícitos e, nos momentos de desânimo, estavam ali para lembrar meu potencial. Seria impossível suportar todos os empecilhos sem o apoio de vocês.

A todos os professores do curso de Nutrição da UniFOA, em especial à professora Ana Paula Caetano, que esteve ao meu lado durante todo o caminho.

E, sem dúvidas, agradecer ao meu orientador, Daniel Escorsim Machado. Minha maior inspiração desde o primeiro contato e que se mostrou ainda mais inteligente, humano e atencioso durante a elaboração deste trabalho.

“Se você quiser alguém em quem confiar
Confie em si mesmo
Quem acredita sempre alcança.”

RENATO RUSSO

RESUMO

A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. É uma condição inflamatória crônica, com presença de estresse oxidativo e desregulação de hormônios sexuais (estrogênio e progesterona), que afeta principalmente mulheres em período reprodutivo. Pesquisas mais recentes apontam que a obesidade vem aumentando para proporções epidêmicas e que essa patologia afeta a homeostasia dos hormônios sexuais, bem como promove um estado inflamatório crônico. Sendo assim, esse estudo procurou elucidar as possíveis relações entre o ambiente produzido a partir da obesidade (inflamação, estresse oxidativo e hiperestrogenemia) com a fisiopatologia da endometriose, através de uma revisão bibliográfica, a fim de verificar se a obesidade pode estar associada à progressão da doença. Viu-se que poucos estudos se concentram na compreensão da relação entre ingestão alimentar específica, composição corporal e o risco de recorrência/progressão de endometriose, sendo necessários mais estudos para identificar essa relação.

Palavras-chave: endometriose, obesidade, inflamação, estresse oxidativo, índice de Massa Corporal.

ABSTRACT

Endometriosis is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity. It is a chronic inflammatory condition, with the presence of oxidative stress and dysregulation of sex hormones (estrogen and progesterone), which mainly affects women in the reproductive period. More recent research indicates that obesity has been increasing to epidemic proportions and this pathology affects the homeostasis of sex hormones, as well as promoting a chronic inflammatory state. Therefore, this study sought to elucidate the possible relationships between the environment produced by obesity (inflammation, oxidative stress and hyperestrogenemia) with the pathophysiology of endometriosis, through a literature review, in order to verify whether obesity may be associated with progression disease. It turned out that few studies focus on understanding the relationship between specific food intake, body composition and the risk of recurrence / progression of endometriosis, and further studies are needed to identify this relationship.

Keywords: endometriosis, obesity, inflammation, oxidative stress, body mass index.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	13
2. MÉTODOS.....	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1. SISTEMA REPRODUTOR FEMININO: ANATOMIA, HISTOLOGIA E FISIOLOGIA.....	14
3.2 ENDOMETRIOSE.....	18
3.2.1 Definição.....	18
3.2.2 Fisiopatologia.....	19
3.2.3 Desregulação hormonal e estado inflamatório.....	20
3.2.4. Endometriose e estresse oxidativo.....	23
3.2.5 Fatores de risco.....	24
3.3 OBESIDADE.....	26
3.3.1 Obesidade e inflamação.....	28
3.3.2 Obesidade e estresse oxidativo.....	30
3.4 OBESIDADE X ENDOMETRIOSE.....	33
4. CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Anatomia do Sistema Reprodutor feminino.....	15
Figura 2: Inflamação do tecido adiposo branco.....	30
Figura 3: Obesidade como precursora de inflamação e estresse oxidativo, culminando em Síndrome Metabólica.....	32

LISTA DE SIGLAS

E2	Estrogênio
P4	Progesterona
IMC	Índice de Massa Corporal
GnRH	Hormônio liberador de Gonadotropina
FSH	Hormônio foliculoestimulante
LH	Hormônio Luteinizante
PGR	Receptor de progesterona
ESR1	Receptor de estrogênio α
ESR2	Receptor de estrogênio β
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
hs-CRP	Proteína C reativa ultra sensível
PCR	Proteína C reativa
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ERNs	Espécie reativas de nitrogênio
TBARS	Substâncias reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
HFD	Dieta Hiperlipídica
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
HDL	Lipoproteína de alta densidade
TG	Triglicerídeo
CT	Colesterol Total
DES	Dietilestilbestrol
CAT	Catalase
GST	Glutathione S Transferase
SM	Síndrome Metabólica

1. INTRODUÇÃO

A endometriose pode ser definida como a presença de glândulas e estroma fora da cavidade uterina, predominantemente, mas não exclusivamente, no compartimento pélvico. É uma condição inflamatória crônica dependente de estrogênio, que afeta mulheres em seu período reprodutivo e está associada a dores pélvicas e infertilidade (VERCELLINI et al., 2013, p. 261).

A patogenia da endometriose é de extrema complexidade. De acordo com estudos recentes de Andrade (2010) e Marquardt (2019), e suas equipes, não há apenas um mecanismo que origina e influencia essa patogênese. Vê-se que o estresse oxidativo tem sua devida relevância, por estar presente em diferentes manifestações clínicas desse distúrbio ginecológico e que a desregulação dos hormônios esteróides ovarianos P4 e E2 e seus alvos de sinalização também desempenham um papel importante no desenvolvimento e manutenção da doença, principalmente por meio da inflamação induzida por E2 e resistência a P4.

A despeito do alto custo e da alta taxa de morbidade associados à endometriose, a etiologia da doença ainda não foi totalmente delineada e poucos fatores de risco foram identificados (MISSMER et al., 2010, p.1528), dentre os quais destacam-se: mudanças nos padrões reprodutivos das mulheres (VERCELLINI et al., 2013, p. 262); exposição materna a toxinas ambientais; associação inversa entre baixo peso ao nascer, tamanho corporal da infância, adolescência e durante a idade adulta (SHAFRIR et al., 2018, p. 6) e fatores dietéticos (JURKIEWICZ-PRZONDZIO et al., 2017, p. 97-101).

A obesidade pode ser definida, segundo a *WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)*, em 2020, como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo, associado a um IMC $>$ ou $=$ 30 kg/m², podendo levar a um comprometimento da saúde.

Com as dimensões epidemiológicas do excesso de peso/obesidade em mulheres em idade reprodutiva, a relação entre obesidade, sobrepeso e reprodução humana tornou-se matéria de grande importância. Dentro desse contexto, a endometriose é uma doença estrogênio-dependente e de caráter inflamatório, e a obesidade afeta direta e indiretamente a homeostasia de hormônios sexuais, incluindo o estrogênio, que proporciona um ambiente de inflamação crônica com presença de estresse oxidativo nocivo ao organismo.

Levando em consideração que a literatura atual tem enfatizado a relação entre diminuição de IMC como possível causa e/ou consequência da endometriose, sendo pouco elucidada as inter-relações entre excesso de peso e obesidade com tal patologia, esse estudo objetiva avaliar as possíveis interferências causadas pela obesidade em lesões endometrióticas, por meio de uma revisão da literatura.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura, de caráter exploratório e narrativo. Os estudos utilizados foram selecionados nas bases de dados: SciELO e PUBMED. Foram incluídos como referencial bibliográfico artigos científicos, livros, dissertações e teses.

Os critérios de inclusão adotados foram: 1) contribuir ao tema; 2) pertencer ao delineamento temporal de 2010 a 2020, a fim de obter informações atualizadas; 3) relevância reconhecida entre os principais pesquisadores modernos e 4) possuir termos de fácil compreensão.

Os descritores utilizados, em português e em inglês, foram: Sistema reprodutor feminino; Endometriose; Endometriose e Inflamação; Endometriose e Estresse Oxidativo; Endometriose e IMC; Obesidade; Obesidade e Inflamação; Obesidade e estresse oxidativo e Obesidade e endometriose. Como uma exceção ao critério de inclusão, foi utilizada como referencial, a classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), publicada em 1997.

Após aplicação de todos os critérios de inclusão, 61 publicações foram utilizadas para elaboração desta revisão bibliográfica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

O Sistema reprodutor feminino é composto, anatomicamente, por: ovários, tubas uterinas, útero, vagina, órgãos externos e glândulas mamárias (figura 1).

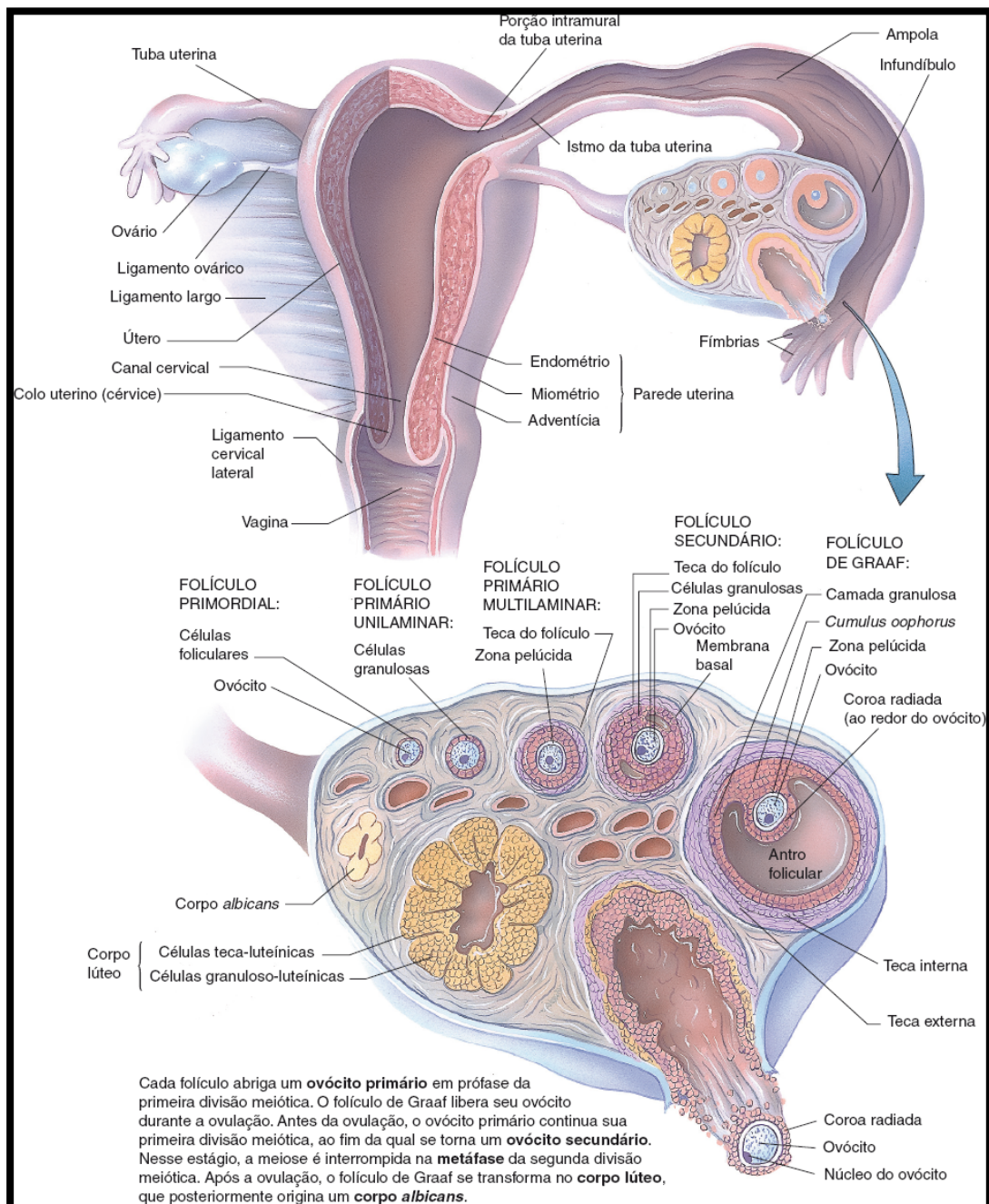


Figura 1. Anatomia do Sistema Reprodutor feminino.

Fonte: GARTNER, L. P., 2018, p. 482.

Os ovários são um par de glândulas que aparentam amêndoas e são situados um em cada lado do útero. Como órgãos primários reprodutivos, atuam na produção de óvulos, por meio de um processo denominado ovogênese, baseado em uma sequência de eventos ocorridos para formação dos ovócitos maduros a partir de

ovogônias e são responsáveis pela liberação dos hormônios sexuais femininos estrogênio e progesterona. As tubas uterinas se expandem lateralmente a partir do útero, atuam no transporte do óvulo do ovário até o útero e proporcionam um ambiente necessário para fertilização e desenvolvimento inicial do zigoto. A vagina é um canal tubular fibromuscular que se estende da região externa do corpo até o colo do útero, sendo formada por: monte do púbis; lábios maiores do pudendo; lábios menores do pudendo; clítoris; vestibulo da vagina; bulbo do vestibulo e períneo. As glândulas mamárias estão localizadas no interior de cada mama e são fundamentais para que, na presença de gestação, haja proliferação dos alvéolos nas extremidades dos ductos e proporcionem a secreção do leite. Durante a lactação, os alvéolos se tornam totalmente diferenciados e a secreção de leite é abundante (TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B., 2019, p. 1062-1077).

O útero se localiza entre a bexiga e o reto e tem estrutura e dimensões semelhantes a de uma pêra invertida. É o lugar onde a célula-ovo se instala, dividindo-se, a seguir, para formar o embrião de um novo indivíduo. Histologicamente, o órgão é composto por um miométrio muscular espesso (revestido por camadas serosa e/ou adventícia) e uma camada mucosa esponjosa denominada endométrio. (GARTNER, L. P., 2018, p. 474).

O endométrio está localizado na área central do útero, contornado pelas camadas musculares do miométrio e por uma camada de células epiteliais que origina uma interface entre o tecido e o lúmen uterino. O endométrio humano possui duas camadas distintas: um compartimento basal externo e um compartimento funcional interno. Ambas as camadas possuem glândulas delimitadas por células epiteliais inseridas em um estroma multicelular formado por fibroblastos, células imunes residentes e um extenso compartimento vascular (células endoteliais, pericitos e músculo liso vascular). O endométrio passa por alterações cíclicas moduladas pela ação hormonal durante o ciclo ovariano e ciclo uterino (menstrual) (GIBSON et al., 2018, p. 3277).

A fisiologia do sistema reprodutor feminino é de extrema complexidade. O processo denominado oogênese, ou ovogênese, que ocorre nos ovários, tem início antes mesmo do nascimento, ao nascer passa por uma interrupção e é retomado durante a puberdade, estendendo-se até a menopausa, próximo à meia-idade. Os hormônios sexuais femininos, liberados pelos ovários, exercem seus efeitos através

de ligações aos respectivos receptores das células-alvo (SHERWOOD L., 2011, p. 764).

O ciclo ovariano consiste em uma série de eventos que acontecem durante a oogênese. Simultaneamente, o ciclo uterino (menstrual) é constituído por uma série de mudanças no endométrio com intuito de prepará-lo para a possível chegada de um óvulo fertilizado, que se desenvolverá nesse local até o nascimento. A terminologia “ciclo reprodutivo feminino” leva em consideração ambos os ciclos, todas as alterações hormonais e mudanças que ocorrem nas mamas e no colo do útero. A duração de cada ciclo reprodutivo feminino varia entre 24 a 36 dias (SHERWOOD L., 2011. p. 764-776; GARTNER, L. P., 2018, p. 472-505; TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B., 2018, p. 1062-1081).

O ciclo ovariano ocorre em duas fases, que se distinguem pela ovulação. A primeira fase é denominada fase folicular e após a ovulação, a fase lútea é iniciada, com a formação do corpo lúteo, que regride na ausência de fecundação. O hormônio liberador de gonadotropina (GnRH, secretado pelo hipotálamo) regula os ciclos ovariano e uterino, através de estímulos para a liberação do hormônio foliculoestimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela adeno-hipófise. A princípio, o FSH e o LH atuam durante a fase folicular, estimulando a secreção de estrogênio. Ademais, o LH estimula a produção de androgênios, que, sob influência do FSH, são posteriormente convertidos em estrogênios. O LH estimula a ovulação no meio do ciclo e, em seguida, dá origem à formação do corpo lúteo. O corpo lúteo, estimulado por LH, produz e secreta diversos hormônios, como estrogênios, progesterona, relaxina e inibina. Caso a fertilização não aconteça, a concentração de hormônios ovarianos diminui. (SHERWOOD L., 2011, p. 766-776).

Em resposta às mudanças nas concentrações de estrogênio e progesterona circulando no sangue, como resultado de mudanças na função ovariana, o endométrio também experimenta episódios cíclicos de proliferação, para aumentar a espessura endometrial (fase proliferativa dominada por estrogênio), diferenciação de fibroblastos estromais (fase secretora, dominadas por progesterona) e, na ausência de gravidez, quebra da camada interna (funcional), descamação e cicatrização (menstruação) (GIBSON et al., 2018, p. 3277). A camada basal do endométrio não sofre alterações durante a fase menstrual, por ser irrigada por artérias retas curtas e ser ocupada pelas bases das glândulas uterinas. Entretanto, a camada funcional, que é irrigada pelas artérias espiraladas (tortuosas), sofre alterações cíclicas moduladas por essas

variações hormonais. Os níveis baixos de LH e progesterona são responsáveis pela fase menstrual, que começa com vasoconstrição das artérias espiraladas, seguida por necrose das paredes vasculares e dos tecidos endometriais da camada funcional. É importante entender que a camada basal não é afetada porque ela é irrigada por artérias retas. Entre esses episódios de vasoconstrição, as artérias espiraladas rompem e, com isso, o fluxo sanguíneo rapidamente desprende a camada funcional necrótica cheia de sangue, que é eliminada na forma de emissão hemorrágica, de forma que apenas a camada basal do endométrio permaneça como revestimento uterino (GARTNER, L. P., 2018, p. 478).

As vias de sinalização responsivas à progesterona (P4) e estrogênio (E2), integrais para o sucesso da gravidez precoce, são induzidas principalmente por meio de seus receptores nucleares cognatos, o receptor de progesterona (PGR) e os receptores de estrogênio (ESR1 e ESR2), respectivamente. Quando o equilíbrio rigidamente regulado da sinalização epitelial-estromal P4 e E2 é perdido, a resistência à P4 e a dominância de E2 tendem a ocorrer, podendo levar a doenças uterinas, como a endometriose (MAQUADART et al., 2019, p. 1).

3.2 ENDOMETRIOSE

3.2.1 Definição

A endometriose é definida como a presença de glândulas e estroma fora da cavidade uterina, predominantemente, mas não exclusivamente, no compartimento pélvico. É uma condição inflamatória crônica dependente de estrogênio, que afeta mulheres em seu período reprodutivo e está associada a dores pélvicas e infertilidade (VERCELLINI et al., 2013, p. 261). Além disso, segundo Collinet (2018, p. 13), a endometriose é uma doença multifatorial, resultante do efeito combinado de fatores genéticos, ambientais e relacionados à menstruação.

De acordo com Barbosa e Oliveira (2015, p. 45-46), a endometriose deve ser caracterizada por um duplo critério, anatômico e funcional, pois além do tecido do endométrio estar instalado fora do útero, é preciso que ele reaja aos hormônios sexuais. Embora não seja uma doença fatal, a dor crônica e a infertilidade predominantes nessa patologia levam a um desgaste físico e mental, comprometendo seriamente a qualidade de vida das pacientes, principalmente devido ao atraso do

diagnóstico. Com isso, interfere na vida da mulher e no meio em que ela se insere em vários setores, tais como o social, o psicológico e o físico. Marquardt e os demais pesquisadores (2019, p. 2), acrescentam que, aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva sofrem dessa condição.

3.2.2 Fisiopatologia

A despeito do alto custo e da alta taxa de morbidade associados à endometriose, a etiologia da doença ainda não foi totalmente delineada e poucos fatores de risco foram identificados (MISSMER et al., 2010, p. 1528). Embora a etiologia e a fisiopatologia permaneçam pouco conhecidas, a endometriose tem sido historicamente abordada como uma doença focal com efeitos, principalmente, na pelve e na cavidade peritoneal. A hipótese patogênica sustentada pelas evidências mais relevantes baseia-se no fenômeno denominado menstruação retrógrada. Essa teoria descreve que, durante o fluxo menstrual, fragmentos do endométrio são conduzidos através das tubas uterinas, possivelmente por um gradiente de pressão originado de contrações uterinas. Assim que alcançam a cavidade peritoneal, podem se implantar, crescer e invadir estruturas pélvicas e se tornam responsáveis pelos sintomas pélvicos, que são a marca registrada da endometriose (VICELLINI et al., 2013, p. 261-262; ALDERMAN; YODER; TAYLOR, 2017, p. 263).

Lesões endometrióticas pélvicas foram subdivididas esquematicamente em implantes peritoneais superficiais, cistos ovarianos (endometrioma) e nódulos profundos ou placas, que podem individualmente envolver e infiltrar os paramétricos, bolsa de Douglas, parede retal anterior, vagina posterior fórnice, bolsa antero-uterina, destrutor da bexiga, ureteres e cólon sigmoide (VICELLINI et al., 2013, p. 263). O sistema de estadiamento da endometriose mais utilizado foi definido pela *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) em 1997, e classifica a gravidade da endometriose em quatro estágios diferentes (I - IV), de mínimo a grave, de acordo com a pontuação obtida a partir do tamanho dos implantes endometriais, estruturas pélvicas envolvidas e disseminação das lesões.

Os principais sintomas sugestivos de endometriose são: graves dismenorreia, dispareunia profunda, dor ao defecar e sintomas urinários durante o período menstrual e infertilidade. Quando um paciente apresenta dor pélvica crônica ou suspeita de endometriose, são recomendadas avaliação da dor (intensidade, impacto) e avaliação

de sintomas sugestivos de endometriose e sua localização. A dor crônica sentida por mulheres com endometriose pode ter um grande impacto físico, impacto mental e social (COLLINET et al., 2018, p. 15).

Nas últimas décadas, tornou-se aceito, segundo Alderman; Yoder; Taylor, (2017, p. 263), que, além da dor pélvica, esses pacientes costumam apresentar muitos outros sintomas, como disfunção intestinal, fadiga, perda de peso, alergias e problemas inflamatórios, sugerindo que a endometriose pode ser mais uma doença sistêmica do que inicialmente postulado.

3.2.3 Desregulação hormonal e estado inflamatório

A desregulação dos hormônios esteróides ovarianos P4 e E2 e seus alvos de sinalização desempenham um papel importante no desenvolvimento e manutenção da doença, principalmente por meio da inflamação induzida por E2 e resistência a P4. Quando o tecido endometrial falha em responder adequadamente à exposição ao P4, isso é denominado resistência ao P4, e acontece na endometriose como indução falhada da ativação do PGR ou transcrição do gene alvo P4 na presença de P4 biodisponível. Essa perda de capacidade de resposta a P4 pode ter consequências graves, uma vez que a sinalização de P4 é necessária para neutralizar a proliferação induzida por E2 e para promover a decidualização. Desta forma, nota-se que a resistência ao P4 pode levar ao aumento do crescimento da lesão e a um endométrio não receptivo.

Simultaneamente à resistência ao P4, o desenvolvimento e a progressão da endometriose são induzidos pela suprarregulação da proliferação celular conduzida por E2 e da inflamação, que pode tanto promover o crescimento da lesão, quanto comprometer a receptividade endometrial. Os níveis locais de E2 estão aumentados na endometriose devido à regulação positiva da expressão da aromatase p450, produtora de E2 e redução de 17 β - hidroxisteróide desidrogenase tipo 2 (17 β HSD2), que é normalmente induzida por P4 para converter E2 na estrona menos potente, mas é diminuída em condições de resistência a P4. Então, E2 parece proporcionar diretamente um aumento da resposta inflamatória por meio de ESR2, além de aumentar a proliferação de células endometrióticas na endometriose. (MARQUADART et al., 2019, p. 3828-3831).

A relação íntima entre os sistemas imunológico e hormonal tem impactos consideráveis na patogenia da doença. García-Gomez (2019, p. 4) mostra que a sinalização hormonal regula a resposta imune, onde P4, segundo o autor, é conhecido por sua capacidade antiinflamatória e, por outro lado, E2 tem um papel na promoção da inflamação, por induzir a secreção de citocinas e prostaglandinas pelos macrófagos peritoneais. Como citado anteriormente, na endometriose existe um desequilíbrio na atuação desses hormônios esteróides sexuais, com um relevante papel dos estrogênios no estado pró-inflamatório aumentado. Nas lesões endometrióticas, haveria a ativação dos macrófagos na cavidade peritoneal, o que poderia promover aumento da produção de espécies reativas do oxigênio e nitrogênio e, conseqüentemente, estresse oxidativo. As células imunes presentes nessas lesões, secretam, também, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, que, por sua vez, estimulam a produção de diversas moléculas, como quimiocinas, e fatores de crescimento que sustentam um microambiente inflamatório e a remodelação do tecido ectópico. Além disso, a inflamação está envolvida na infertilidade associada à endometriose, que altera a receptividade do endométrio ao prejudicar as respostas bioquímicas e a decidualização.

Malutan e equipe (2015) realizaram um estudo de caso-controle, no qual incluiu 160 pacientes divididos em dois grupos: Grupo I (grupo da endometriose) - 80 mulheres. A evidência de endometriose foi verificada por análise histopatológica e a gravidade da endometriose foi avaliada de acordo com a classificação revisada da *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)*; Grupo II (grupo controle) - 80 mulheres saudáveis não grávidas com idade entre 18 e 40 anos, sem evidência clínica de endometriose. Foi realizada avaliação de citocinas presentes no sangue venoso das participantes. As avaliações evidenciaram que os níveis séricos de marcadores inflamatórios IL-1 β , IL-6 e TNF- α são significativamente maiores nas mulheres com endometriose (grupo I) em comparação às mulheres sem doença, do grupo controle (grupo II). O estudo demonstrou que IL-1 β e a IL-6 possivelmente podem ser usadas como um teste diagnóstico não cirúrgico para endometriose.

Um caso-controle prospectivo publicado por Mu (2017) fez parte de uma grande coorte realizada com 116.430 enfermeiras que tinham entre 25 e 42 anos e residiam nos Estados Unidos, em 1989. No início do estudo, as participantes preencheram um questionário detalhado e a cada 2 anos preencheram questionários complementares.

O estudo analisou as associações entre endometriose e hipercolesterolemia ou hipertensão. Os diagnósticos de endometriose, hipercolesterolemia e hipertensão foram auto referidos e devidamente investigados. Os achados do estudo foram relevantes, levando em consideração as duas vias: tanto o possível risco que a endometriose possui em causar hipercolesterolemia ou hipertensão, quanto o oposto, o risco de a hipertensão e a hipercolesterolemia possivelmente causar endometriose. Dentre a amostra total (116.430 participantes), 4.244 mulheres foram diagnosticadas com endometriose, através de relato de cirurgia laparoscópica posteriormente investigada e 91.554 mulheres foram diagnosticadas sem endometriose. As mulheres diagnosticadas por laparoscopia, em comparação com aquelas que não a fizeram, apresentaram um risco maior de hipercolesterolemia, sugerindo que a inflamação sistêmica crônica associada à endometriose pode predispor as mulheres com endometriose a um risco maior de hipercolesterolemia e hipertensão. Ao observar inversamente, o risco de endometriose confirmada por laparoscopia foi maior para mulheres que tinham hipercolesterolemia e hipertensão, comparadas com aquelas que não tinham, o que sugere que a inflamação crônica associada à hipertensão e a hipercolesterolemia pode levar ao aumento dos níveis de citocinas no sangue menstrual retrógrado, potencialmente facilitando a adesão, implantação, proliferação e infiltração das células endometriais no ambiente peritoneal.

Em outro estudo experimental, Wu e outros pesquisadores, em 2010, investigaram a presença da adipocina leptina no peritônio de mulheres e os efeitos dessa leptina nos macrófagos peritoneais, bem como sua relação com a endometriose. Para isso, os autores coletaram o líquido peritoneal de 60 mulheres em idade reprodutiva, dentre as quais 40 pacientes apresentavam endometriose e 20 pacientes formaram o grupo controle. Levando em consideração que a leptina é um hormônio multifuncional com efeitos imunorreguladores, pró-inflamatórios e angiogênicos e a concentração de leptina no líquido peritoneal em pacientes com endometriose foi aumentada em comparação com as pacientes sem a doença, concluiu-se que essa concentração elevada de leptina no líquido peritoneal pode contribuir para o processo patológico de endometriose por meio da ativação de macrófago peritoneais.

Na investigação sobre a associação entre os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α (TNF- α), proteína C reativa de alta sensibilidade (hs-CRP) e o risco subsequente de endometriose, Mu (2017), conduziu um caso-controle, que faz parte de um grande

estudo prospectivo realizado nos Estados Unidos, denominado *Nurses' Health Study II* (NHSII). Após aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão, a população final do estudo compreendeu um total de 350 casos de endometriose, diagnosticados pelo menos 1 ano após a coleta de sangue, e 694 casos controle, com média de idade entre 32 e 54 anos. As amostras de sangue foram coletadas entre 1996 e 1999. Evidenciou-se no estudo que os níveis plasmáticos de IL-1 β foram associados positivamente com o aumento do risco de endometriose. Embora não tenham sido encontradas associações entre os níveis de IL-6, TNF- α e hs-CRP e o risco de endometriose, foram observados níveis mais elevados de IL-6 e hs-CRP entre os casos de endometriose em relação aos controles, demonstrando que a elevação desses marcadores no líquido peritoneal ou no sangue periférico podem ser resultantes da própria endometriose, ao invés de fatores causais para a doença, enquanto os níveis de IL-1 β podem ser considerados fatores patogênicos da endometriose por meio de um mecanismo desconhecido.

3.2.4 Endometriose e estresse oxidativo

A complexidade da patogenia da Endometriose é muito clara, tendo associação com diversas alterações moleculares e celulares no tecido endometriótico e no microambiente circundante. Essas modificações estão relacionadas entre si, indicando que provavelmente não há apenas um mecanismo que origina e influencia essa patogênese. Segundo achados recentes, principalmente na pesquisa de Andrade, em 2010, vê-se que o estresse oxidativo tem sua devida relevância, por estar presente em diferentes manifestações clínicas desse distúrbio ginecológico.

Baixas concentrações de espécies reativas têm importância na modulação de inúmeros processos fisiológicos do trato reprodutivo feminino, como a maturação oocitária, a atresia folicular, a função do corpo lúteo, a interação gamética, a fertilização, o desenvolvimento e a implantação embrionária. Porém, quando há um desequilíbrio entre os agentes pró-oxidantes (radicais livres) e os mecanismos antioxidantes de defesa do organismo, pode ocorrer o estresse oxidativo, que tem sido envolvido na etiopatogênese de diversas doenças reprodutivas e da infertilidade.

Um estudo prospectivo realizado por Andrade (2010), comparou quatro marcadores séricos de estresse oxidativo entre pacientes inférteis com endometriose e pacientes sem a doença (controles) e avaliou a associação destes marcadores com

o estadiamento da doença. O estudo evidenciou um aumento significativo do total de hidroperóxidos no soro de portadoras de endometriose quando comparadas ao grupo controle, sugerindo a maior produção de espécies reativas nesse grupo de pacientes, detectável em nível sistêmico. Observou-se, também, um aumento do total de hidroperóxidos em portadoras de endometriose pélvica moderada e severa em relação a mulheres com doença mínima e leve, sugerindo uma associação significativa entre o aumento de produção de espécies reativas e o estadiamento da doença.

Foram observados níveis de vitamina E e glutathiona significativamente menores nas portadoras de endometriose moderada e grave quando comparadas às mulheres com doença mínima e leve, sugerindo uma associação entre a redução desses antioxidantes e a maior severidade da doença, detectável em nível sistêmico. O aumento dos níveis de hidroperóxidos e a redução de antioxidantes, observados em portadoras de endometriose moderada e grave, sugerem que o estresse oxidativo sistêmico esteja associado à maior gravidade da doença e, possivelmente, à maior quantidade de implantes endometriais ectópicos.

3.2.5 Fatores de risco

O momento exato do início da endometriose é desconhecido, com isso, vê-se um atraso muito grande no diagnóstico, dificultando a identificação exata de fatores de risco associados. A doença tem uma etiologia complexa, exigindo a interação de variantes genéticas e fatores ambientais.

Os padrões reprodutivos e menstruais das mulheres mudaram muito atualmente em comparação com os nossos ancestrais, como aponta Vercellini (2013, p. 262). A diminuição na idade da menarca, no número de gestações, na duração da amamentação e no adiamento do primeiro parto, leva a um aumento no número total de ovulações e menstruações que uma mulher tem durante sua vida reprodutiva. Assim, a probabilidade de desenvolver uma doença causada diretamente pela menstruação pode ser maior hoje em dia. Fluxos menstruais regulares e abundantes estão associados ao risco de endometriose.

Uma revisão da literatura realizada por Shafrir e sua equipe, no ano de 2018, pontuou alguns dos principais fatores de risco associados à endometriose. A

exposição materna a toxinas ambientais, como o dietilestilbestrol (DES) por exemplo, um estrogênio sintético, tem sido associada a anormalidades estruturais do trato reprodutivo e a expressão alterada do receptor de estrogênio. Também foi demonstrada associação entre baixo peso ao nascer e o risco de endometriose. Além disso, notou-se uma associação inversa entre o tamanho corporal da infância, adolescência e durante a idade adulta e o risco da doença. Outra revisão da literatura realizada por Jurkiewicz-Przondziona, em 2017, cujo objetivo era examinar se a dieta poderia ser correlacionada com o risco de desenvolver endometriose, demonstrou que o consumo de ácidos graxos trans-insaturados, carne vermelha e presunto, bem como álcool podem aumentar potencialmente o risco de desenvolver endometriose.

Missmer (2010) a fim de investigar a relação entre ingestão de gordura na dieta e o risco de endometriose, analisou 12 anos de dados prospectivos no *Nurses' Health Study II*, iniciado em 1989. A gordura da dieta foi avaliada por meio de questionário de frequência alimentar (QFA), em 1991, 1995 e 1999 entre as 70.709 mulheres participantes do estudo. Ao final, foram relatados 1.199 casos incidentes de endometriose laparoscopicamente confirmada sem infertilidade anterior. Os resultados do estudo demonstraram que as mulheres com maior ingestão de gordura total eram mais propensas a serem obesas ou apresentarem sobrepeso. Além disso, observou-se uma taxa significativamente menor de diagnóstico de endometriose entre mulheres com maior ingestão em longo prazo de ácidos graxos ômega-3 de cadeia longa. Por outro lado, o consumo de gordura trans-insaturada e, potencialmente, uma dieta com maior consumo de gordura animal foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento desta doença. Tais dados sugerem que tipos específicos de gordura alimentar estão associados à incidência de endometriose e, com isso, concluiu-se que a ingestão de gordura trans pode ser uns dos primeiros fatores de risco modificáveis identificados para endometriose.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, Yamamoto SM e equipe (2018) também buscaram determinar se a maior ingestão de carne vermelha, aves, peixes, frutos do mar e nutrientes concentrados em carnes vermelhas (ferro e ferro heme) estão associados ao risco de endometriose confirmada por laparoscopia. As participantes do *Nurses' Health Study II* foram acompanhadas de 1991 a 2013. A dieta foi avaliada por meio de QFA a cada 4 anos. Foram relatados 3.800 casos de endometriose confirmadas por laparoscopia, dentre 1.019.294 pessoas-ano de acompanhamento. As mulheres com maior consumo de carne vermelha eram mais propensas a terem

sobrepeso ou obesidade. O consumo de carne vermelha, tanto processada quanto não processada, foi associado a um risco aumentado de endometriose. Essa associação foi mais forte entre mulheres que nunca relataram infertilidade. Mulheres que consumiram mais de 2 porções de carne vermelha por dia tiveram um risco de 56% maior de endometriose comparadas com mulheres que consumiram <1 porção por semana. Não foram observadas associações com peixes, crustáceos ou ovos. Viu-se também que a ingestão de ferro heme foi associada a um risco significativamente aumentado de endometriose, o que explica por parte, mas não toda, a associação entre a ingestão de carne vermelha e endometriose.

3.3 OBESIDADE

A obesidade pode ser definida, segundo a Organização Mundial da Saúde, como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo, associado a um IMC $>$ ou $= 30 \text{ kg/m}^2$, podendo levar a um comprometimento da saúde. A causa fundamental da obesidade e do excesso de peso é o desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as calorias gastas. Globalmente, tem ocorrido um aumento da ingestão de alimentos densos em energia, que são ricos em gordura e açúcares e um aumento da inatividade física, devido à natureza da população em geral, cada vez mais sedentária. Essas mudanças nos padrões de alimentação e atividade física são resultado de mudanças ambientais e sociais associadas ao desenvolvimento e à falta de políticas de apoio em setores como saúde, agricultura, transporte, planejamento urbano, meio ambiente, processamento de alimentos, distribuição, marketing e educação (WHO, 2020).

De acordo com Farias, Sabóia e Lima (2017, p. 142), essa condição pode promover o desenvolvimento de diversas comorbidades que são, atualmente, as principais causas de mortalidade no Brasil. Ademais, o sujeito obeso tem alta probabilidade de desenvolver vários distúrbios psicossociais, tais como: depressão, transtorno de ansiedade e alteração de imagem corporal. Associando as consequências citadas ao excesso de gordura corporal, conclui-se que a obesidade, na sociedade contemporânea, é um grave problema de saúde pública.

O IMC elevado é um importante fator de risco para doenças não transmissíveis, como: doenças cardiovasculares (principalmente doenças cardíacas e acidente vascular cerebral), que foram a principal causa de morte em 2012; diabetes; distúrbios

musculoesqueléticos (especialmente osteoartrite - uma doença degenerativa altamente incapacitante das articulações) e alguns cânceres (incluindo endometrial, mama, ovário, próstata, fígado, vesícula biliar, rim e cólon). O risco para essas doenças não transmissíveis aumenta, com o aumento do IMC (*WHO*, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde, o termo Síndrome Metabólica descreve um conjunto de fatores de risco que, ao se manifestarem em um indivíduo, elevam as chances de desenvolver doenças cardiovasculares, derrames e diabetes. Essa síndrome tem como base a resistência à ação da insulina, que resulta do agrupamento de características genéticas, excesso de peso e a inatividade física. Segundo a *International Diabetes Federation* (IDF), o diabetes e pré-diabetes, a obesidade abdominal, colesterol alto e pressão alta, são os principais fatores que, quando associados, aumentam significativamente o risco de um ataque cardíaco (BRASIL, 2017; IDF, 2020).

A nível mundial, a questão da obesidade cresceu para proporções epidêmicas, com mais de 4 milhões de pessoas morrendo a cada ano, como resultado de sobrepeso ou obesidade, de acordo com a carga global de doenças da OMS. Atualmente, há mais pessoas obesas do que abaixo do peso em todas as regiões, exceto na África Subsaariana e na Ásia. Antes considerado um problema apenas em países de alta renda, o sobrepeso e a obesidade agora estão aumentando dramaticamente nos países de baixa e média renda, particularmente nas áreas urbanas. A obesidade em todo o mundo quase triplicou desde 1975, de acordo com os dados da Organização mundial da Saúde. Em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos (39% da população), com 18 anos ou mais, estavam com sobrepeso. Destes, mais de 650 milhões (13% da população) eram obesos (*WHO*, 2020).

No Brasil, atualmente, as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) constituem o problema de saúde de maior magnitude relevante e respondem por mais de 70% das causas de mortes (IBGE, 2013, p. 35). A frequência do excesso de peso em adultos, nas 27 cidades do país que participaram do inquérito telefônico que estima a frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas (VIGITEL, 2019, p. 36-42), foi de 55,4%, e a frequência de obesidade em adultos foi de 20,3%. Levando em consideração apenas as mulheres, a frequência de sobrepeso e obesidade aumentou com a idade e diminuiu de acordo com o nível de escolaridade (BRASIL, 2019).

3.3.1 Obesidade e inflamação

A inflamação é uma resposta fisiológica necessária para a homeostase do organismo, no entanto, o estado de inflamação crônica ou uma resposta inflamatória excessiva podem promover efeitos prejudiciais. No sobrepeso e na obesidade, existe uma inflamação crônica de baixo grau. A origem da inflamação durante a obesidade e os mecanismos moleculares posteriores que explicam sua ocorrência ainda não são totalmente compreendidos, mas as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel central em tal processo (RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ et al., 2013, p. 2).

Um dos primeiros mecanismos envolvidos no início da inflamação sistêmica de baixo grau é a inflamação do tecido adiposo branco visceral (LEÓN-PEDROZA et al., 2015, p. 545; ANDERSEN; MURPHY; FERNANDEZ, 2016, p. 67-70). Os autores explicitam que, como consequência do desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, os adipócitos tendem a acumular uma grande quantidade de ácidos graxos, levando a processos de hiperplasia e hipertrofia nessas células (aumento em número e tamanho, respectivamente). Em resposta às mudanças no espaçamento da porção do estroma vascular do tecido adiposo visceral, ocorre hipóxia de alguns adipócitos que se encontram distantes dos vasos sanguíneos e, conseqüentemente, necrose dessas células, proporcionando o início de um processo inflamatório, causado pela presença de células fagocíticas (principalmente macrófagos e secundariamente linfócitos T citotóxicos), com objetivo de remover esses adipócitos necrosados. Além disso, a grande quantidade de ácidos graxos armazenados nesses adipócitos é capaz de ocasionar processos oxidativos, através da oxidação desses lipídios dentro do adipócito (esse processo será descrito posteriormente). Essa explosão oxidativa proporciona um recrutamento de várias células imunes da periferia para o tecido adiposo, dando seguimento ao processo inflamatório. Esses processos celulares convergem em um ponto medular no início da inflamação sistêmica de baixo grau.

Os estudos de Esser, Schimidt, Adabimohazad, e suas equipes, realizados nos anos de 2014, 2015 e 2016, respectivamente, sugerem que em pessoas com obesidade há concentrações mais altas de citocinas inflamatórias do que em seres magros. A principal fonte de citocinas pró-inflamatórias é o tecido adiposo e são produzidas principalmente pelos macrófagos infiltrantes, embora os adipócitos também desempenhem um papel importante. O recrutamento de macrófagos está

relacionado com o grau de obesidade, quanto maior a hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos, maior a quantidade dessas células fagocíticas e, conseqüentemente, maior quantidade de citocinas pró-inflamatórias. As principais citocinas responsáveis pela inflamação crônica decorrente da obesidade são: fator de necrose tumoral (TNF- α), interleucina-6 (IL-6) e a IL-1 e a proteína C reativa (PCR) – que é um reagente de fase aguda. O processo de hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo está descrito na figura 2.

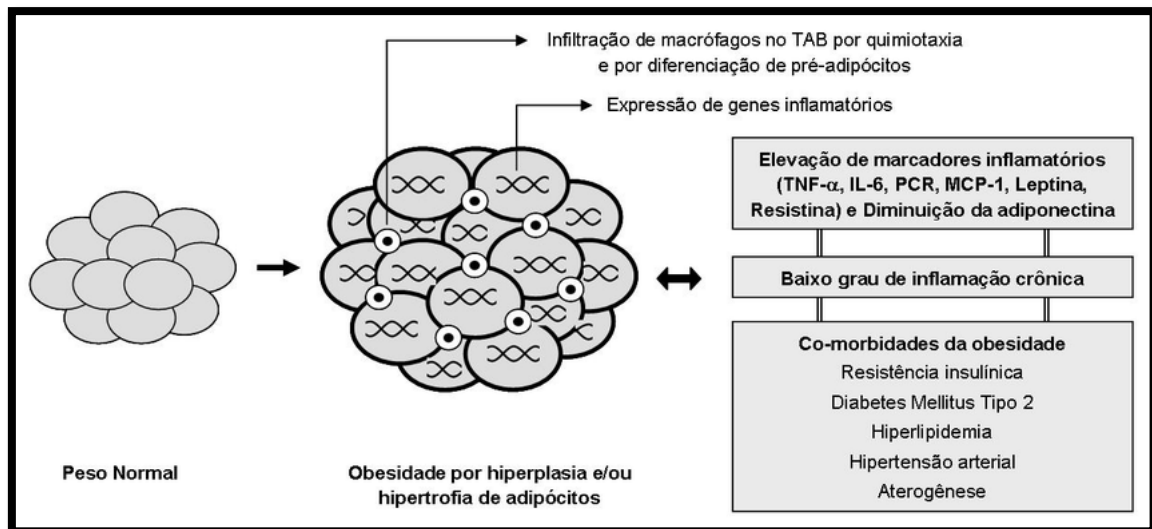


Figura 2. Inflamação do tecido adiposo branco.

Fonte: Google fotos, 2020.

Uma revisão realizada por Esser (2014) demonstrou que o tecido adiposo, fígado, músculo e pâncreas são locais de inflamação na presença de obesidade. O autor concluiu que a inflamação do tecido adiposo é considerada um evento crucial que leva à síndrome metabólica, DM2 e doenças cardiovasculares ateroscleróticas.

Heijden (2015), em um estudo experimental, junto com demais pesquisadores, elucidaram o início e a sequência de eventos inflamatórios no tecido adiposo e hepático na obesidade e determinou a contribuição desses processos inflamatórios individuais para o desenvolvimento geral da inflamação metabólica. Forneceram uma dieta hiperlipídica para um grupo de ratos (HFD) e uma dieta hipolipídica para o grupo controle de animais. Observou-se um rápido aumento de peso nos camundongos alimentados com HFD a partir de 12 semanas de administração da dieta. Foi possível visualizar o aumento do tamanho dos adipócitos e, além disso, estruturas semelhantes a coroas, representando o acúmulo de macrófagos em torno de adipócitos mortos.

Para confirmar a presença de inflamação do tecido adiposo, foi feita validação da expressão de vários genes inflamatórios, os quais foram significativamente elevados no tecido adiposo dos camundongos HFD em comparação ao controle. Os níveis plasmáticos de leptina também foram dosados, e os níveis desse hormônio apresentaram-se elevados nos camundongos HFD em comparação aos controles, atingindo a máxima, em torno de 24 semanas.

A partir de 24 semanas, notou-se a presença de esteatose hepática, que progrediu de acordo com as semanas, no grupo HFD. Além disso, verificou-se aumento significativo no número de focos inflamatórios hepáticos nos camundongos alimentados com HFD ao atingirem 40 semanas de tal alimentação.

Viu-se que a inflamação metabólica crônica é aparente nos depósitos do tecido adiposo em 24 semanas de HFD, enquanto a inflamação hepática ocorre a partir da quadragésima semana. Como o depósito de tecido adiposo é drenado diretamente para a circulação portal, isso pode apoiar a noção de inter-relação entre o tecido adiposo e o fígado. Concluiu-se, dessa forma, que a inflamação metabólica na obesidade é iniciada no tecido adiposo e, com o tempo, progride para o fígado.

3.3.2 Obesidade e estresse oxidativo

Pacientes obesos comumente possuem um desequilíbrio entre peso, gordura corporal e perfil lipídico, o que interfere na suscetibilidade do organismo a lesões oxidativas. França (2013, p. 201-202) sugere 3 (três) mecanismos através dos quais a obesidade pode induzir peroxidação lipídica. Primeiramente, a obesidade aumenta a necessidade metabólica do miocárdio, com conseqüente aumento do consumo de oxigênio. Portanto, a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) aumenta, resultado do aumento da respiração mitocondrial; o segundo mecanismo descrito consiste na lesão celular progressiva e cumulativa causada pela grande pressão resultante de aumento da massa corporal. Essa lesão causa a liberação de citocinas, como, por exemplo, o TNF-alfa, que dá origem a ERO; o terceiro mecanismo propõe que através de uma dieta hiperlipidêmica haja alterações no metabolismo do oxigênio, porque as moléculas de ácido graxo com duplas ligações são vulneráveis a reações oxidativas, acarretando peroxidação lipídica.

Uma revisão realizada por Manna e Jain (2015), também demonstrou alguns dos mecanismos bioquímicos através dos quais a obesidade pode induzir estresse

oxidativo sistêmico, como, por exemplo, através da hiperleptinemia, baixa defesa antioxidante, inflamação crônica e geração de espécies reativas de oxigênio pós-prandial. Os autores concluíram que o estresse oxidativo pode ser sugerido como um fator crítico que liga a obesidade às complicações associadas. O depósito de excesso de gordura no tecido adiposo branco inibe sua função endócrina normal, levando à expressão desregulada de fatores secretados, níveis elevados de lipídios plasmáticos, formação aumentada de intermediários reativos, função mitocondrial prejudicada, defesa antioxidante inadequada e desenvolvimento de estresse oxidativo. Eventos que têm sido associados à patogênese de uma variedade de doenças relacionadas à obesidade.

As espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs e ERNs), quando em estado de estresse oxidativo, se tornam fator relevante na patogenia de várias enfermidades, tais como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, asma, artrite e doenças reumáticas. Uma revisão bibliográfica realizada por Teles e equipe (2015), concluiu que o estresse oxidativo exerce papel determinante tanto na etiologia quanto nas complicações associadas à síndrome metabólica, processo descrito na figura 3, configurando-se como os principais fatores induzidos pelos efeitos prejudiciais do estresse oxidativo a resistência à insulina e a hipertensão arterial, alterações fisiológicas determinantes na síndrome metabólica.

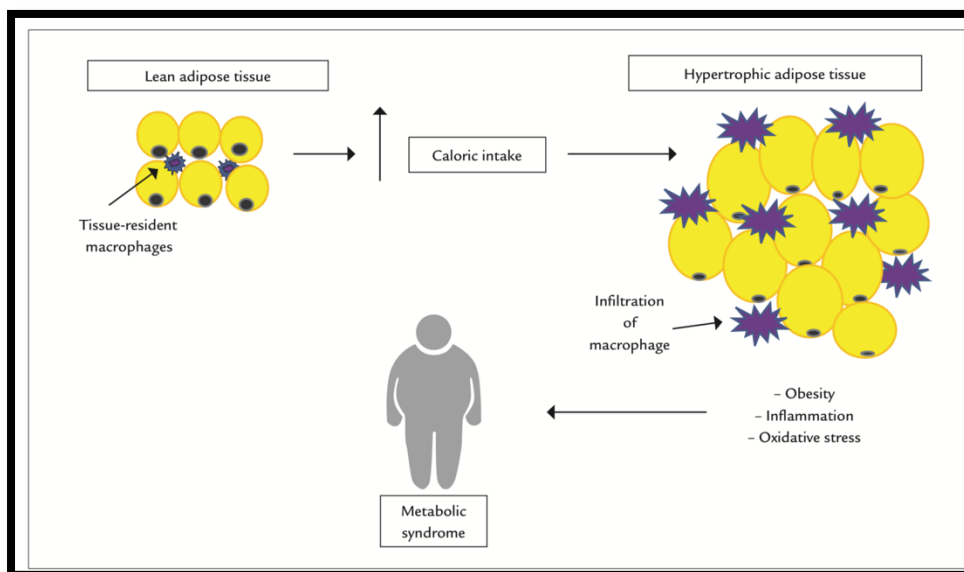


Figura 3. Obesidade como precursora de inflamação e estresse oxidativo, culminando em Síndrome Metabólica.

Fonte: Francisqueti et al, 2016.

Um estudo experimental realizado por Pereira, no ano de 2010, avaliou a contribuição de um estado pró-oxidativo e do aumento da adiposidade em características inflamatórias do tecido adiposo visceral em animais eutróficos ou com obesidade induzida por dieta. Nesse estudo, foi possível observar que os animais alimentados com dieta hiperlipídica desenvolveram adiposidade e estresse oxidativo aumentados no tecido adiposo, que por sua vez, apresentou secreção aumentado de marcadores pró-inflamatórios. Concluindo que o estresse oxidativo e a obesidade juntamente estão implicados no aumento do perfil inflamatório no tecido adiposo de obesos. Em outro estudo prático realizado por Lechuga-Sancho et al. (2018), cujo objetivo foi investigar a relação entre estresse oxidativo e inflamação com a resistência à insulina relacionada à obesidade em crianças, foram encontradas diferenças marcantes no estado oxidativo na urina e eritrócitos, e na resposta antioxidante entre as crianças obesas com resistência à insulina em comparação com as crianças controle saudáveis.

Antunes Neto e Paula (2011) analisaram 30 voluntários do sexo masculino (classificados em 3 grupos: sedentários com IMC normal n= 10; sedentários com IMC elevado n=10 e praticantes de atividade física com IMC normal n=10) a fim de investigar o potencial de estresse oxidativo nos sujeitos obesos e sedentários. Os valores referentes a marcadores antioxidantes (CAT e GST) se mostraram diminuídos no grupo de participantes sedentários e com IMC elevado, comparado aos outros grupos. Ao se tratar do marcador oxidante (TBARS), o grupo de participantes com IMC normal e praticante de atividade física apresentou valores aumentados em relação aos outros grupos. Concluiu-se que o sobrepeso e a obesidade interferem na função das enzimas antioxidantes e os valores diminuídos de marcadores oxidativos nesses grupos refletem o estado de sedentarismo em que os sujeitos se encontravam, uma vez que esses marcadores demonstram lesão celular e, conseqüentemente, intensidade do exercício físico. O estudo reforça a ideia de que perda de peso, juntamente com prática de atividade física regular, pode ser o tratamento mais adequado para portadores de sobrepeso e obesidade, atuando sobre o equilíbrio entre os agentes oxidantes e antioxidantes e proporcionar melhora na qualidade de vida.

Francisqueti (2016) também destaca o envolvimento da inflamação e, principalmente, do estresse oxidativo na patogênese da síndrome metabólica. Visto que a obesidade é um evento chave no desencadeamento de tal síndrome, são

necessárias estratégias de tratamento para atenuar esse estresse oxidativo, para evitar que o corpo desenvolva complicações que possam culminar no desenvolvimento de SM. Tanto a obesidade quanto a SM podem ser desenvolvidas a partir de desequilíbrio alimentar, resultado de um excesso de ingestão calórica, açúcares e gorduras associados a um padrão de vida sedentário. A melhora da ingestão alimentar associada à atividade física seriam fatores essenciais na redução do estresse oxidativo e comorbidades associadas.

3.4 OBESIDADE X ENDOMETRIOSE

O índice de massa corporal (IMC) é um índice simples de peso por altura, comumente usado para classificar sobrepeso e obesidade em adultos. Para adultos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) define sobrepeso e obesidade da seguinte maneira: excesso de peso é um IMC maior ou igual a 25; e a obesidade é um IMC maior ou igual a 30. O IMC fornece a medida populacional mais útil de sobrepeso e obesidade, no entanto, deve ser considerado um guia aproximado, pois pode não corresponder ao mesmo grau de gordura em indivíduos diferentes (WHO, 2020).

Como citado anteriormente, altura maior ou peso menor foram relatados como associados ao risco de endometriose. Essa relação inversa entre IMC e endometriose foi relatada após investigações usando o IMC desde a infância ou ao final da adolescência/ início da idade adulta. Em uma meta-análise realizada por Liu e Zhang (2017), que analisou 11 publicações, observou-se uma associação inversa significativa entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e a endometriose. Várias questões importantes precisam ser levadas em consideração nessa meta-análise: primeiramente, ao levar em conta apenas o IMC como parâmetro antropométrico, várias alterações genéticas e moleculares decorrentes da alteração da composição corporal não são esclarecidas. A classificação do IMC pode não oferecer informações suficientes para refletir a natureza da obesidade sendo necessário maior conhecimento das disfunções do tecido adiposo e suas interferências na endometriose. Além disso, nessa meta-análise, foi sugerido que a relação inversa entre obesidade e endometriose pode advir de problemas de diagnóstico, uma vez que mulheres obesas, com dor pélvica, podem ter menor probabilidade de serem submetidas a uma intervenção cirúrgica, o que pode diminuir a possibilidade de um diagnóstico laparoscópico de endometriose.

Um caso-controle foi realizado por Farland (2017), atrelado ao E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Éducation Nationale*). O estudo trata de um coorte prospectivo de 98.995 mulheres francesas nascidas entre 1925 e 1950. As mulheres foram inscritas após responderem um questionário auto-administrado sobre estilo de vida e histórico médico. Questionários de acompanhamento foram enviados a cada 2-3 anos. O tamanho corporal foi avaliado por meio de um questionário de figuras e a altura foi autorrelatada no início do estudo, em 1995, 2000 e 2002. Porque a cirurgia laparoscópica é o padrão-ouro para o diagnóstico de endometriose, o estudo restringiu as análises apenas aos casos que relataram endometriose diagnosticada ou tratada por laparoscopia ou cirurgia. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra final contou com um total de 2.684 casos de endometriose relatados entre as 61.208 mulheres incluídas. Nesta grande coorte francesa, explicitou-se que o tamanho do corpo ao longo da vida e a altura adulta estavam associados à endometriose. Mulheres com um grande tamanho corporal, seja quando crianças ou adultas, diminuíram as chances de diagnóstico de endometriose mais tarde na vida, enquanto mulheres com uma altura alta (> 165cm) aumentaram as chances da doença.

O maior estudo prospectivo projetado especificamente para abordar a relação entre o tamanho corporal e a endometriose foi realizado usando dados coletados de 116.430 enfermeiras, de setembro de 1989 a junho de 2011, como parte da coorte *Nurses' Health Study II*, e foi realizado por Shah DK et al. em 2013. Os casos estudados foram restritos à endometriose confirmada por laparoscopia. O peso aos 18 anos e a altura foram relatados no início do estudo, e o peso atual foi atualizado a cada 2 anos. As medidas da cintura e do quadril foram feitas, pela primeira vez, em 1993 e atualizadas em 2005. Um total de 5.504 casos incidentes de endometriose foram relatados. Esse estudo forneceu fortes evidências de que o IMC atual de uma mulher e o IMC aos 18 anos estão significativamente inversamente relacionados à taxa de endometriose confirmada por laparoscopia, embora a associação mais robusta tenha sido observada com o IMC aos 18 anos. Mulheres obesas inférteis com IMC atual de 35–39,9 kg / m² e ≥40 kg / m² demonstraram baixo risco de endometriose, em comparação com mulheres de IMC normal (18,5 - 22,4 kg / m²).

Dado o desenho prospectivo da coorte do NHSII, pode-se concluir, com base nesse estudo, que o impacto do IMC no risco de endometriose precede o diagnóstico da doença. Deve-se observar que a relação inversa entre endometriose e obesidade

pode ser oriunda do viés diagnóstico - os médicos podem ser menos propensos a recomendar intervenção cirúrgica para mulheres obesas com dor pélvica, reduzindo a probabilidade de que essas pacientes obtenham um diagnóstico laparoscópico de endometriose.

Usando dados coletados também do *Nurses' Health Study II*, um estudo de coorte prospectivo de enfermeiras americanas, Vitonis et al. (2010) buscou esclarecer a relação entre endometriose e IMC na adolescência e início da idade adulta. Em 1989, as mulheres lembraram de seu tamanho corporal às idades de 5, 10 e 20 anos, usando um desenho de figura de 9 níveis validado. Após aplicação de todos os critérios de inclusão e exclusão do estudo, foram relatados 1.817 casos incidentes de endometriose confirmada por laparoscopia sem infertilidade anterior. O tamanho corporal aos 5, 10 e 20 anos de idade foi inversamente associado à endometriose confirmada por laparoscopia. As associações aos 10 anos e aos 20 anos foram semelhantes.

Em uma avaliação retrospectiva que avaliou uma grande coorte de pacientes submetidas à cirurgia laparoscópica para investigação de dores menstruais e/ ou pélvicas (n = 509), que foram posteriormente diagnosticadas ou não com endometriose (pacientes com endometriose de acordo com os critérios da *American Fertility Society – AFS* ou da *American Society for Reproductive Medicine – ASRM* - n = 357), do *Royal Women's Hospital*, em Melbourne, na Austrália, cujo objetivo foi de confirmar a relação existente entre IMC e endometriose e determinar se as variações nesse IMC se correlacionavam com a gravidade da doença, identificou, como esperado, relação inversa entre o IMC e a presença de endometriose. O que difere essa pesquisa das outras comumente presentes na literatura é que a média do IMC do grupo de pacientes com endometriose foi limítrofe entre normal e pré-obeso (25,0 +- 0,3 kg/m²). Outro fator a ser levado em consideração é que das 357 mulheres que foram diagnosticadas com endometriose, 90 (25,2%) tinham diagnóstico de sobrepeso e 51 (14,3%) de obesidade, uma amostra relevante que deve ser considerada. O tamanho da amostra foi muito menor no grupo de baixo peso (n = 18) em comparação com as outras categorias de IMC, portanto o aumento da incidência de endometriose observado nessa categoria de classificação deve ser avaliado com cautela.

O achado mais relevante nesse estudo prospectivo foi que, após empregadas as pontuações da *AFS* e *ASRM* para dividir as mulheres de acordo com os estágios de endometriose em doença mínima-leve (estágio I + II) e doença moderada-grave

(estágio III + IV) e estratificar essa classificação de acordo com o IMC, notou-se que 55% das mulheres com baixo peso, normais e pré-obesas tinham endometriose em estágio I e II, enquanto apenas 30,9% das mulheres obesas tinham a doença nesse mesmo estágio. Mulheres obesas demonstraram escores de ASRM significativamente mais altos em relação às mulheres que eram pré-obesas ou tinham IMC normal. O estudo mostrou que, embora as mulheres obesas tenham uma frequência reduzida de endometriose, a doença nessas pacientes progride para formas mais graves quando se estabelecem. Portanto, o tamanho corporal medido pelo IMC parece estar associado à gravidade da endometriose. Sendo assim, a relação entre IMC e endometriose pode ser mais complicada do que uma simples relação inversa (HOLDSWORTH-CARSON et al., 2018). Outro estudo retrospectivo, conduzido por Raimondo e sua equipe, no ano de 2020, também identificou taxas aumentadas de ASRM estágio III e IV em obesas quando comparadas a mulheres não obesas.

Um estudo elaborado por Backonja em 2016, que objetivou revisar a literatura a respeito da relação entre adiposidade geral, distribuição de tecido adiposo e/ou tecido adiposo visceral e endometriose, evidenciou que a pesquisa sobre tais relações é limitada. Entre as publicações revisadas, a maioria incluiu apenas medidas de adiposidade geral (por exemplo, figuras de silhueta corporal e IMC). Poucas publicações descreveram estudos nos quais os pesquisadores mediram a distribuição do tecido adiposo (por exemplo, circunferências da cintura e do quadril). Portanto, os tipos de medida de adiposidade que os pesquisadores usaram foram limitados. Essa revisão apresentou algumas das limitações metodológicas encontradas nos estudos a respeito dos fatores de risco de endometriose, por exemplo: grande parte dos estudos utiliza amostras relativamente pequenas e inclusão apenas de mulheres que procuram atendimento em centros clínicos especializados, o que limita a capacidade de detectar as características da população em geral (incluindo a parcela que tem dificuldade de acesso à saúde). A maioria dos pesquisadores avaliou a adiposidade das participantes no momento do diagnóstico da endometriose, o que pode resultar em um quadro incompleto das características da adiposidade e do início e progressão da doença. Os pesquisadores obteriam informações valiosas sobre a história natural e os mecanismos biológicos da endometriose, avaliando a adiposidade desde a infância até os anos reprodutivos das mulheres. Os achados da revisão sugerem que pode haver uma associação entre endometriose e adiposidade geral ou distribuição do tecido adiposo. Porém, foram encontradas muitas lacunas na literatura.

Um estudo experimental realizado por Heard (2016) forneceu um sistema adequado para investigar os possíveis efeitos da dieta na progressão e no desenvolvimento de lesões endometrióticas. O estudo utilizou ratos alimentados com dieta controle ou uma dieta rica em gorduras (HFD), começando logo após o desmame e continuando até a quinta semana de vida, quando tiveram lesões endometrióticas induzidas por método previamente estabelecido. As lesões após o consumo de ambos os tipos de dieta foram analisadas, quanto à proliferação, apoptose, níveis de receptores de esteróides (PGR, ESR) e expressão do marcador de macrófago F4/80. Além disso, foram avaliadas medidas de inflamação selecionadas do estado redox em soros, fluidos peritoniais e lesões (TNF e receptor de TNF 1, E2, P4). Os resultados apontaram aumento significativo no número de lesões em camundongos alimentados com HFD, com alterações nos parâmetros proliferativos e apoptóticos, sugerindo que a alta ingestão de gordura na dieta pode constituir um fator de risco na progressão da endometriose. Em acréscimo, as lesões HFD apresentaram maior porcentagem de áreas de macrófagos F4/80, indicativas de presença de macrófagos maduros, do que as lesões de dieta controle. Macrófagos são células inflamatórias importantes, que podem comprometer a função normal do trato reprodutivo e desencadear patologias.

Além disso, em comparação com as lesões de dieta controle, aquelas alimentadas com HFD tinham níveis totais mais baixos de receptores de hormônio esteróide (isoforma específica de PGR), o que pode estar associado à resistência a P4 discutida anteriormente. De acordo com os marcadores do status redox, foi possível observar mudanças de expressão gênica nas vias de sinalização do estresse oxidativo em lesões ectópicas em função da dieta HFD, com aumento dos biomarcadores de estresse. Outro achado importante foi que a HFD provocou perturbações em enzimas essenciais para a síntese do antioxidante glutathiona. Notou-se, também, um aumento do nível de marcadores inflamatórios no peritônio dos camundongos alimentados com HFD (por exemplo, TNF) e algumas citocinas. Tais resultados indicam que o aumento do estresse oxidativo e das vias inflamatórias induzidas pela exposição a HFD podem, em conjunto, criar uma alça de *feed-forward* potente para manter um ambiente de pró-sobrevivência local (peritônio, lesão) e, sistemicamente, para promover a progressão da patologia.

Um caso clínico publicado por Jeagle (2017) descreveu a história da patologia atual de uma paciente na pós-menopausa, infértil, com achados relativos a uma malignidade ginecológica: uma massa ovariana direita, carcinomatose e uma faixa

endometrial espessada. A paciente possuía histórico médico de hipertensão, diabetes tipo 2, obesidade mórbida e hiperplasia dúctil atípica, para qual ela havia tomado 20mg de tamoxifeno por dia nos últimos 43 meses (fármaco cujo objetivo é redução do risco de câncer de mama, antagonista do receptor de estrogênio na mama, mas agonista do receptor de estrogênio no endométrio). Sob a alta suspeita de malignidade ginecológica avançada, a paciente foi submetida a uma laparoscopia diagnóstica, que demonstrou implantes endometriais em ambos os ovários, peritônio, bexiga, cólon retossigmóide e ureter direito. Foram realizadas diversas cirurgias a fim de eliminar os tumores. Esse caso exemplifica uma apresentação rara de endometriose clinicamente progressiva, possivelmente exacerbada por obesidade grave associada ao uso do tamoxifeno. O alto ambiente de estrogênio da via adiposa da obesidade, em combinação com a ação agonista do tamoxifeno, muito provavelmente contribuiu para os sintomas clinicamente progressivos resultantes da paciente.

Um estudo realizado por Melo e equipe (2010), demonstrou que a endometriose promove alterações no perfil lipídico plasmático de mulheres em idade reprodutiva sem uso de medicamentos. A amostra desse estudo transversal continha 120 mulheres, das quais 40 eram portadoras de endometriose, confirmada por laparoscopia e 80 pacientes controle, sem dor pélvica ou infertilidade. Níveis de LDL, não HDL, TG e CT estavam elevados em mulheres portadoras de endometriose em relação ao controle. A importância clínica desses dados é o envolvimento desse quadro na aterogênese. O LDL oxidado pode provocar dano endotelial que promove a migração de leucócitos e macrófagos. Tais células, que estão associadas à liberação de citocinas, favorecem a internalização de partículas de LDL oxidadas e a migração de partículas modificadas para a camada íntima da artéria, formando placas ateromatosas. Portanto, um nível elevado de LDL pode ser um fator que estimula a proliferação celular nos vasos arteriais que culmina no desenvolvimento da aterosclerose. De acordo com Klop; Elte; Cabezas (2013, p. 1221-1223), Jung; Choi (2014, p. 6185) e Zhang (2019, p. 224) esse quadro de dislipidemia também é frequente em pacientes obesas. Portanto, em conjunto com a endometriose, pode-se aumentar o risco de um desfecho cardiovascular.

A obesidade é um problema de saúde global em constante crescimento. As decisões para tratamento de mulheres com IMC elevado podem divergir do tratamento habitual para mulheres eutróficas, incluindo a consideração das comorbidades associadas. O IMC associado a outros parâmetros de avaliação da composição

corporal podem ser essenciais no manejo da endometriose. Além disso, dada a proximidade da gordura visceral com a cavidade peritoneal e as próprias lesões endometrióticas, a investigação do papel da adiposidade visceral e do formato do corpo em relação à endometriose também deve ser explorada.

4. CONCLUSÃO

O IMC é um parâmetro usado para avaliar a composição corporal total, entretanto, possui algumas limitações, por exemplo, o fato de não diferir a massa livre de gordura. É importante que seja usado em associação com outros parâmetros de avaliação, para que de fato, demonstre as características e complexidades da obesidade.

Visto que a obesidade é um fator de risco relevante para muitas doenças crônicas e inflamatórias, apesar da endometriose ser considerada uma condição crônica progressiva, poucos estudos se concentram na compreensão da relação entre ingestão alimentar específica, composição corporal e o risco de recorrência/progressão de endometriose. A ligação entre as dietas obesogênicas e o risco de endometriose permanece incerta, sendo necessários mais estudos para identificar essa relação e garantir que o ambiente sistêmico induzido pela obesidade (ou seja, presença de inflamação, estresse oxidativo e hiperestrogenemia) leva, de fato, à aceleração dessa progressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alderman III MHBA; Yoder NMD; Taylor HSMD. The Systemic Effects of Endometriosis. **Seminars in Reproductive Medicine**, v. 35, n. 3, p. 263-270, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30360364/>> Acesso em: 30/06/2020.

Andersen CJ; Murphy KE; Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. **American Society for Nutrition**, v. 7, p. 66-75, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/advances/article/7/1/66/4524061> Acesso em 10/09/2020> Acesso em: 10/09/2020,

Andrade AZ et al. Marcadores séricos de estresse oxidativo em mulheres inférteis com endometriose. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 32, n. 6, p. 279-285, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032010000600005&script=sci_abstract&lng=pt> Acesso em: 24/08/2020.

Antunes Neto & Paula et al. Índices de estresse oxidativo em sujeitos com diferentes níveis de composição corporal e aderência a prática de atividade física. **Brazilian Journal of Biomotricity**, v. 5, n. 2, p. 117-131, 2011. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/930/93018957007.pdf>> Acesso em: 21/09/2020.

Backonja URN; Germaine MMS; Diane RLFAAN. Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. **Nurs Res**, v. 65, n. 2, p. 151-166, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26938364/>> Acesso em: 22/09/2020.

Barbosa DAS; Oliveira MAM. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. **Saúde e Ciência em Ação**, v. 1, n. 01, p. 43-56, 2015. Disponível em: <<http://revistas.unifan.edu.br/index.php/RevistaICS/article/view/116/95>> Acesso em: 19/08/2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde: dicas em saúde. **Síndrome Metabólica**. Disponível em: <<http://bvsmis.saude.gov.br/dicas-em-saude/2610-sindrome-metabolica>> Acesso em: 10/09/2020.

_____. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. **Pesquisa Nacional de Saúde - PNS**. 4a. Ed. Brasília, DF, 2014. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv94074.pdf>> Acesso em: 09/04/2020.

_____. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análises em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico – VIGITEL**. 12a Ed. Brasília, DF, 2020. Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/download/Vigitel/>> Acesso em: 08/09/2020.

Carvalho LFP. **Avaliação dos marcadores de estresse oxidativo em pacientes com endometriose pélvica**. 2012. 138f. Tese (Doutorado em Medicina) – Programa de Obstetrícia e Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Chmurzynska A et al. The Effect of Habitual Fat Intake, IL6 Polymorphism, and Different Diet Strategies on Inflammation in Postmenopausal Women with Central Obesity. **Nutrients**, v. 11, n. 1557, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295854/>> Acesso em: 08/09/2020.

Dai Y et al. A review of the risk factors, genetics and treatment of endometriosis in Chinese women: a comparative update. **Reproductive Health**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12978-018-0506-7>> Acesso em: 08/09/2020.

Esser N, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. **Diabetes Res Clin Pract** (2014). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>> Acesso em: 10/09/2020.

FarInd LV et al. Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. **Human reproduction**, v. 32, n. 8, p. 1732-1742, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591798/>> Acesso em: 20/08/2020.

Farias LT; Sabóia RCB; Lima CHR. Obesidade e infertilidade: uma revisão sistemática da literatura. **R. Inted.**, v. 10, n. 3, p. 141-149, 2017. Disponível em: <<https://revistainterdisciplinar.uninovafapi.edu.br/index.php/revinter/article/view/1326>> Acesso em: 08/09/2020.

França BK et al. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **Jornal Português de Gatrenologia**, v. 20, n. 5, p. 199-206, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0872-81782013000500003&lng=pt&nrm=iso> Acesso em: 21/09/2020.

Francisqueti FV et al. The role of oxidative stress on the pathophysiology of metabolic syndrome. **Rev Assoc Med Bras**, v. 63, n. 1, p. 85-91, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302017000100085> Acesso em: 18/09/2020.

García-Gómez E et al. Regulation of Inflammation Pathways and Inflammasome by Sex Steroid Hormones in Endometriosis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, n. 935, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7000463/>> Acesso em: 15/04/2020.

GARTNER, L. P. Atlas colorido de Histologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. 565 p.

Gibson DA; Simitsidellis I; Collins F; Saunders PTK. Endometrial Intracrinology: Oestrogens, Androgens and Endometrial Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v.19, n.10, p. 3276-3294, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6214123/>> Acesso em: 30/03/2020.

Grandl G; Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. **Semin Immunopathol**, v. 40, p. 215-224, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29209827/>> Acesso em: 06/09/2020.

Hamilton et al. Estrogen Hormone Biology. **Curr Top Dev Biol**. v. 125, p.109-146, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6206851/pdf/nihms-990258.pdf>> Acesso em: 30/06/2020.

Heard ME 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**, doi: 10.1210/en.2016-1092, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175969/>> Acesso em: 13/08/2020.

Heijden RAVD et al. High-fat diet induced obesity primes inflammation in adipose tissue prior to liver in C57BL/6j mice. **AGING**, v. 7, n. 4, p. 256-267. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979814/>> Acesso em: 10/09/2020.

Holdsworth-Carson SJ et al. Obesity does not alter endometrial gene expression in women with endometriosis. **RBMO**, v. 00, n. 00, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32456970/>> Acesso em: 07/07/2020.

Holdsworth-Carson SJ et al. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. **Journal of endometriosis and Pelvic Pain Disorders**, 2018. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2284026518773939>> Acesso em: 30/06/2020.

International Diabetes Federation – IFD. **IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome**. Disponível em: <<https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>> Acesso em: 10/09/2020.

Jaegle WT et al. Polypoid endometriosis mimicking invasivo câncer in a obese, postmenopause tamoxifen user. **Gynecologic Oncology Reports**, v. 22, p. 105-107, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716939/>> Acesso em: 30/06/2020.

Jung UJ; Choi MS. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 6184-6223, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013623/>> Acesso em: 19/10/2020.

Jurkiewicz-Przondziona J et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 2, p. 96-102, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28326519/>> Acesso em: 08/09/2020.

Klop B; Elte F. JW; Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, v. 5, p. 1218-1240, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705344/> Acesso em: 20/10/2020.

Lechuga-Sancho AM et al. Obesity induced alterations in redox homeostasis and oxidative stress are present from an early age. **PLoS ONE**, v. 13, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5784965/>> Acesso em: 17/09/2020.

León-Pedroza JI et al. Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. **Cirugía y Cirujanos**, v. 83, n. 6, p. 543-551, 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009741115001188>> Acesso em: 10/09/2020.

Liu Y; Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. **Impact Journals – Oncotarget**, v. 8, n. 29, p. 46928-46936, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28159926/>> Acesso em: 30/06/2020.

Malutan AM et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. **Central European Journal of Immunology**, v. 40, n. 1, p. 96-102, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26155190/>> Acesso em: 26/08/2020.

Manna P; Jain SK. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. **Department of Pediatrics, LSU Health Sciences Center**, v. 13, n. 10, p. 423-444, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4808277/>> Acesso em: 17/09/2020.

Marquardt RM et al. Progesterone and Estrogen Signaling in the Endometrium: What Goes Wrong in Endometriosis? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3822, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695957/pdf/ijms-20-03822.pdf>> Acesso em: 15/04/2020.

Melo AS et al. Unfavorable lipid profile in women with endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 93, n. 7, p. 2433-2436, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19969295/>> Acesso em: 22/09/2020.

Missmer SA et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. **Human Reproduction**, v. 25, n. 6, p. 1528-1535, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2873173/>> Acesso em: 13/08/2020.

Mu et al. Association between Endometriosis and Hypercholesterolemia or Hypertension. **Hypertension**, v. 70, n. 1, p. 59-65, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28559401/>> Acesso em: 20/08/2020.

_____. A prospectiva Study of Inflammatory Markers and risk of Endometriosis. **American Journal of Epidemiology**, v. 187, n. 3, p. 515-522, 2018. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992341/>> Acesso em: 20/08/2020.

Pereira SS. **Associação de estresse oxidativo e obesidade induzida por dieta na secreção de adipocinas**. 2010. 77f. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) – Programa de Pós-graduação em Ciência das Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/MAFB-8EBKWK>> Acesso em: 21/09/2020.

Pierre Collinet, Xavier Fritel, Christine Revel-Delhom, Marcos Ballester, Pierre-Adrien Bolze, et al. Management of endometriosis CNGOF/HAS clinical practice guidelines. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction, Elsevier**, 2018, pp.265-274. 10.1016/j.jogoh.2018.06.003. inserm- 01823259. Disponível em: <<https://www.hal.inserm.fr/inserm-01823259/document>> Acesso em: 17/06/2020.

Rahmioglu N et al. Genome-wide enrichment analysis between endometriosis and obesity-related traits reveals novel susceptibility loci. **Human Molecular Genetics**, v. 24, n. 4, p. 1185-1199, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25296917/>> Acesso em: 30/06/2020.

Raimondo D et al. Feasibility and safety of laparoscopic approach in obese patients with endometriosis: a multivariable regression analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00404-020-05629-9>> Acesso em 30/06/2020.

Razieh Adabimohazab MD et al. Does inflammation mediate the association between obesity and insulin resistance? **Department of Health & Human Services USA**, v. 3, n. 3, p. 994-1003, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4884488/>> Acesso em: 08/09/2020.

Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertil Steril**, v. 67, n. 5, p. 817-821, 1997. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9130884/>> Acesso em: 19/08/2020.

Rodríguez-Hernández et al. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. **International Journal of Endocrinology**.

<http://dx.doi.org/10.1155/2013/678159>, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3652163/>> Acesso em: 09/09/2020.

Schimidt FM et al. Inflammatory Cytokines in General and Central Obesity and Modulating Effects of Physical Activity. **PLOS ONE**. DOI:10.1371/journal.pone.0121971, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4363366/>> Acesso em: 08/09/2020.

Shafir AL et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.00>> Acesso em: 08/09/2020.

Shah DK et al. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. **Human reproduction**, v. 28, n. 7, p. 1783-1792, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674552/>> Acesso em: 08/09/2020.

SHERWOOD L. Fisiologia humana: Das células aos sistemas. 7ª ed. São paulo: Cengage Learnig, 2011. 817 p.

Teles YCF et al. O papel do estresse oxidativo na síndrome metabólica. **J Health Sci Inst**, v. 33, n. 1, p. 89-93, 2015. Disponível em: <https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2015/01_jan-mar/V33_n1_2015_p89a93.pdf> Acesso em: 21/09/2020.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Princípios de Anatomia e Fisiologia. 14ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. 1175 p.

Valezi AC et al. Roux-en-Y gastric bypass and inflammatory activity of the adipose tissue. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 38, n. 3, p. 161-166, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0100-69912011000300004&lng=es&nrm=iso> Acesso em: 15/04/2020.

Vercellini, P.; Vigano, P.; Somigliana, E.; Fedele, L. Endometriosis: Pathogenesis and treatment. **Nat. Rev. Endocrinol**, v. 10, p. 261–275, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366116/>> Acesso em: 19/08/2020.

Vitonis AF et al. A prospective study of body size during childhood and early adulthood on the incidence of endometriosis. **Human reproduction**, v. 25, n. 5, p. 1325-1334, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20172865/>> Acesso em: 08/09/2020.

World Health Organization – WHO. **Obesity and overweight. 2020**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Acesso em: 05/05/2020.

Wu MH et al. Leptin on Peritoneal Macrophages of Patients with Endometriosis. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 63, p. 214-221, 2010. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047585/>> Acesso em: 02/09/2020

Yamamoto SM et al. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. **Am J Obstet Gynecol** (2018), doi:10.1016/j.ajog.2018.05.034. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870739/>> Acesso em: 20/08/2020.

Zhang T et al. Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. **Lipids in Health and Disease**, v. 18, p. 223-234, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6913018/pdf/12944_2019_Article_1170.pdf> Acesso em: 19/10/2020.