Associação entre o uso de contraceptivos hormonais e o lipedema: estudo transversal com 637 mulheres brasileiras

Amato AC, Amato JL, Benitti D

Cureus, 2025;17(12):e99189

Tradução para o português do artigo publicado em inglês, feita com auxílio de inteligência artificial. Não é a versão oficial: em caso de divergência, vale o texto publicado pela revista.

Para citar, use a referência da versão publicada:

Amato AC, Amato JL, Benitti D. Association Between Hormonal Contraceptive Use and Lipedema: A Cross-Sectional Study With 637 Brazilian Women. Cureus. 2025;17(12):e99189. doi:10.7759/cureus.99189

Versão publicada: https://doi.org/10.7759/cureus.99189

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/association-between-hormonal-contraceptive-use-and-lipedema-a-cross-sectional-study-with-637-brazilian-women/pt/

Publicado originalmente sob a licença CC BY 4.0. Esta tradução é distribuída sob a mesma licença; alteração feita: tradução do inglês para o português.

Resumo

Contexto: O lipedema é um distúrbio crônico e progressivo do tecido adiposo que acomete predominantemente mulheres e se caracteriza por acúmulo desproporcional de gordura, dor e edema. As flutuações hormonais são frequentemente relatadas como desencadeadoras ou moduladoras dos sintomas, mas o impacto dos hormônios exógenos, em especial dos contraceptivos hormonais, permanece mal definido.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo investigar a associação entre o uso de contraceptivos hormonais e a presença, a gravidade e a piora autorrelatada dos sintomas de lipedema em mulheres brasileiras.

Métodos: Este estudo observacional e transversal foi realizado no Amato - Instituto de Medicina Avançada por meio de um questionário on-line estruturado, aplicado entre agosto e novembro de 2025. Foram incluídas mulheres com 18 anos ou mais, residentes no Brasil, com lipedema suspeito ou confirmado, que deram consentimento eletrônico e completaram as seções principais sobre sintomas de lipedema, história hormonal e uso de contraceptivos. Foram excluídos questionários com menos de 50% dos itens principais respondidos, entradas duplicadas e valores biologicamente implausíveis. Foram calculados escores de sintomas (0-8) e de qualidade de vida (0-15). As mudanças autorrelatadas nos sintomas após o início dos contraceptivos hormonais foram analisadas como variável de quatro níveis e como variável binária de piora. O texto livre sobre efeitos colaterais e momento de início foi categorizado com processamento de linguagem natural. As análises estatísticas incluíram testes do qui-quadrado, correlações de Spearman e regressões logística e linear.

Resultados: Foram incluídas 637 mulheres (idade média de 41,8±8,7 anos; índice de massa corporal (IMC) médio de 28,9±6,4 kg/m²); 77,1% tinham diagnóstico confirmado de lipedema e 92,3% eram usuárias atuais ou prévias de contraceptivos hormonais. Entre as usuárias, 58,8% relataram piora dos

sintomas após o início dos contraceptivos (34,5% intensa; 24,3% leve), 40,3% não relataram mudança e 0,9% relataram melhora (p<0,001). A análise do texto livre mostrou que 15,1% relataram início dos sintomas de lipedema temporalmente coincidente com o início do contraceptivo. Na análise multivariável, um escore de sintomas basal mais alto foi o preditor independente mais forte de piora, enquanto a duração do uso de contraceptivos não se associou ao risco. A intensidade da dor e o IMC foram os principais preditores independentes do impacto na qualidade de vida.

Conclusões: Nesta grande amostra de mulheres brasileiras com lipedema suspeito ou confirmado, o uso de contraceptivos hormonais associou-se frequentemente à piora autorrelatada dos sintomas, e uma minoria substancial relatou início dos sintomas por volta do início do contraceptivo. Mulheres com maior carga de sintomas basal pareceram particularmente vulneráveis. Esses achados apoiam o aconselhamento contraceptivo individualizado para mulheres com lipedema e destacam a necessidade de estudos prospectivos com medidas objetivas para esclarecer causalidade e mecanismos.

Categorias: Obstetrícia/Ginecologia, Cirurgia Cardíaca/Torácica/Vascular, Endocrinologia/Diabetes/Metabolismo

Palavras-chave: estudo transversal, contraceptivos hormonais, hormônios, lipedema, qualidade de vida

Introdução

O lipedema é um distúrbio crônico e progressivo do tecido adiposo subcutâneo que ocorre quase exclusivamente em mulheres e se caracteriza por acúmulo simétrico e doloroso de gordura nos membros, acompanhado de edema, aumento da sensibilidade e resistência à perda de peso [1,2]. Com prevalência estimada de 12,3% entre as mulheres, o lipedema impõe carga substancial à qualidade de vida e à capacidade funcional das pessoas acometidas [3].

A etiologia do lipedema permanece incompletamente elucidada. As evidências sugerem um componente genético e um papel modulador dos hormônios sexuais femininos, uma vez que a doença frequentemente se manifesta ou piora em períodos de flutuação hormonal (puberdade, gravidez, menopausa). Em particular, os contraceptivos hormonais têm sido associados, de forma anedótica, à piora dos sintomas, embora as evidências científicas robustas sejam escassas [4,5].

A plausibilidade biológica dessa associação reside em múltiplos mecanismos. Os componentes estrogênicos dos contraceptivos hormonais podem amplificar a ativação de mastócitos, alterar a permeabilidade vascular, comprometer a função linfática e influenciar a proliferação de adipócitos. Além disso, efeitos colaterais comuns, como ganho de peso e retenção de líquidos, podem exacerbar as manifestações clínicas [6,7].

No Brasil, onde o uso de contraceptivos hormonais é prevalente e o lipedema permanece subdiagnosticado, compreender essa relação tem extrema relevância clínica e de saúde pública [8]. Este estudo transversal teve como objetivo investigar a associação entre o uso de contraceptivos hormonais e a presença, a gravidade e a progressão do lipedema em uma amostra de 637 mulheres brasileiras, utilizando uma abordagem metodológica inovadora, com processamento de linguagem natural por meio de grandes modelos de linguagem para o enriquecimento dos dados qualitativos. Buscamos quantificar essa associação, identificar preditores de piora, explorar mecanismos intermediários e avaliar o impacto na qualidade de vida, fornecendo evidências para um aconselhamento contraceptivo mais seguro nessa população vulnerável.

Materiais e Métodos

Este estudo observacional transversal baseou-se em um questionário on-line autoaplicado e foi realizado no Amato - Instituto de Medicina Avançada entre agosto e novembro de 2025. A população-alvo compreendeu mulheres com 18 anos ou mais, residentes no Brasil, com lipedema suspeito ou confirmado, que consentiram eletronicamente em participar. Eram elegíveis as participantes que relatassem diagnóstico médico prévio de lipedema ou sintomas compatíveis segundo um questionário de triagem e que completassem pelo menos as seções principais da pesquisa sobre sintomas de lipedema, história hormonal e reprodutiva e uso de contraceptivos hormonais. Foram excluídos das análises os questionários incompletos, com menos de 50% das questões principais respondidas, as entradas duplicadas identificadas por endereço IP e registro de data e hora, e os registros com valores claramente inválidos ou internamente inconsistentes, por exemplo, idades, alturas ou pesos impossíveis para adultos, ou combinações como idade da menarca maior que a idade atual ou durações negativas de uso de contraceptivos. O recrutamento das participantes foi feito pela divulgação do link da pesquisa em redes sociais, incluindo Instagram, Facebook e WhatsApp, em grupos de apoio a mulheres com lipedema, em clínicas e consultórios especializados e em associações de pacientes. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a amostra analítica final foi de 637 participantes.

Foi utilizado um questionário estruturado, desenvolvido especificamente para este estudo, composto por oito seções. A Seção A coletou dados demográficos, incluindo idade, peso, altura e localização geográfica, e apresentou o termo de consentimento livre e esclarecido. A Seção B incluiu nove perguntas de triagem para lipedema, que investigavam dor nas pernas, inchaço progressivo ao longo do dia, piora dos sintomas com o calor, sensibilidade ao toque, facilidade para formar hematomas, distribuição desproporcional de gordura, resistência do tamanho das pernas à dieta e ao exercício, história familiar sugestiva de lipedema e o momento de início dos sintomas. A Seção C avaliou o diagnóstico e as características clínicas do lipedema e incluiu itens sobre confirmação médica do diagnóstico, data do diagnóstico, especialidade do médico responsável, estágio do lipedema de 1 a 4, tipo de lipedema de I a IV e comorbidades associadas. A Seção D coletou informações sobre a história hormonal e reprodutiva, incluindo idade da menarca, regularidade do ciclo menstrual, número de gestações e abortos, estado menopausal, uso de terapia de reposição hormonal e alterações tireoidianas autorrelatadas.

A Seção E, foco principal deste estudo, consistiu em 14 perguntas sobre o uso de contraceptivos. A exposição a contraceptivos hormonais foi classificada em três categorias mutuamente exclusivas: usuária atual, definida como em uso de qualquer contraceptivo hormonal no momento da pesquisa; usuária prévia, definida como tendo usado contraceptivos hormonais no passado, mas tendo-os interrompido completamente; e nunca usuária. Esses itens avaliaram a situação de uso atual, o tipo de método contraceptivo, como pílula, dispositivo intrauterino (DIU), implante, anel vaginal ou injeção, o nome comercial do produto, a duração atual e total do uso, a idade de início do uso, o padrão de uso classificado como contínuo ou interrompido, os motivos da interrupção, os efeitos colaterais percebidos, a percepção de piora do lipedema após o início dos contraceptivos, as mudanças específicas nos sintomas, o ganho de peso associado e os métodos contraceptivos alternativos utilizados. Os motivos da interrupção foram perguntados apenas às usuárias prévias. A Seção F avaliou o impacto do lipedema na qualidade de vida por meio de perguntas sobre limitações de mobilidade, dificuldades nas atividades diárias, impacto no trabalho, impacto social e emocional, uma escala visual analógica de dor de 0 a 10, qualidade do sono, autoestima avaliada em escala Likert de quatro pontos com as opções excelente, boa, regular e baixa, e percepção de apoio familiar. A Seção G investigou os tratamentos atuais, como drenagem linfática, meias de compressão, fisioterapia, acompanhamento nutricional e psicológico e cirurgia do lipedema, bem como a satisfação com esses tratamentos. Por fim, a Seção H permitia observações adicionais em um campo de texto livre e perguntava se as participantes tinham interesse em receber os re-

sultados do estudo. A estrutura completa do questionário, traduzida para o inglês, é apresentada nos Apêndices.

A variável de desfecho primário foi a piora autorrelatada do lipedema associada ao uso de contracepti - vos hormonais. Ela foi registrada em uma escala de quatro categorias, com as opções de resposta não notei diferença, sim, levemente, sim, piora intensa, e melhorou. Para as análises principais, derivamos também um desfecho binário que contrastava qualquer grau de piora, combinando as categorias sim, levemente e sim, piora intensa, com ausência de piora ou melhora, combinando não notei diferença e melhorou. Os desfechos secundários incluíram um escore de sintomas de lipedema, um escore de im - pacto na qualidade de vida, a escala de dor e a autoestima. O escore de sintomas variava de 0 a 8 e era calculado como a soma das respostas afirmativas às oito perguntas de triagem da Seção B que avaliavam dor, inchaço, piora com o calor, sensibilidade ao toque, facilidade para formar hematomas, acúmulo desproporcional de gordura, resistência do tamanho das pernas à dieta e ao exercício, e história famili - ar. Valores mais altos indicavam maior carga de sintomas. O escore de impacto na qualidade de vida variava de 0 a 15 e era calculado como soma ponderada de cinco itens da Seção F que avaliavam limi - tações de mobilidade, dificuldades nas atividades diárias, impacto no trabalho, impacto social e impacto emocional, com escores mais altos refletindo maior comprometimento funcional. A intensidade da dor foi avaliada em uma escala numérica de 0, que significa ausência de dor, a 10, que significa dor máxima. A autoestima foi avaliada por um único item do tipo Likert, conforme descrito acima.

As principais variáveis explicativas relacionadas aos contraceptivos hormonais incluíram uso atual, prévio ou nunca, o tipo de contraceptivo usado, a duração do uso expressa em anos e a idade de início do uso. As covariáveis incluíram idade em anos, índice de massa corporal (IMC) em quilogramas por metro quadrado, idade da menarca, tempo desde a menarca, número de comorbidades autorrelatadas, estágio e tipo do lipedema e tratamentos atuais para o lipedema.

Os dados brutos passaram por processamento em várias etapas. Inicialmente, foram feitas a limpeza e a validação, incluindo a remoção de duplicatas com base no endereço IP e no registro de data e hora, e verificações de consistência entre variáveis. Os questionários com grande quantidade de dados faltantes nas seções principais, definidos como menos de 50% das questões principais respondidas, já haviam sido excluídos na etapa de elegibilidade, como descrito acima. Nos registros restantes, os valores fal - tantes foram tratados de forma conservadora. As variáveis derivadas, como o escore de sintomas de li - pedema, as categorias correspondentes de gravidade dos sintomas (leve, moderada, grave, muito grave) e o escore de impacto na qualidade de vida, foram calculadas apenas quando todos os itens necessários para cada escore estavam disponíveis e, caso contrário, foram registradas como faltantes. Não foi feita imputação de dados, e todas as análises descritivas e modelos de regressão usaram uma abordagem de casos disponíveis, de modo que cada análise incluiu todas as participantes com dados válidos para as variáveis envolvidas.

Após essas etapas, foram calculadas as variáveis derivadas para uso nas análises. O IMC foi calculado como o peso dividido pela altura ao quadrado e categorizado segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde [9]. A idade foi agrupada em categorias de cinco anos para fins descritivos. O escore de sintomas de lipedema e o escore de impacto na qualidade de vida foram calculados como descrito anteriormente. A duração do uso de contraceptivos hormonais foi originalmente coletada como campo de texto livre na Seção E. Durante o processamento dos dados, essas respostas foram interpretadas e convertidas em uma variável numérica que expressava a duração total do uso em anos, depois usada como preditor contínuo nas análises descritivas e multivariáveis.

Para enriquecer as informações qualitativas, foi feito o enriquecimento dos dados com processamento de linguagem natural, por meio de um modelo de linguagem local executado no LM Studio (Element

Labs, Inc., Austin, Texas, Estados Unidos), com o modelo openai/gpt-oss-20b. Os campos de texto livre foram processados para a categorização automática dos efeitos colaterais em oito classes predefinidas. Ganho de peso referia-se a qualquer aumento autorrelatado do peso corporal atribuído ao uso do contraceptivo. Alterações de humor abrangiam sintomas afetivos como irritabilidade, labilidade emocional, ansiedade ou humor deprimido. Cefaleia incluía relatos de cefaleia ou enxaqueca temporalmente associados aos contraceptivos. Náusea abrangia náusea, vômitos ou outro desconforto gastrointestinal alto. Redução da libido referia-se a diminuição do desejo sexual ou disfunção sexual. Inchaço abrangia relatos de edema ou aumento do inchaço das pernas ou do corpo. Sangramento referia-se a sangramento uterino anormal, incluindo *spotting*, sangramento de escape ou mudanças no padrão do fluxo menstrual. Os efeitos colaterais que não se encaixavam claramente nessas categorias, como acne ou sensibilidade mamária, foram agrupados em uma categoria residual "outros". A mesma abordagem foi usada para extrair e classificar os tratamentos em categorias como dieta, exercício, meias de compressão, drenagem linfática, medicamentos, cirurgia e fisioterapia. O processamento incluiu também a identificação e a padronização das comorbidades associadas e a classificação temporal do início dos sintomas em categorias como puberdade, gravidez, menopausa e uso de contraceptivo. Uma amostra aleatória de aproximadamente 10% das respostas categorizadas automaticamente foi revisada manualmente por um clínico para garantir consistência e acurácia, e os *prompts* foram refinados iterativamente quando necessário.

As análises estatísticas foram feitas em Python versão 3.11 (Python Software Foundation, Wilmington, Delaware, Estados Unidos) com os pacotes pandas, numpy, scipy, statsmodels e scikit learn. Nas análises descritivas, as variáveis contínuas foram resumidas como média e desvio-padrão e como mediana e intervalo interquartil, e as variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas. A normalidade das distribuições foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Nas análises inferenciais, foram usados testes do qui-quadrado para associações entre variáveis categóricas, testes t de Student ou de Mann-Whitney U para comparações entre dois grupos, e análise de variância ou testes de Kruskal-Wallis para comparar três ou mais grupos, conforme apropriado. Foram calculados coeficientes de correlação de Spearman para avaliar associações entre variáveis contínuas. Na análise multivariável, foi ajustado um modelo de regressão logística para identificar fatores associados a qualquer piora devida aos contraceptivos. A variável dependente desse modelo foi o desfecho binário de piora, e as variáveis independentes incluíram idade, IMC, idade da menarca, duração do uso de contraceptivos, escore de sintomas e número de comorbidades. Os resultados foram apresentados como razões de chances com intervalos de confiança de 95%. Além disso, foi ajustado um modelo de regressão linear múltipla para identificar fatores associados ao escore de impacto na qualidade de vida. Nesse modelo, a variável dependente foi o escore de impacto na qualidade de vida, e as variáveis independentes incluíram idade, IMC, escore de sintomas, escala de dor, grau de piora com os contraceptivos e número de comorbidades. Os resultados foram apresentados como coeficientes beta padronizados. Adotou-se nível de significância de 5%, com testes bicaudais, em todas as análises, e os valores de p foram ajustados para comparações múltiplas pelo método de Bonferroni quando apropriado. Todas as análises usaram uma abordagem de casos disponíveis, de modo que cada modelo incluiu todas as participantes com dados válidos para as variáveis pertinentes.

O estudo foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e com a regulamentação brasileira, incluindo as resoluções 466/2012 e 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as participantes deram consentimento informado eletrônico após ler o termo de consentimento livre e esclarecido apresentado no início do questionário. Os dados foram anonimizados e armazenados com segurança, com criptografia AES 256. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional do Amato - Instituto de Medicina Avançada (número de aprovação:

90936425.0.0000.0081). O conjunto de dados anonimizado e o código usado para reproduzir as análises estão disponíveis com os autores mediante solicitação razoável, em conformidade com as diretrizes brasileiras de proteção de dados.

Resultados

Participaram deste estudo 637 mulheres, o que representa a maior amostra brasileira já investigada sobre lipedema. As características demográficas e clínicas revelaram idade média de 41,8±8,7 anos (variação: 19-68 anos) e IMC médio de 28,9±6,4 kg/m², e a maioria das participantes (77,1%; n=491) tinha diagnóstico de lipedema confirmado por um profissional de saúde. A distribuição geográfica mostrou predomínio de participantes da Região Sudeste (64,8%), seguida da Região Sul (16,6%), o que reflete tanto a concentração regional de centros especializados no atendimento do lipedema quanto a distribuição demográfica da população brasileira. As características demográficas e clínicas detalhadas da amostra são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas das participantes do estudo (n=637)

Variável	Valor
Idade (anos)	
Média±DP	41,8±8,7
Mediana (IIQ)	42,0 (35,0-47,0)
Mín-máx	18-73
IMC (kg/m²)	
Média±DP	28,9±6,4
Mediana (IIQ)	27,7 (24,8-32,0)

Dados apresentados como média±DP, mediana (IIQ) e amplitude (mín-máx) para as variáveis contínuas e como n (%) para as variáveis categóricas. DP: desvio-padrão; IIQ: intervalo interquartil; IMC: índice de massa corporal.

Quanto às características clínicas do lipedema, a distribuição pelos estágios da doença revelou que o estágio 2 foi o mais prevalente (32,2%; n=205), seguido do estágio 1 (17,7%; n=113) e do estágio 3 (16,6%; n=106), com o estágio 4 representando 3,3% (n=21); 12,4% (n=79) responderam "Não sei". O tipo de lipedema mais comum foi o tipo III, que acomete quadris, coxas e panturrilhas (58,1%; n=285), seguido do tipo II, que envolve quadris e coxas (32,9%; n=161). Uma proporção substancial das participantes relatou comorbidades, sendo o hipotireoidismo a mais frequente (28,1%; n=179), seguido de ansiedade/depressão (22,6%; n=144) e hipertensão (18,5%; n=118). A carga de condições associadas foi considerável, com mediana de duas comorbidades por participante. As características clínicas do lipedema em nossa amostra estão detalhadas na Tabela 2.

Tabela 2. Características clínicas e gravidade da doença no lipedema (n=637)

Característica	n (%)
Diagnóstico confirmado	
Sim	491 (77,1%)
Suspeito	131 (20,6%)
Não	15 (2,4%)
Estágio do lipedema	
Estágio 2	205 (32,2%)

Característica	n (%)
Estágio 1	113 (17,7%)
Estágio 3	106 (16,6%)
Não sei	79 (12,4%)
Estágio 4	21 (3,3%)
Escore de sintomas (0-8)	
Média±DP	6,07±1,54

Dados apresentados como n (%) para as variáveis categóricas e média±DP para as variáveis contínuas. Os percentuais podem não somar 100% devido a dados faltantes ou arredondamento. DP: desvio-padrão.

O padrão de uso de contraceptivos hormonais na população do estudo mostrou que 588 participantes (92,3%) tinham experiência atual ou prévia com contracepção hormonal. Entre as que tinham experiência com contraceptivos, o tipo mais relatado foi a pílula oral (59,7%; n=380), seguida do DIU hormonal (13,7%; n=87), pílula oral + DIU hormonal (5,5%; n=35), injeção (2,7%; n=17) e implante (2,2%; n=14); as participantes podiam relatar mais de um tipo de contraceptivo ao longo do tempo. A mediana da duração do uso foi de 7 anos (IIQ: 3-15 anos), com média de 10,3±9,1 anos, o que indica exposição substancial e prolongada a hormônios exógenos nessa população. A idade de início do uso de contraceptivos foi, em média, de 20,7±5,6 anos, tipicamente coincidente com o período de maturidade reprodutiva. Entre as usuárias atuais, predominou o padrão de uso contínuo (67,4%), e 32,6% relataram uso interrompido, com períodos de descontinuação. O padrão completo de uso de contraceptivos hormonais é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Padrão e tipo de uso de contraceptivos hormonais entre as participantes do estudo (n=637)

Variável	n (%)
Situação de uso	
Usuária prévia	382 (60%)
Usuária atual	230 (36,1%)
Nunca usou	25 (3,9%)
Tipo de contraceptivo*†	
Pílula oral	380 (59,7%)
DIU hormonal	87 (13,7%)
Pílula oral + DIU hormonal	35 (5,5%)
Injeção	17 (2,7%)
Implante	14 (2,2%)

**Duração do uso relatada por 588 participantes com experiência atual ou prévia com contraceptivos. †São mostrados apenas os cinco tipos de contraceptivo mais relatados; participantes que usaram métodos diferentes ao longo do tempo podiam relatar vários tipos. DIU: dispositivo intrauterino.*

Um dos achados de maior relevância clínica deste estudo foi a prevalência substancial de piora dos sintomas de lipedema associada ao uso de contraceptivos hormonais. Das 588 participantes que haviam usado contraceptivos, 346 (58,8%) relataram algum grau de exacerbação dos sintomas. Especificamente, 203 participantes (34,5%) relataram piora intensa, e 143 (24,3%) notaram piora leve. Apenas 237 participantes (40,3%) não perceberam diferença nos sintomas e, notavelmente, apenas cinco par-

ticipantes (0,9%) relataram melhora. Essa distribuição de respostas está detalhada na Tabela 4 e representada visualmente na Figura 1. A significância estatística dessa associação foi confirmada pelo teste do qui-quadrado, que demonstrou que a distribuição das respostas diferia acentuadamente da distribuição uniforme esperada (χ^2=213,71; p<0,001), indicando de forma definitiva que a percepção de piora não era um fenômeno aleatório.

Resposta	n (%)
Não notei diferença	237 (40,3%)
Sim, piora intensa	203 (34,5%)
Sim, levemente	143 (24,3%)
Melhorou	5 (0,9%)

Tabela 4. Distribuição das mudanças percebidas nos sintomas de lipedema associadas ao uso de contraceptivos hormonais (n=588). Os dados representam as respostas de 588 participantes com experiência atual ou prévia com contraceptivos. Total que relatou qualquer grau de piora: 346 (58,8%). A distribuição difere significativamente da expectativa uniforme (χ^2=213,71; p<0,001).

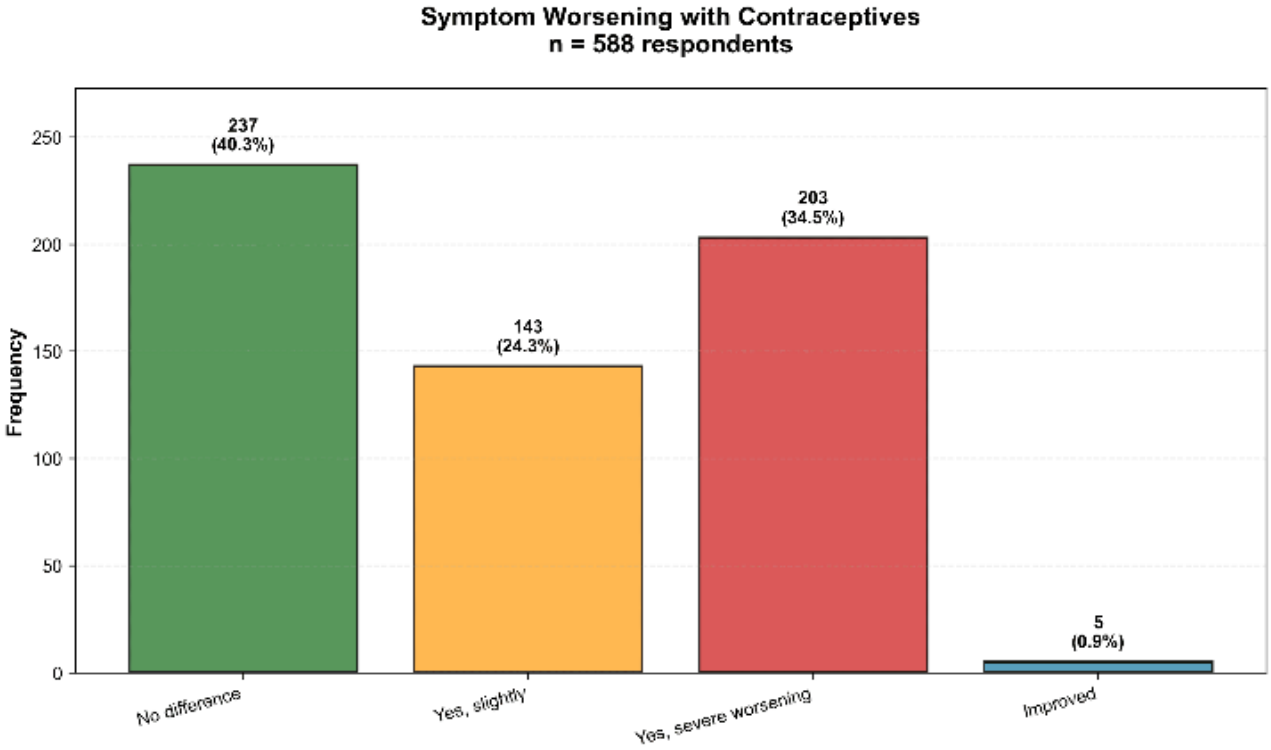


Figura 1. Distribuição das mudanças percebidas nos sintomas de lipedema com o uso de contraceptivos hormonais (n=588). A maioria das participantes (58,8%) relatou algum grau de piora: 34,5% intensa e 24,3% leve. Apenas 40,3% não notaram diferença, e 0,9% relataram melhora.

Um achado temporal particularmente intrigante surgiu da análise do texto livre com processamento de linguagem natural. Quando perguntadas sobre o momento de início dos sintomas de lipedema, 15,1% (n=96) das participantes relataram especificamente que os sintomas começaram concomitantemente ao início do uso de contraceptivos, o que sugere uma possível associação temporal que merece investigação prospectiva. Esse achado é ilustrado na Figura 2, que mostra que, embora a puberdade continuasse sendo o período mais comum de início dos sintomas (39,7%; n=253), o uso de contraceptivos foi o terceiro período desencadeador mais relatado, após o momento indeterminado (28,1%; n=179) e antes da gravidez (11,6%; n=74) e da menopausa (5,5%; n=35).

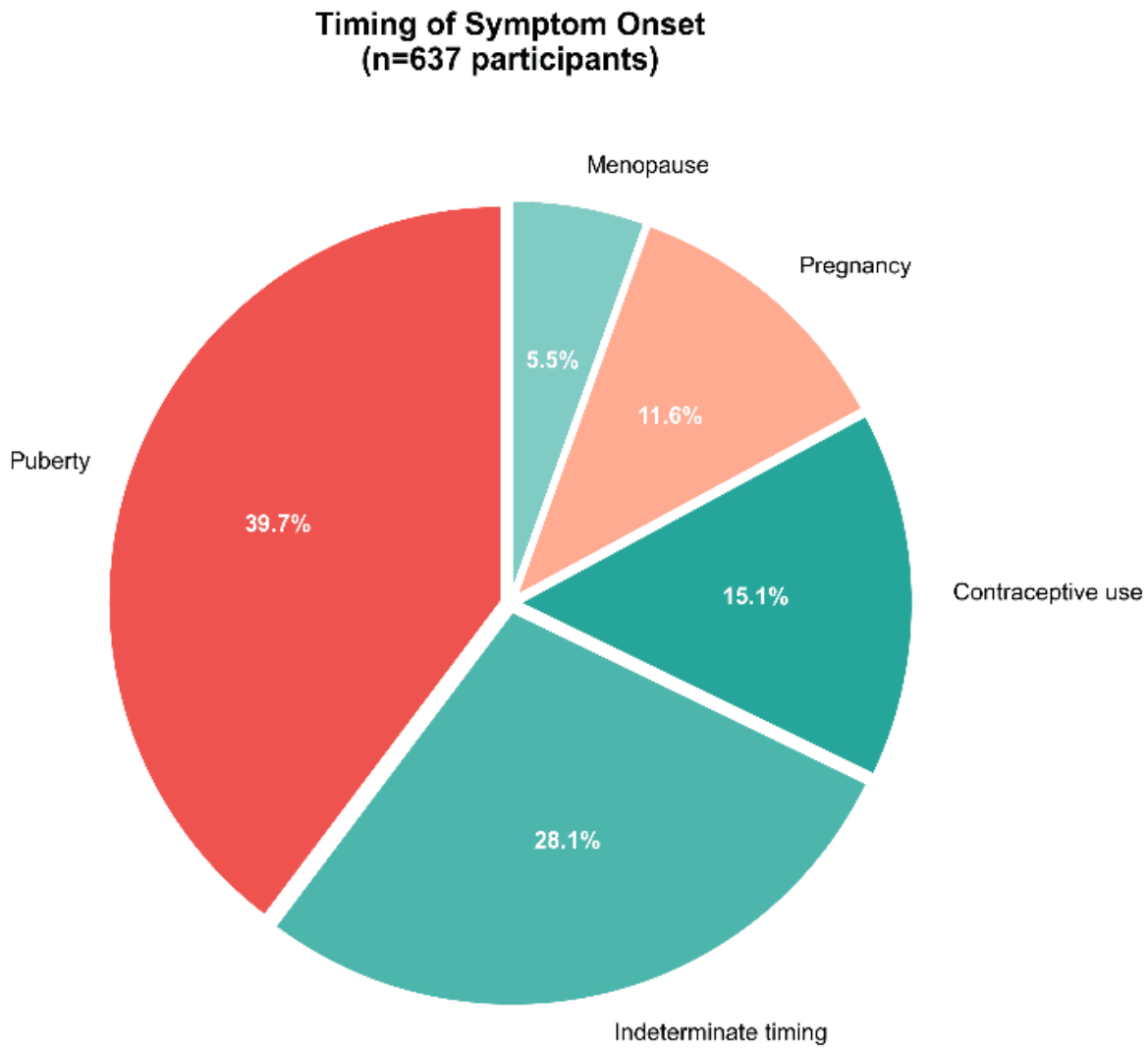


Figura 2. Distribuição temporal do início dos sintomas de lipedema (n=637). A puberdade foi o período mais comum de manifestação inicial (39,7%), seguida do momento indeterminado (28,1%). O uso de contraceptivos (15,1%), a gravidez (11,6%) e a menopausa (5,5%) também foram relatados como períodos desencadeadores.

Para compreender melhor os mecanismos subjacentes à piora associada aos contraceptivos, analisamos a relação entre efeitos colaterais específicos e a exacerbação dos sintomas. Os efeitos colaterais mais relatados foram ganho de peso (41,8%; n=266), inchaço (40,5%; n=258), cefaleia (22%; n=140) e alterações de humor (13,2%; n=84), como ilustrado na Figura 3. É importante ressaltar que esses efeitos colaterais mostraram associações significativas com a piora do lipedema. As mulheres que tiveram ganho de peso como efeito colateral do contraceptivo tinham probabilidade substancialmente maior de relatar piora do lipedema (71,7%) do que as que não tiveram ganho de peso (43,5%), uma diferença clinicamente significativa de 28,2 pontos percentuais (χ^2=29,32; p<0,0001). Da mesma forma, as alterações de humor como efeito colateral associaram-se a taxas mais altas de piora dos sintomas (77,4% contra 51,3% nas que não tiveram alterações de humor; χ^2=14,23; p=0,0002).

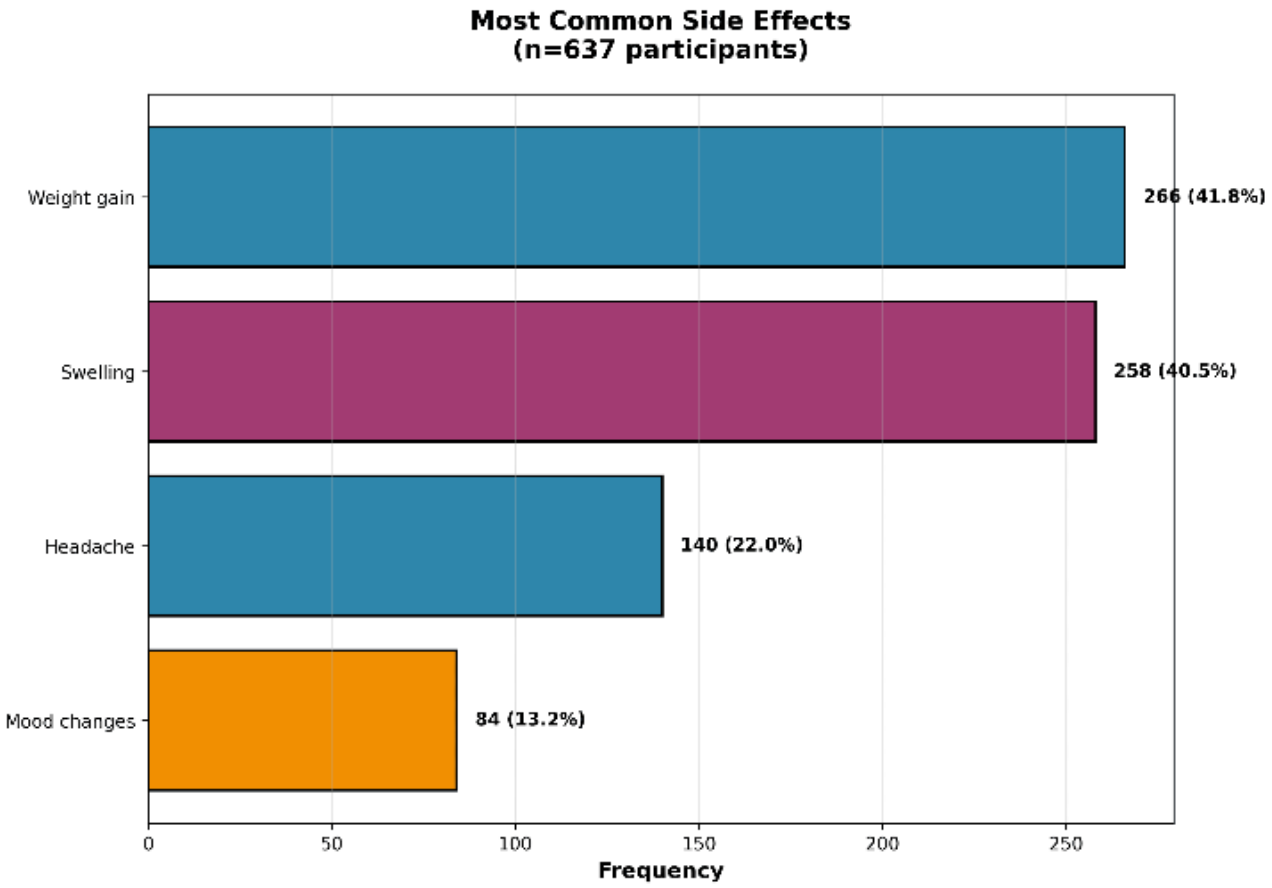


Figura 3. Prevalência dos efeitos colaterais mais relatados durante o uso de contraceptivos hormonais (n=637). O ganho de peso (41,8%) e o inchaço (40,5%) foram os efeitos adversos mais prevalentes, seguidos de cefaleia (22%) e alterações de humor (13,2%).

O impacto do lipedema na qualidade de vida foi substancial e objetivamente quantificável. A escala de dor (de 0 a 10) teve escore médio de 5,2±2,6, com mediana de 5,00, o que indica dor crônica moderada a intensa nessa população. O escore de impacto na qualidade de vida (de 0 a 15) teve média de 3,09±1,89, com mediana de 3,00. A avaliação da autoestima revelou carga psicossocial considerável: 70,5% das participantes relataram autoestima regular (38,3%; n=244) ou baixa (32,2%; n=205), e apenas 22,3% relataram autoestima boa ou excelente. Esses achados estão resumidos na Tabela 5.

Tabela 5. Intensidade da dor, impacto na qualidade de vida e autoestima entre as participantes do estudo

Variável	Valor
Escala de dor (0-10)	
Média±DP	5,2±2,6
Mediana	5,00
Escore de impacto na qualidade de vida (0-15)	
Média±DP	3,09±1,89
Mediana	3,00
Autoestima, n (%)	
Regular	244 (38,3%)
Baixa	205 (32,2%)
Boa	128 (20,1%)

Variável	Valor
Excelente	14 (2,2%)

A escala de dor varia de 0 (sem dor) a 10 (dor máxima) [10,11]. O escore de impacto na qualidade de vida varia de 0 (sem impacto) a 15 (impacto máximo), calculado como soma ponderada de limitações de mobilidade, impacto no trabalho, impacto social, impacto emocional e dificuldades nas atividades diárias [10]. Os tamanhos amostrais variam devido a respostas incompletas: escala de dor n=559, escore de impacto na qualidade de vida n=310 e autoestima n=591. DP: desvio-padrão.

As análises de correlação revelaram várias relações estatisticamente significativas entre as principais variáveis (Tabela 6). Como esperado, a idade mostrou correlação muito forte com os anos desde a menarca (r=0,973; p<0,0001). De maior relevância clínica, o IMC mostrou correlação positiva moderada com o escore de impacto na qualidade de vida (r=0,313; p<0,0001), o que sugere que um IMC mais alto se associa a maior comprometimento funcional. O escore de sintomas mostrou correlação moderada com a escala de dor (r=0,431; p<0,0001) e, notavelmente, a própria escala de dor exibiu a correlação mais forte com o impacto na qualidade de vida (r=0,500; p<0,0001), o que indica que a intensidade da dor é um dos principais determinantes das limitações funcionais em mulheres com lipedema.

Variável 1	Variável 2	r	Valor de p	n
Idade	Anos desde a menarca	0,973	<0,0001	637
IMC	Escore de impacto na qualidade de vida	0,313	<0,0001	637
Escore de sintomas	Escala de dor (F6)	0,431	<0,0001	559
Escala de dor (F6)	Escore de impacto na qualidade de vida	0,500	<0,0001	559

Tabela 6. Correlações significativas entre as principais variáveis clínicas (correlação de postos de Spearman). São mostradas apenas as correlações com r>0,3 e p<0,05. Interpretação da força da correlação: r=0,3-0,5 (moderada); r=0,5-0,7 (forte); e r>0,7 (muito forte). IMC: índice de massa corporal; F6: questão F6 do questionário do estudo (escala de dor de 0 a 10).

Para identificar preditores independentes da piora do lipedema associada ao uso de contraceptivos, controlando potenciais fatores de confusão, fizemos uma análise de regressão logística multivariada com 568 participantes que tinham dados completos. O modelo demonstrou ajuste global modesto (pseudo-R^2=0,048; critério de informação de Akaike (AIC)=752,0; critério de informação bayesiano (BIC)=782,4), o que sugere que a piora associada aos contraceptivos é influenciada por múltiplos fatores além dos medidos neste estudo. Os resultados, apresentados na Tabela 7, revelaram que o escore de sintomas foi o preditor independente mais forte de piora (OR=1,562; IC 95%: 1,300-1,877; p<0,0001), indicando que cada ponto a mais na gravidade basal dos sintomas se associou a um aumento de 56% na chance de piora relacionada ao contraceptivo. Esse achado sugere que mulheres com sintomas preexistentes mais graves são particularmente vulneráveis à exacerbação hormonal.

Variável	OR	IC 95%	Valor de p
Idade	0,926	0,776-1,105	0,3949
IMC	0,819*	0,680-0,988	0,0369
Idade da menarca	0,746*	0,591-0,941	0,0135
Duração do uso (anos)	0,931	0,789-1,100	0,4018
Escore de sintomas	1,562*	1,300-1,877	<0,0001
Número de comorbidades	0,904	0,759-1,076	0,2572

Tabela 7. Modelo de regressão logística multivariada dos preditores de piora do lipedema com o uso de contraceptivos (n=568). Variável dependente: qualquer grau de piora dos sintomas (sim/não) durante o uso de contraceptivos. Todas as variáveis contí-

*nuas foram padronizadas antes da análise. Ajuste do modelo: pseudo-R^2=0,048; AIC=752,0; BIC=782,4. *p<0,05. A amostra inclui apenas participantes com dados completos em todas as variáveis do modelo. OR: razão de chances (odds ratio); IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal; AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação bayesiano.*

Curiosamente, duas outras variáveis mostraram associações significativas, porém protetoras. A idade da menarca demonstrou efeito protetor (OR=0,746; IC 95%: 0,591-0,941; p=0,0135), o que sugere que mulheres com menarca mais tardia podem ter menor suscetibilidade à piora associada aos contraceptivos. O IMC também mostrou modesta associação protetora (OR=0,819; IC 95%: 0,680-0,988; p=0,0369), um achado algo contraintuitivo que pode refletir viés de seleção ou confusão não medida e merece investigação adicional. Notavelmente, a duração do uso de contraceptivos não se associou significativamente à piora (OR=0,931; IC 95%: 0,789-1,100; p=0,4018), o que sugere que a exacerbação dos sintomas pode estar relacionada à suscetibilidade individual, e não à exposição hormonal cumulativa. Nem a idade nem o número de comorbidades mostraram associações significativas com a piora no modelo ajustado.

Para complementar a compreensão do impacto funcional do lipedema, fizemos uma regressão linear múltipla para identificar preditores do comprometimento da qualidade de vida em 310 participantes com dados completos. O modelo explicou 29,5% da variância dos escores de qualidade de vida (R^2=0,295; R^2 ajustado=0,281; F(6,303)=21,16; p<0,001). Como mostra a Tabela 8, a escala de dor surgiu como o preditor dominante (β=0,641; IC 95%: 0,454-0,827; p<0,0001), e os coeficientes padronizados indicaram que a intensidade da dor foi, de longe, o fator mais influente sobre a qualidade de vida. O IMC foi o segundo preditor significativo (β=0,364; IC 95%: 0,194-0,535; p<0,0001), o que sugere que a composição corporal contribui de forma independente para as limitações funcionais, além de sua correlação com a gravidade dos sintomas. Notavelmente, o grau de piora com os contraceptivos não surgiu como preditor significativo do impacto na qualidade de vida após o ajuste para fatores de confusão (β=0,106; IC 95%: -0,054 a 0,266; p=0,1943), o que sugere que os efeitos hormonais sobre os sintomas podem influenciar a qualidade de vida por vias complementares, mediadas principalmente pela dor e pela composição corporal, e não por efeitos diretos independentes.

Variável	β (padronizado)	IC 95%	Valor de p
Idade	0,061	-0,105 a 0,226	0,4718
IMC	0,364*	0,194 a 0,535	<0,0001
Escore de sintomas	0,044	-0,137 a 0,225	0,6346
Escala de dor (F6)	0,641*	0,454 a 0,827	<0,0001
Grau de piora com o contraceptivo	0,106	-0,054 a 0,266	0,1943
Número de comorbidades	0,078	-0,085 a 0,240	0,348

*Tabela 8. Modelo de regressão linear múltipla dos preditores do impacto na qualidade de vida (n=310). Variável dependente: escore de impacto na qualidade de vida (0-15 pontos). Todas as variáveis contínuas foram padronizadas antes da análise. Ajuste do modelo: R^2=0,295; R^2 ajustado=0,281; F(6,303)=21,16; p<0,001. *p<0,05. A amostra inclui apenas participantes com dados completos em todas as variáveis do modelo. β: coeficiente de regressão padronizado; IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corporal.*

Em síntese, esses achados demonstram uma associação significativa e clinicamente relevante entre o uso de contraceptivos hormonais e a piora dos sintomas de lipedema em uma maioria substancial das usuárias, com a gravidade dos sintomas, a idade da menarca e efeitos colaterais específicos (em particular o ganho de peso e as alterações de humor) atuando como importantes fatores moduladores. O impacto na qualidade de vida é mediado principalmente pela intensidade da dor e pelo IMC, e a dor

crônica representa o alvo modificável mais importante para a intervenção terapêutica. A coincidência temporal entre o início dos sintomas e o início do contraceptivo em 15,1% das participantes, somada à alta prevalência de piora percebida, sugere que os hormônios exógenos podem ter papel importante tanto no desencadeamento quanto na progressão das manifestações do lipedema, embora o desenho transversal impeça uma inferência causal definitiva.

Discussão

Este estudo, baseado na maior amostra brasileira já investigada sobre lipedema (n=637), fornece evidências robustas e clinicamente relevantes de uma associação significativa entre o uso de contraceptivos hormonais e a piora dos sintomas de lipedema. Essa alta prevalência de piora percebida, estatisticamente significativa (p<0,001), corrobora relatos anteriores da literatura [2,4,5] e transforma uma observação clínica frequente em um achado científico mensurável, sugerindo que os hormônios exógenos têm papel importante na patogênese e na progressão do lipedema [1].

Na análise desses resultados, é fundamental diferenciar as associações estatísticas diretas das interpretações teóricas mais amplas. Os dados do presente estudo sustentam com firmeza a associação principal: uma alta prevalência (58,8%) da percepção de piora dos sintomas de lipedema associada ao uso de contraceptivos hormonais. Da mesma forma, as regressões identificam de forma robusta a escala de dor (β=0,641) e o IMC (β=0,364) como os preditores dominantes do impacto negativo na qualidade de vida. Entretanto, as teorias explicativas mais amplas, em particular o "modelo inflamatório", devem ser tratadas como especulativas [1,12-14]. A interpretação de que a ausência de correlação com a duração do uso (p=0,4018) sugere uma "suscetibilidade individual" em vez de um efeito cumulativo é uma hipótese de trabalho, não uma conclusão comprovada, já que o estudo não mediu biomarcadores inflamatórios ou linfáticos objetivos. Essa distinção clara entre associação estatística e hipótese causal é crucial para a interpretação correta dos achados.

Esses achados reforçam a hipótese de que o lipedema não é apenas modulável por fatores hormonais, mas também profundamente influenciado por vias inflamatórias e linfáticas, nas quais os contraceptivos atuam como amplificadores contextuais.

Um achado interessante foi que 15,1% das participantes (n=96) relataram que o início dos sintomas de lipedema coincidiu temporalmente com o início do uso de contraceptivos. Embora esse achado sugira uma possível associação temporal, um dos critérios de causalidade de Bradford Hill [15], é importante enfatizar que, em estudos transversais, não é possível distinguir entre (a) os contraceptivos como fator desencadeante, (b) o desmascaramento de doença subclínica preexistente e (c) o viés de memória. São necessários estudos prospectivos para esclarecer essa relação. Quando combinada com a forte associação dose-resposta observada entre o escore de sintomas e o risco de piora (OR=1,562; IC 95%: 1,300-1,877; p<0,0001), em que cada sintoma adicional aumentou o risco de piora em 50%, a hipótese de uma relação possivelmente mediada por mecanismos biológicos plausíveis se fortalece [16,17], mesmo sem confirmação causal direta.

Um achado relevante foi que a duração do uso de contraceptivos não predisse piora (OR=0,931; p=0,4018), assim como a idade (OR=0,926; p=0,3949), o que indica que a resposta adversa não segue um padrão cumulativo dependente da dose. Os preditores significativos foram o escore de sintomas basal (OR=1,562; p<0,0001), o que sugere que a gravidade preexistente determina a vulnerabilidade aos hormônios, enquanto a idade da menarca (OR=0,746; p=0,0135) e o IMC (OR=0,819; p=0,0369) mostraram efeitos protetores modestos, possivelmente refletindo diferenças na programação metabólico-hormonal. Uma interpretação possível é que a piora com os contraceptivos reflita suscetibilidade individual, e não um efeito dependente da dose, em que mulheres predispostas manifestam piora pre-

cocemente, enquanto as não suscetíveis toleram o uso prolongado. Alternativamente, esse achado pode refletir viés de sobrevivência (mulheres que pioraram significativamente interromperam o uso precocemente) ou poder estatístico insuficiente para detectar associações fracas. O fato de o escore de sintomas basal ter sido o preditor mais forte (OR=1,562; p<0,0001) sugere que a gravidade preexistente da condição pode influenciar a resposta aos hormônios exógenos, embora o mecanismo exato ainda precise ser elucidado. Isso explica por que o preditor mais forte foi justamente o escore de sintomas basal (OR=1,562; p<0,0001), um marcador direto de atividade inflamatória preexistente, e não a duração da exposição. A idade da menarca (OR=0,746; p=0,0135), por sua vez, atua como indicador temporal da programação imunometabólica: a menarca precoce implica uma janela maior de "impressão" inflamatória durante a maturação tecidual, estabelecendo uma reatividade basal elevada. Em síntese, o lipedema associado aos contraceptivos parece emergir de uma vulnerabilidade constitutiva amplificada pelos hormônios, e não de acúmulo tóxico, um paradigma que reorienta o foco clínico da duração do uso para a identificação precoce de fenótipos de risco.

Um achado contraintuitivo merece destaque: a duração do uso de contraceptivos não foi preditor significativo de piora na análise multivariada (OR=0,931; p=0,4018). Se a piora fosse um fenômeno cumulativo dependente da dose, esperaríamos que uma duração maior de uso se correlacionasse com maior probabilidade de deterioração. A ausência dessa relação sugere um mecanismo alternativo: em vez de um efeito cumulativo, parece haver suscetibilidade individual, em que mulheres vulneráveis manifestam piora precocemente (possivelmente nos primeiros ciclos), enquanto as não suscetíveis podem usar contraceptivos indefinidamente sem deterioração significativa.

A análise dos efeitos colaterais revelou forte associação entre o ganho de peso e a piora do lipedema (χ^2=29,32; p<0,0001): 71,7% das mulheres que tiveram ganho de peso relataram piora dos sintomas, contra 43,5% das que não tiveram ganho de peso, uma diferença de 28,2 pontos percentuais. Esse achado admite múltiplas interpretações. Primeiro, os efeitos metabólicos e de retenção de líquidos dos contraceptivos podem exacerbar sintomas preexistentes de lipedema, criando uma sobreposição entre efeitos colaterais iatrogênicos (edema induzido por hormônios) e manifestações da doença de base [18-21]. Segundo, o ganho de peso pode ser um marcador da resposta hormonal individual, em que mulheres metabolicamente mais sensíveis aos contraceptivos também apresentam maior reatividade do tecido adiposo acometido pelo lipedema [22-24]. Terceiro, não se pode excluir causalidade reversa, em que a piora do lipedema (com aumento do edema e do volume tecidual) é interpretada pelas participantes como "ganho de peso". O desenho transversal do estudo não permite distinguir entre essas hipóteses, embora todas sejam biologicamente plausíveis e não mutuamente exclusivas.

A alteração de humor como efeito colateral também mostrou associação significativa com a piora do lipedema (77,4% contra 51,3%; p=0,0002). Esse achado pode ser interpretado de diferentes maneiras. Uma possibilidade é que as alterações de humor reflitam maior sensibilidade aos efeitos sistêmicos dos hormônios exógenos, indicando potencialmente maior suscetibilidade individual tanto no sistema nervoso central quanto em outros tecidos-alvo, incluindo o tecido adiposo [25,26]. Alternativamente, mulheres com sintomas de lipedema mais graves podem ter maior carga basal de estresse psicológico, o que as tornaria mais vulneráveis às alterações de humor induzidas pelos contraceptivos, representando confusão e não causalidade direta [3]. Por fim, tanto os sintomas de humor quanto a piora do lipedema podem ser influenciados por variáveis não medidas (como estresse, sono e fatores dietéticos), criando uma associação espúria. São necessários estudos prospectivos com avaliação psicométrica padronizada e marcadores biológicos de sensibilidade hormonal para elucidar a natureza dessa associação.

A magnitude da associação observada é clinicamente significativa: entre 588 usuárias de contraceptivos hormonais, 58,8% relataram piora dos sintomas (χ^2=213,71; p<0,001), uma distribuição que difere

significativamente da expectativa aleatória. De particular relevância, 15,1% das participantes (n=96) relataram coincidência temporal entre o início dos contraceptivos e o início dos sintomas, o que sugere uma possível associação temporal que merece investigação prospectiva.

Embora o presente estudo não tenha incluído medidas objetivas de inflamação ou avaliação linfática, os achados são notavelmente consistentes com modelos fisiopatológicos emergentes na literatura, que propõem o lipedema como uma síndrome inflamatória crônica dos tecidos moles. Vários autores sugeriram um modelo integrado inflamação → linfático → tecido adiposo, no qual processos inflamatórios de baixo grau precedem e perpetuam as alterações características da doença [27,28].

Nesse arcabouço conceitual, a ativação de mastócitos, as alterações da permeabilidade vascular, a disfunção linfática progressiva e a liberação de mediadores inflamatórios (histamina, triptase, prostaglandinas, citocinas) criariam um microambiente propício à hiperplasia desproporcional de adipócitos e à fibrose [28-33]. Estudos multiômicos recentes identificaram assinaturas moleculares características, incluindo macrófagos polarizados M2, expressão elevada de CD163, hipóxia intersticial e remodelamento da matriz extracelular mediado por metaloproteinases [13,14,34].

Esses achados refinam nossa compreensão do "Escudo Imunológico", sugerindo que a proteção conferida pelo tecido do lipedema tem um custo homeostático. Sabemos, pelo conceito de "Chave Menopausal", que o estrogênio é vital para manter a função protetora do "Sumidouro Metabólico" contra o câncer. Entretanto, a introdução de hormônios sintéticos parece criar um paradoxo: eles mantêm o sinal de "proteção sistêmica", mas sobrecarregam a capacidade local de drenagem vascular e linfática. Portanto, o hormônio não é o vilão, mas um modulador potente que, em um fenótipo predisposto, pode desequilibrar a balança entre a vantagem imunometabólica sistêmica e o conforto sintomático local, o que exige uma abordagem clínica personalizada em vez da demonização da endocrinologia feminina [14,34-36].

Conexão entre os achados do estudo e o modelo inflamatório

Vários achados do presente estudo, embora não comprovem esse modelo, são consistentes com suas previsões:

Primeiro, a ausência de efeito da duração do uso (OR=0,931; p=0,4018) contradiz o modelo de toxicidade hormonal cumulativa [37-39] e sugere suscetibilidade individual, consistente com a hipótese de que mulheres com "tônus inflamatório" tecidual já elevado respondem de forma adversa desde o início da exposição, independentemente da duração.

Segundo, o escore de sintomas basal como preditor dominante de piora (OR=1,562; p<0,0001) sugere que a atividade preexistente da doença, possível marcador indireto de processo inflamatório subjacente, determina a vulnerabilidade aos hormônios exógenos.

Terceiro, a associação protetora da idade da menarca (OR=0,746; p=0,0135) poderia refletir diferenças na "programação" inflamatória durante janelas críticas do desenvolvimento, embora interpretações alternativas (confusão, acaso) não possam ser excluídas [40-43]. A hipótese seria que a menarca mais tardia implica menor exposição cumulativa às flutuações estrogênicas durante a maturação dos sistemas imune e vascular nos tecidos adiposos subcutâneos.

Quarto, os efeitos colaterais mais prevalentes, a saber, o inchaço (40,5%) e o ganho de peso (41,8%), são manifestações esperadas tanto da retenção de líquidos de origem inflamatória quanto de efeitos hormonais diretos, o que dificulta a distinção entre causa e consequência [18-21,44,45].

Hormônios como moduladores, não causadores

Esse arcabouço sugere que os hormônios sexuais, endógenos ou exógenos, não seriam a causa primária do lipedema, mas moduladores de ganho que amplificam uma vulnerabilidade inflamatória preexistente. Isso explicaria por que marcos de intensa variação hormonal (puberdade, gravidez, contraceptivos, menopausa) frequentemente coincidem com o início ou a exacerbação dos sintomas, sem serem causadores diretos [3,46]. Estrogênios e progestagênios modulariam mastócitos, endotélio e função linfática, amplificando circuitos já predispostos à disfunção [47-49].

Da perspectiva da medicina evolutiva, especula-se que o lipedema possa representar uma resposta maladaptativa de programas ancestrais de reserva periférica protetora quando confrontados com ambientes modernos caracterizados por exposição inflamatória crônica (dieta pró-inflamatória, sedentarismo, desreguladores endócrinos ambientais, privação de sono). Nesse contexto, a exposição hormonal exógena contínua atuaria como amplificador de um fenótipo já inflamossensível [50].

Limitações críticas e necessidade de validação

É imperativo enfatizar que essas interpretações são especulativas e baseadas em síntese da literatura, não em medidas diretas. O presente estudo não mediu biomarcadores inflamatórios (PCR, IL-6, TNF-α, triptase), não avaliou objetivamente a função linfática (linfocintilografia, indocianina verde (ICG)) e não fez análise histopatológica ou molecular. Além disso, este estudo não consegue distinguir entre a piora fisiopatológica genuína do lipedema e efeitos colaterais independentes (edema iatrogênico) interpretados como piora da doença.

Portanto, o modelo inflamatório permanece uma hipótese atraente e biologicamente plausível, mas não validada pelos dados do presente estudo.

Os achados não apenas elucidam aspectos etiológicos, mas também têm implicações diretas para a prática clínica e para o desenho de intervenções terapêuticas. Antes de iniciar contraceptivos, os clínicos devem investigar ativamente sinais de lipedema, usando instrumentos de triagem validados integrados aos protocolos ginecológicos de rotina. Mulheres com lipedema confirmado ou suspeito devem receber informação explícita sobre o risco de piora, para permitir uma escolha informada entre contraceptivos hormonais e métodos não hormonais. Nas mulheres que apresentam piora, podem ser consideradas medidas adjuvantes baseadas em evidências para condições inflamatórias crônicas, incluindo otimização nutricional, exercícios com ênfase linfática e manejo de fatores do estilo de vida. Além disso, são necessárias pesquisas longitudinais que testem a reversibilidade inflamatória e ensaios pragmáticos que comparem estratégias centradas no controle da inflamação. Por fim, recomenda-se monitoramento precoce e objetivo para as mulheres que optarem por continuar os contraceptivos apesar do risco.

Nosso questionário não captou o tipo de progestagênio com detalhe suficiente para sustentar análises de subgrupos por formulações específicas; portanto, não podemos tirar conclusões sobre progestagênios individuais a partir dos nossos dados. Ainda assim, ao escolher um contraceptivo para mulheres com edema e dor crônicos, como as que têm lipedema, os clínicos devem levar em conta o perfil farmacológico e os riscos vasculares conhecidos de cada formulação. Nesse contexto, os contraceptivos orais combinados contendo drospirenona merecem cautela especial, dadas as suas ações antimineralocorticoide e antiandrogênica distintas e o maior risco de tromboembolismo venoso relatado em estudos comparativos, ainda que esses aspectos não tenham sido avaliados diretamente na presente análise. Evidências robustas de grandes estudos de coorte e metanálises demonstram que os contraceptivos orais combinados contendo drospirenona se associam a um risco de tromboembolismo venoso aproximadamente 1,5-3 vezes maior que o das formulações de segunda geração contendo levonorgestrel [51-53]. Considerando que mulheres com lipedema frequentemente apresentam fatores de risco basais

elevados, como IMC aumentado, estase venosa e inflamação crônica de baixo grau, acrescentar uma formulação com maior potencial trombogênico pode representar um aumento de risco clinicamente desnecessário [3,29,54]. Portanto, em mulheres com lipedema que necessitam de contracepção hormonal, parece prudente evitar preparações contendo drospirenona quando houver alternativas mais seguras e priorizar formulações com perfil hemostático mais favorável, como pílulas combinadas contendo levonorgestrel, ou métodos não hormonais.

O comprometimento da qualidade de vida foi evidente e quantificável na amostra estudada. A análise de regressão linear multivariada identificou que os principais preditores independentes de maior impacto na qualidade de vida foram a escala de dor (β=0,641; p<0,0001) e o IMC (β=0,364; p<0,0001). Notavelmente, o grau de piora com os contraceptivos não surgiu como preditor significativo após o ajuste para fatores de confusão (β=0,106; p=0,1943), o que sugere que o impacto na qualidade de vida é mediado principalmente pela intensidade da dor e pela composição corporal, independentemente da percepção de piora hormonal.

O impacto psicossocial foi igualmente marcante: 70,5% das participantes relataram autoestima baixa ou regular, e a mediana do escore de dor foi 5 em uma escala de 0 a 10. Esses dados evidenciam a dupla carga imposta pelo lipedema, física e emocional, que pode ser exacerbada pelo uso de contraceptivos hormonais, reforçando a necessidade de uma abordagem abrangente no manejo dessas pacientes [3,55,56].

Um diferencial metodológico importante deste estudo foi o uso inovador de processamento de linguagem natural, por meio de um grande modelo de linguagem local, para categorizar sistematicamente 19 variáveis de texto livre, incluindo efeitos colaterais, tratamentos, comorbidades e momento de início dos sintomas. Essa abordagem permitiu quantificar dados qualitativos que tradicionalmente se perderiam nas análises estatísticas convencionais ou exigiriam categorização manual intensiva, representando um avanço metodológico significativo para a pesquisa em lipedema. A identificação precisa de que 15,1% das mulheres associaram o início dos sintomas especificamente ao uso de contraceptivos hormonais foi possível graças a essa técnica, o que destaca seu valor para captar nuances clínicas importantes.

De uma perspectiva evolutiva, o lipedema pode representar a mal-adaptação moderna de um antigo programa de reserva periférica protetora que, em ambientes de ultraexposição inflamatória (dieta pró-inflamatória, disbiose e endotoxemia metabólica, desreguladores endócrinos ambientais, privação de sono/cronodisrupção, sedentarismo), permanece cronicamente ativado [50]. Xenoestrogênios ambientais, como o bisfenol A e os ftalatos, atuam como cofatores, mimetizando o estrogênio e exacerbando a disfunção endotelial e mastocitária [57-59]. A exposição hormonal exógena contínua atua como moduladora que exacerba esse fenótipo inflamatório-linfático, não necessariamente como sua iniciadora. Nesse quadro, o lipedema surge como um fenótipo de vulnerabilidade inflamatória programada, sobre o qual os hormônios operam como amplificadores contextuais. A resistência ao ganho de massa muscular e à perda de peso com o exercício, frequentemente mencionada pelas pacientes, reflete que o tecido não é gordura metabolicamente normal, mas uma matriz inflamada e fibrótica, resistente à lipólise convencional [60,61].

Em termos práticos, nossos achados indicam que, entre as mulheres com lipedema que usam contraceptivos hormonais, aquelas com maior carga de sintomas basal têm maior probabilidade de relatar piora subsequente, mesmo após o ajuste para idade, IMC e comorbidades. Embora o desenho transversal impeça a inferência causal, essa associação consistente sugere que um fenótipo mais inflamatório ou mais sensibilizado à dor pode ser particularmente vulnerável à modulação hormonal exógena. A implicação clínica imediata é que o aconselhamento contraceptivo no lipedema deve ser individualizado: mulheres com escores de sintomas basais muito altos devem ser informadas explicitamente sobre a

possibilidade de piora, monitoradas mais de perto após o início e ter alternativas não hormonais ofere - cidas quando apropriado. Olhando adiante, se futuros estudos prospectivos que incorporem marcadores inflamatórios objetivos confirmarem que endótipos inflamatórios específicos predizem o agravamento dos sintomas com contraceptivos, uma avaliação direcionada antes da prescrição, combinando escores clínicos de sintomas com biomarcadores selecionados, como a PCR ultrassensível ou a triptase basal, poderia ajudar a identificar as mulheres de maior risco e orientar uma escolha mais personalizada do método contraceptivo. Intervenções anti-inflamatórias multimodais também poderiam ser testadas em ensaios futuros, incluindo estratégias que combinem nutrição anti-inflamatória, estabilizadores de mastócitos como cetotifeno ou cromoglicato, suplementação direcionada incluindo curcumina, quer - cetina ou palmitoiletanolamida, otimização do sono e exercício com foco linfático [62-68]. O monito - ramento objetivo por meio do acompanhamento de biomarcadores antes e depois das intervenções seria essencial para avaliar a reversibilidade, e a estratificação de risco poderia ser aprimorada pelo desen - volvimento de escores preditivos que integrem sintomas basais, história hormonal e marcadores infla - matórios.

Este estudo apresenta limitações que devem ser consideradas. Primeiro, o desenho transversal não permite estabelecer causalidade definitiva, apenas associação temporal. Segundo, os dados são autor - relatados, sem validação objetiva por medidas antropométricas, biomarcadores inflamatórios ou exa - mes de imagem, o que impossibilita distinguir categoricamente entre a piora fisiopatológica genuína do lipedema e efeitos colaterais independentes (retenção de líquidos iatrogênica) interpretados como piora da doença de base. Terceiro, o viés de memória pode afetar a lembrança do momento de início dos sin - tomas e do uso de medicamentos. Quarto, uma amostra de conveniência recrutada em grupos de apoio pode superestimar a associação (viés de seleção). Por fim, não foi possível estratificar por tipo específico de contraceptivo, dose ou via de administração. Apesar dessas limitações, o grande tamanho amostral (n=637), as análises multivariadas robustas e a magnitude do efeito observado (58,8%) conferem vali - dade substancial aos achados.

Cabe reconhecer uma limitação metodológica importante: sem medidas objetivas (biomarcadores in - flamatórios, linfocintilografia, ultrassonografia de partes moles), não é possível distinguir categorica - mente entre (A) piora fisiopatológica genuína do lipedema, (B) efeitos colaterais independentes dos contraceptivos (retenção de líquidos iatrogênica) erroneamente interpretados como piora da doença de base e (C) viés de hipervigilância em mulheres com sintomas graves já estabelecidos. Estudos futuros devem incorporar desfechos objetivos, isto é, variação de circunferências padronizadas, índice de água corporal por bioimpedância, dosagem de triptase sérica e marcadores de permeabilidade vascular, para separar o sinal inflamatório real do ruído perceptivo. Essa ressalva, porém, não invalida o padrão de associação observado; apenas matiza sua interpretação mecanística. Ainda assim, a consistência dos achados em múltiplas análises, a coerência temporal e a magnitude dos efeitos observados conferem credibilidade epidemiológica ao padrão identificado.

Estudos prospectivos devem acompanhar mulheres antes do início dos contraceptivos com medidas objetivas (circunferências, bioimpedância, biomarcadores inflamatórios) para estabelecer a causalidade temporal. São necessários ensaios de interrupção controlada para testar a reversibilidade dos sintomas após a descontinuação hormonal, idealmente comparando também intervenções anti-inflamatórias multimodais em desenho fatorial. A caracterização molecular por biópsia do tecido subcutâneo e estu - dos farmacogenômicos poderiam identificar fenótipos de suscetibilidade e alvos terapêuticos precisos. Por fim, a estratificação por tipo, dose e via de administração dos contraceptivos permitiria identificar perfis hormonais com impacto menos deletério em mulheres com lipedema.

Conclusões

Este estudo demonstrou uma associação significativa e clinicamente relevante entre o uso de contraceptivos hormonais e a piora dos sintomas de lipedema. Os achados são consistentes com a hipótese de que hormônios exógenos podem modular a expressão clínica da doença em mulheres predispostas. Embora os mecanismos exatos ainda precisem ser elucidados, os dados sugerem que o escore de sintomas basal e a história reprodutiva podem influenciar a resposta individual aos contraceptivos. Esses achados têm implicações imediatas para o aconselhamento contraceptivo de mulheres com lipedema, enquanto estudos prospectivos com medidas objetivas são necessários para estabelecer causalidade e mecanismos.

Apêndices

Tabela 9. Questionário do estudo

Seção	Pergunta	Tipo/opções
A. Consentimento e identificação	A1. Consentimento	Caixa de seleção (obrigatória)
	A2. Idade	Número (18-100)
	A2.1 Peso atual (kg)	Número decimal
	A2.2 Altura (cm)	Número
	A2.3 Estado de residência	Lista suspensa (estados do BR)
B. Triagem	B1. Você sente dor nas pernas?	Sim/Não/Às vezes
	B2. Suas pernas incham ao longo do dia?	Sim/Não/Às vezes
	B3. Os sintomas pioram com o calor?	Sim/Não
	B4. Suas pernas são sensíveis ao toque?	Sim/Não
	B5. Você forma hematomas com facilidade nas pernas?	Sim/Não
	B6. Você nota acúmulo desproporcional de gordura?	Sim/Não
	B7. Dietas e exercícios não reduzem o tamanho das pernas?	Sim/Não
	B8. Há história familiar de lipedema?	Sim/Não/Não sei
	B9. Quando você notou esses sintomas pela primeira vez?	Puberdade/Gravidez/Menopausa/Uso de contraceptivo/Outro
C. Diagnóstico	C1. Você foi diagnosticada com lipedema?	Sim/Não/Suspeita
	C2. Data do diagnóstico	Mês/Ano
	C4. Estágio do lipedema	Estágios 1-4/Não sei
	C5. Tipo de lipedema	Tipos I-V/Não sei
	C6. Outras condições médicas	Texto longo
D. Hormonal	D1. Idade da menarca	Número
	D2. Regularidade do ciclo menstrual	Sim/Não/Menopausa
	D4. Número de gestações	Número
	D6. Estado menopausal	Sim/Não/Perimenopausa

Seção	Pergunta	Tipo/opções
	D9. Alterações da tireoide	Hipo/Hiper/Não
E. Contraceptivos	E1. Você usa/já usou contraceptivos hormonais?	Atual/Prévio/Nunca
	E2. Tipo de contraceptivo	Pílula/Injeção/DIU/Implante/Adesivo/Anel
	E3. Nome comercial	Texto
	E4. Duração do uso	Texto
	E5. Idade de início do uso	Número
	E6. Padrão de uso	Contínuo/Interrompido
	E9. Efeitos colaterais notados	Ganho de peso/Inchaço/Cefaleia/Humor/etc.
	E10. Piora do lipedema após o início?	Intensa/Um pouco/Nenhuma/Melhorou
	E12. Ganho de peso após o início?	Sim/Não
F. Qualidade de vida	F1. Impacto na mobilidade	Muito/Moderadamente/Pouco/Nenhum
	F3. Impacto no trabalho	Sim/Não/Não trabalho
	F6. Dor média diária (0-10)	Número (0-10)
	F8. Autoestima	Excelente/Boa/Regular/Baixa

DIU: dispositivo intrauterino; BR: Brasil.

Informações adicionais

Contribuições dos autores

Todos os autores revisaram a versão final a ser publicada e concordaram em responder por todos os aspectos do trabalho.

Concepção e desenho: Alexandre C. Amato

Aquisição, análise ou interpretação dos dados: Alexandre C. Amato, Juliana L. Amato, Daniel Benitti

Redação do manuscrito: Alexandre C. Amato

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual relevante: Alexandre C. Amato, Juliana L. Amato, Daniel Benitti

Supervisão: Alexandre C. Amato

Declarações

Seres humanos: O consentimento para o tratamento e para a publicação em acesso aberto foi obtido de todas as participantes deste estudo ou dispensado. O Comitê de Ética Institucional do Amato - Ins - tituto de Medicina Avançada emitiu a aprovação 90936425.0.0000.0081. **Animais:** Todos os autores confirmaram que este estudo não envolveu animais nem tecidos animais. **Conflitos de interesse:** Em conformidade com o formulário uniforme de declaração do ICMJE, todos os autores declaram o se - guinte. **Informações sobre pagamentos e serviços:** todos os autores declararam não ter recebido apoio financeiro de nenhuma organização para o trabalho submetido. **Relações financeiras:** todos os autores declararam não ter, atualmente nem nos três anos anteriores, relações financeiras com organi -

zações que possam ter interesse no trabalho submetido. **Outras relações:** todos os autores declararam não haver outras relações ou atividades que possam parecer ter influenciado o trabalho submetido.

Referências

1. Herbst KL, Kahn LA, Iker E, et al.: Standard of care for lipedema in the United States. Phlebology. 2021, 36:779-96. 10.1177/02683555211015887
2. Amato AC, Peclat AP, Kikuchi R, et al.: Brazilian Consensus Statement on lipedema using the Delphi methodology. J Vasc Bras. 2025, 24:e20230183. 10.1590/1677-5449.202301832
3. Amato AC, Amato FC, Amato JL, Benitti DA: Lipedema prevalence and risk factors in Brazil. J Vasc Bras. 2022, 21:e20210198. 10.1590/1677-5449.202101981
4. Kaftalli J, Bonetti G, Marceddu G, et al.: AKR1C1 and hormone metabolism in lipedema pathogenesis: a computational biology approach. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023, 27:137-47. 10.26355/eurrev_202312_34698
5. Torre YS, Wadeea R, Rosas V, Herbst KL: Lipedema: friend and foe. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018, 33:10.1515/hmbci-2017-0076
6. Amato AC, Amato LL, Benitti D, Amato JL: Assessing the prevalence of HLA-DQ2 and HLA-DQ8 in lipedema patients and the potential benefits of a gluten-free diet. Cureus. 2023, 15:e41594. 10.7759/cureus.41594
7. Theoharides TC, Valent P, Akin C: Mast cells, mastocytosis, and related disorders. N Engl J Med. 2015, 373:163-72. 10.1056/NEJMra1409760
8. Farias MR, Leite SN, Tavares NU, et al.: Use of and access to oral and injectable contraceptives in Brazil. Rev Saude Publica. 2016, 50:14s. 10.1590/S1518-8787.2016050006176
9. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry, report of a WHO expert committee. (1995). Accessed: September 10, 2025: https://www.who.int/publications/i/item/9241208546.
10. Amato AC, Amato FC, Benitti DA, Dos Santos RV: Translation, cultural adaptation, and validation of a lipedema symptoms questionnaire. J Vasc Bras. 2020, 19:e20200049. 10.1590/1677-5449.200049
11. Euasobhon P, Atisook R, Bumrungchatudom K, Zinboonyahgoon N, Saisavoey N, Jensen MP: Reliability and responsivity of pain intensity scales in individuals with chronic pain. Pain. 2022, 163:e1184-91. 10.1097/j.pain.0000000000002692
12. Is lipedema a unique entity?. (2020). Accessed: 2025: https://vascular.cc/paper_artigo/is-lipedema-a-unique-entity/.
13. Grewal T, Kempa S, Buechler C: Lipedema: a disease triggered by M2 polarized macrophages?. Biomedicines. 2025, 13:561. 10.3390/biomedicines13030561
14. Wolf S, Rannikko JH, Virtakoivu R, et al.: A distinct M2 macrophage infiltrate and transcriptomic profile decisively influence adipocyte differentiation in lipedema. Front Immunol. 2022, 13:1004609. 10.3389/fimmu.2022.1004609
15. Hill AB: The environment and disease: association or causation?. Proc R Soc Med. 1965, 58:295-300. 10.1177/003591576505800503
16. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M: Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase-possible mechanism of body fat distribution. Am J Obstet Gynecol. 1998, 178:101-7. 10.1016/s0002-9378(98)70634-9

17. Pedersen SB, Kristensen K, Hermann PA, Katzenellenbogen JA, Richelsen B: Estrogen controls lipolysis by up-regulating α2A-adrenergic receptors directly in human adipose tissue through the estrogen receptor α. Implications for the female fat distribution. J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89:1869-78. 10.1210/jc.2003-031327
18. Stachenfeld NS: Sex hormone effects on body fluid regulation. Exerc Sport Sci Rev. 2008, 36:152-9. 10.1097/JES.0b013e31817be928
19. Stachenfeld NS, Keefe DL: Estrogen effects on osmotic regulation of AVP and fluid balance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002, 283:E711-21. 10.1152/ajpendo.00192.2002
20. Stachenfeld NS, Taylor HS: Effects of estrogen and progesterone administration on extracellular fluid. J Appl Physiol (1985). 2004, 96:1011-8. 10.1152/japplphysiol.01032.2003
21. Stachenfeld NS, Taylor HS: Exogenous oestradiol and progesterone administration does not cause oedema in healthy young women. Clin Endocrinol (Oxf). 2007, 66:410-8. 10.1111/j.1365-2265.2007.02748.x
22. Mayeda ER, Torgal AH, Westhoff CL: Weight and body composition changes during oral contraceptive use in obese and normal weight women. J Womens Health (Larchmt). 2014, 23:38-43. 10.1089/jwh.2012.4241
23. Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM: Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. Obstet Gynecol. 2004, 103:359-73. 10.1097/01.AOG.0000107298.29343.6a
24. Rosenberg M: Weight change with oral contraceptive use and during the menstrual cycle: results of daily measurements. Contraception. 1998, 58:345-9. 10.1016/s0010-7824(98)00127-9
25. Petersen N, Kearley NW, Ghahremani DG, Pochon JB, Fry ME, Rapkin AJ, London ED: Effects of oral contraceptive pills on mood and magnetic resonance imaging measures of prefrontal cortical thickness. Mol Psychiatry. 2021, 26:917-26. 10.1038/s41380-020-00990-2
26. Pope CJ, Oinonen K, Mazmanian D, Stone S: The hormonal sensitivity hypothesis: a review and new findings. Med Hypotheses. 2017, 102:69-77. 10.1016/j.mehy.2017.03.012
27. Kruglikov IL, Scherer PE: Is the endotoxin-complement cascade the major driver in lipedema?. Trends Endocrinol Metab. 2024, 35:769-80. 10.1016/j.tem.2024.04.004
28. Felmerer G, Stylianaki A, Hollmén M, et al.: Increased levels of VEGF-C and macrophage infiltration in lipedema patients without changes in lymphatic vascular morphology. Sci Rep. 2020, 10:10947. 10.1038/s41598-020-67987-3
29. Kruppa P, Gohlke S, Łapiński K, et al.: Lipedema stage affects adipocyte hypertrophy, subcutaneous adipose tissue inflammation and interstitial fibrosis. Front Immunol. 2023, 14:1223264. 10.3389/fimmu.2023.1223264
30. Wilgus TA, Ud-Din S, Bayat A: A review of the evidence for and against a role for mast cells in cutaneous scarring and fibrosis. Int J Mol Sci. 2020, 21:9673. 10.3390/ijms21249673
31. Hügle T: Beyond allergy: the role of mast cells in fibrosis. Swiss Med Wkly. 2014, 144:w13999. 10.4414/smw.2014.13999
32. Ruoss SJ, Hartmann T, Caughey GH: Mast cell tryptase is a mitogen for cultured fibroblasts. J Clin Invest. 1991, 88:493-9. 10.1172/JCI115330
33. Hirai S, Ohyane C, Kim YI, et al.: Involvement of mast cells in adipose tissue fibrosis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014, 306:E247-55. 10.1152/ajpendo.00056.2013

34. Straub LG, Funcke JB, Joffin N, et al.: Defining lipedema's molecular hallmarks by multi-omics approach for disease prediction in women. Metabolism. 2025, 168:156191. 10.1016/j.metabol.2025.156191
35. Amato A, Amato J, Benitti D: The lipedema phenotype is inversely associated with celiac disease autoimmunity: testing the immunological shield hypothesis in NHANES. medRxiv. 2025, 10.64898/2025.12.01.25341350
36. Amato A, Amato J, Benitti D: Lipedema-like phenotype and cancer prevalence in US women: a cross-sectional analysis of NHANES 2011-2014. medRxiv. 2025, 10.64898/2025.12.02.25341445
37. Bofill Rodriguez M, Yong LN, Mirkov S, Bekos C, Lethaby A, Farquhar C: Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2025, 11:CD004143. 10.1002/14651858.CD004143.pub6
38. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J: Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2020, 371:m3873. 10.1136/bmj.m3873
39. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019, 394:1159-68. 10.1016/S0140-6736(19)31709-X
40. Resztak JA, Choe J, Nirmalan S, et al.: Analysis of transcriptional changes in the immune system associated with pubertal development in a longitudinal cohort of children with asthma. Nat Commun. 2023, 14:230. 10.1038/s41467-022-35742-z
41. Argente J, Dunkel L, Kaiser UB, Latronico AC, Lomniczi A, Soriano-Guillén L, Tena-Sempere M: Molecular basis of normal and pathological puberty: from basic mechanisms to clinical implications. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023, 11:203-16. 10.1016/S2213-8587(22)00339-4
42. Ning X, Huang Q, Guo D, Zhou Y, Li Y, Li X: The role of adipose tissue in puberty and reproductive health. Front Endocrinol (Lausanne). 2025, 16:1543787. 10.3389/fendo.2025.1543787
43. Orsso CE, Colin-Ramirez E, Field CJ, Madsen KL, Prado CM, Haqq AM: Adipose tissue development and expansion from the womb to adolescence: an overview. Nutrients. 2020, 12:2735. 10.3390/nu12092735
44. Oelkers WK: Effects of estrogens and progestogens on the renin-aldosterone system and blood pressure. Steroids. 1996, 61:166-71. 10.1016/0039-128x(96)00007-4
45. Thomas W, Harvey BJ: Estrogen-induced signalling and the renal contribution to salt and water homeostasis. Steroids. 2023, 199:109299. 10.1016/j.steroids.2023.109299
46. Child AH, Gordon KD, Sharpe P, Brice G, Ostergaard P, Jeffery S, Mortimer PS: Lipedema: an inherited condition. Am J Med Genet A. 2010, 152A:970-6. 10.1002/ajmg.a.33313
47. Zaitsu M, Narita S, Lambert KC, et al.: Estradiol activates mast cells via a non-genomic estrogen receptor-α and calcium influx. Mol Immunol. 2007, 44:1977-85. 10.1016/j.molimm.2006.09.030
48. Jensen F, Woudwyk M, Teles A, et al.: Estradiol and progesterone regulate the migration of mast cells from the periphery to the uterus and induce their maturation and degranulation. PLoS One. 2010, 5:e14409. 10.1371/journal.pone.0014409
49. Narita S, Goldblum RM, Watson CS, Brooks EG, Estes DM, Curran EM, Midoro-Horiuti T: Environmental estrogens induce mast cell degranulation and enhance IgE-mediated release of allergic mediators. Environ Health Perspect. 2007, 115:48-52.
50. Amato AC: The evolutionary theory of lipedema: a perspective on energy storage and chronic inflammation. Cureus. 2025, 17:e88809. 10.7759/cureus.88809

51. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E: Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. BMJ. 2011, 343:d6423. 10.1136/bmj.d6423
52. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J: Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2015, 350:h2135. 10.1136/bmj.h2135
53. Gronich N, Lavi I, Rennert G: Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. CMAJ. 2011, 183:E1319-25. 10.1503/cmaj.110463
54. Patton L, Ricolfi L, Bortolon M, Gabriele G, Zolesio P, Cione E, Cannataro R: Observational study on a large Italian population with lipedema: biochemical and hormonal profile, anatomical and clinical evaluation, self-reported history. Int J Mol Sci. 2024, 25:1599. 10.3390/ijms25031599
55. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P: Quality of life in women with lipoedema: a contextual behavioral approach. Qual Life Res. 2016, 25:401-8. 10.1007/s11136-015-1080-x
56. Dudek JE, Białaszek W, Ostaszewski P, Smidt T: Depression and appearance-related distress in functioning with lipedema. Psychol Health Med. 2018, 23:846-53. 10.1080/13548506.2018.1459750
57. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al.: Mast cell activation syndrome: importance of consensus criteria and call for research. J Allergy Clin Immunol. 2018, 142:1008-10. 10.1016/j.jaci.2018.06.004
58. Weinstock LB, Tenkhoff M, Gutovich J, Afrin LB: Imatinib and trigger avoidance for mast cell activation syndrome presenting with attacks of abdominal pain, nausea, vomiting, and diarrhea. ACG Case Rep J. 2024, 11:e01383. 10.14309/crj.0000000000001383
59. Triggers of mast cell activation. (2024). Accessed: June 23, 2025: https://www.eds.clinic/articles/triggers-of-mcas-and-mcad.
60. Woods JA, Vieira VJ, Keylock KT: Exercise, inflammation, and innate immunity. Immunol Allergy Clin North Am. 2009, 29:381-93. 10.1016/j.iac.2009.02.011
61. Ernst AM, Schimak E, Steiner M, Lipp AT, Bauer HC, Bauer H: Lipedema adipocytes in culture: signs of hypertrophy, inflammation, and fibrosis. Adipose Tissue Homeostasis in Health and Disease. IntechOpen, 2024. 10.5772/intechopen.1004241
62. Bonetti G, Michelini S, Donato K, et al.: Targeting mast cells: sodium cromoglycate as a possible treatment of lipedema. Clin Ter. 2023, 174:256-62. 10.7417/CT.2023.2496
63. Amato AC, Benitti DA: Lipedema can be treated non-surgically: a report of 5 cases. Am J Case Rep. 2021, 22:e934406. 10.12659/AJCR.934406
64. Choi YH, Yan GH, Chai OH, Song CH: Inhibitory effects of curcumin on passive cutaneous anaphylactoid response and compound 48/80-induced mast cell activation. Anat Cell Biol. 2010, 43:36-43. 10.5115/acb.2010.43.1.36
65. Zhu TH, Zou G, Ding SJ, et al.: Mast cell stabilizer ketotifen reduces hyperalgesia in a rodent model of surgically induced endometriosis. J Pain Res. 2019, 12:1359-69. 10.2147/JPR.S195909
66. Jihwaprani MC, Rizky WC, Mushtaq M: Pharmacokinetics of quercetin. Quercetin - Effects on Human Health. IntechOpen, 2023. 10.5772/intechopen.1003172
67. Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J: Quercetin and its anti-allergic immune response. Molecules. 2016, 21:623. 10.3390/molecules21050623

68. Weng Z, Zhang B, Asadi S, et al.: Quercetin is more effective than cromolyn in blocking human mast cell cytokine release and inhibits contact dermatitis and photosensitivity in humans. PLoS One. 2012, 7:e33805. 10.1371/journal.pone.0033805

Tradução não oficial — Amato AC, Amato JL, Benitti D. Association Between Hormonal Contraceptive Use and Lipedema: A Cross-Sectional Study With 637 Brazilian Women. Cureus. 2025;17(12):e99189. doi:10.7759/cureus.99189 — https://vascular.cc/artigos/association-between-hormonal-contraceptive-use-and-lipedema-a-cross-sectional-study-with-637-brazilian-women/pt/