A etiologia da dor no lipedema ainda não é totalmente compreendida. Uma síntese integrativa dos mecanismos inflamatório, hipóxico-hemorrágico, adipomiofascial e neuromolecular com base em evidências histopatológicas

Vargas D, Foureaux TO, Bianchin PRG, Lellis RF, Chagas LC, Saiki PY, et al.

Journal of Biomedical Science and Engineering, 2026;19(3):129-140

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:

Vargas D, Foureaux TO, Bianchin PRG, Lellis RF, Chagas LC, Saiki PY, et al.. The Etiology of Pain in Lipedema Is Not Yet Fully Understood. An Integrative Synthesis of Inflammatory, Hypoxic-Hemorrhagic, Adipomyofascial, and Neuromolecular Mechanisms Based on Histopathological Evidences. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2026;19(3):129-140. doi:10.4236/jbise.2026.193011

Versão publicada: https://doi.org/10.4236/jbise.2026.193011

Esta tradução on-line: https://vascular.cc/artigos/the-etiology-of-pain-in-lipedema-is-not-yet-fully-understood-an-integrative-synthesis-of-inflammatory-hypoxic-hemorrhagic-adipomyofascial-and-neuromolecular-mechanisms-based-on-histopathological-evidences/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

O lipedema é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo subcutâneo nos membros inferiores e superiores, poupando o tronco, as mãos e os pés. O diagnóstico é clínico, e os sintomas mais frequentes são dor, sensação de peso nas pernas e equimoses espontâneas. A compreensão da etiologia da dor nessa condição ainda carece de evidências científicas robustas. Com base na integração de achados histopatológicos, biomecânicos e neurobiológicos, os autores propõem um modelo que considera a convergência de quatro mecanismos principais: inflamatório, hipóxico-hemorrágico, adipomiofascial e neuromolecular. Estudos histopatológicos sugerem um estado de inflamação crônica, além de isquemia, que leva à liberação de mediadores pró-nociceptivos capazes de sensibilizar as terminações nervosas periféricas. A hipertrofia e a hiperplasia do tecido adiposo promovem compressão progressiva da microcirculação, resultando em hipóxia sustentada, congestão venosa e remodelamento vascular. Esse ambiente pode favorecer o extravasamento de hemácias e o acúmulo de produtos de degradação da hemoglobina, altamente irritantes para a hipoderme. A dor também pode originar-se do remodelamento estrutural da fáscia, incluindo espessamento, aumento da deposição desorganizada de colágeno, fibrose intersticial e redução do deslizamento miofascial. Essa disfunção mecânica pode levar a uma condição semelhante a uma fasciite crônica. Além disso, uma interação sinérgica entre esses fatores pode resultar em lesão estrutural e funcional das fibras nervosas, caracterizando um estado de neuropatia periférica dolorosa. Apresentam-se também hipóteses inferidas da biologia da dor (eixo neuromolecular) relacionadas ao tecido adiposo/fascial, já que as medições diretas em tecido específico do

lipedema ainda são limitadas. O tecido adiposo, a microcirculação e a fáscia atuam como um sistema integrado que pode contribuir para a geração e a perpetuação da dor, estabelecendo um ciclo vicioso fisiopatológico. Esse modelo oferece uma base para o desenvolvimento de terapias voltadas à modulação inflamatória, à restauração da perfusão, ao controle do extravasamento vascular, à otimização da função fascial e à neuroproteção.

Palavras-chave: Lipedema, Dor, Inflamação, Isquemia, Fáscia, Neuropatia.

1. Introdução

O lipedema é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo subcutâneo nos membros inferiores e superiores, poupando o tronco, as mãos e os pés. Afeta aproximadamente 12,3% das mulheres brasileiras e é diagnosticado clinicamente, com achados sugestivos que incluem dor à palpação e tendência a hematomas e equimoses espontâneos [1]. A dor é a principal manifestação clínica que leva as pacientes a procurar atendimento médico; no entanto, sua fisiopatologia continua pouco elucidada. Sem uma compreensão abrangente de seus mecanismos, as perspectivas de melhora são limitadas, pois não há terapias específicas e os resultados do tratamento continuam insatisfatórios.

Para evitar ambiguidade conceitual, apresentam-se definições operacionais dos eixos propostos (1) o eixo inflamatório, 2) o eixo hipóxico-hemorrágico, 3) o eixo adipomiofascial e 4) o eixo neuromolecular), que causam lesão e sensibilização neurais periféricas (características clínicas neuropáticas e vias moleculares de hiperexcitabilidade dos nociceptores). Dor, neste contexto, refere-se a características clínicas (alodinia, hiperalgesia, disestesia) com achados neurofisiológicos ou histológicos de apoio, quando disponíveis, porque a confirmação histológica direta no lipedema ainda é escassa [2-4].

O eixo inflamatório do lipedema demonstra inflamação crônica de baixo grau, marcada por infiltração de macrófagos, acompanhada da liberação persistente de citocinas pró-inflamatórias que reduzem o limiar de ativação nociceptiva periférica [4].

No eixo hipóxico-hemorrágico, o aumento da pressão no compartimento subcutâneo leva à compressão e à congestão capilares, resultando em hipóxia e em subsequente neoangiogênese imatura e frágil, que predispõe ao extravasamento de hemácias [5, 6]. A presença de hemácias no compartimento extravascular leva à hemólise e à degradação da hemoglobina, com liberação de heme, ferro livre e biliverdina (substâncias altamente irritantes para a hipoderme), promovendo assim inflamação estéril e sensibilização nociceptiva prolongada [6-8]. A hipóxia intensifica ainda o estresse oxidativo, por meio da liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e da expressão do fator 1α induzível por hipóxia (HIF-1α), perpetuando a inflamação e resultando em remodelamento vascular ineficaz [9].

O eixo adipomiofascial centra-se na expansão do tecido adiposo e na perda de elasticidade, que levam ao espessamento fascial, à reorganização do colágeno e à redução do deslizamento miofascial. Essas alterações resultam em tensão mecânica contínua e em uma condição funcional semelhante à fasciite crônica, exacerbando a dor [10].

O eixo neuromolecular representa o efeito combinado dos mecanismos descritos anteriormente, que podem promover lesão estrutural das fibras nervosas, incluindo degeneração axonal e disfunção neural, culminando em neuropatia periférica dolorosa [11].

Assim, o tecido adiposo do lipedema atua como um órgão que gera e amplifica a dor por meio da convergência de quatro eixos fisiopatológicos: inflamação crônica, alterações hipóxico-hemorrágicas, aumento da tensão adipomiofascial e dano neuromolecular [12].

O modelo proposto é um arcabouço heurístico, destinado a organizar sistematicamente as hipóteses fisiopatológicas do lipedema, mantendo um caráter descritivo e exploratório. O reconhecimento da heterogeneidade clínica do lipedema e das limitações metodológicas da literatura disponível (como amostras pequenas, predomínio de delineamentos observacionais e ausência de biomarcadores validados e específicos da doença) impede inferências causais na ausência de medições quantitativas padronizadas e de evidência mecanística robusta. Nesse contexto, as associações aqui descritas devem ser interpretadas como relações plausíveis, fundamentadas na convergência de padrões teciduais recorrentes.

2. Metodologia

Realizou-se uma busca estruturada no PubMed/MEDLINE, na LILACS e no Google Acadêmico. A estratégia de busca no PubMed foi: ("lipedema" or "lipoedema") and ("pain" or "inflammation" or "macrophage" or "mast cell" or "hypoxia" or "ischemia" or "angiogenesis" or "hemorrhage" or "microcirculation" or "fascia" or "fibrosis" or "neuropathy" or "nociceptor" or "TRPV1" or "P2X3" or "ASIC3" or "transcriptomic" or "histopathology" or "biopsy"). Estratégias equivalentes foram aplicadas à LILACS e ao Google Acadêmico. A última busca foi realizada em 29 de outubro de 2025, e as listas de referências dos artigos incluídos foram examinadas manualmente.

Foram incluídos estudos cujos participantes tivessem diagnóstico clínico de lipedema e ao menos uma avaliação mecanística, incluindo análises histopatológicas, imuno-histoquímicas, moleculares/ômicas, microvasculares, neurológicas ou biomecânicas (da fáscia ou do tecido adiposo subcutâneo). Foram excluídos os estudos focados exclusivamente em intervenções terapêuticas e os relatos puramente descritivos, sem análise estrutural ou mecanística.

Cada estudo incluído foi avaliado criticamente quanto ao delineamento, às características da população, ao rigor metodológico, às técnicas empregadas e aos achados fisiopatológicos relatados, o que permitiu avaliar a confiabilidade da evidência e a robustez de cada afirmação mecanística.

A extração dos dados foi organizada em domínios predefinidos: morfologia dos adipócitos; marcadores imunológicos (CD68/CD163, mastócitos); características vasculares; marcadores hemorrágicos; e alterações da matriz extracelular e da fáscia. Os achados foram sintetizados de forma narrativa, por meio de uma análise convergente que integrou os dados dos diferentes domínios mecanísticos, para oferecer uma visão abrangente dos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à dor no lipedema, incluindo os eixos inflamatório, hipóxico-hemorrágico, adipomiofascial e neuromolecular.

3. Resultados

A busca nas bases de dados retornou 10 estudos baseados em biópsia, publicados entre 2017 e 2025.

Eixo inflamatório: a hipertrofia dos adipócitos foi relatada em 7 de 10 estudos. Infiltrados inflamatórios difusos ou perivasculares foram observados em 5 de 10 estudos. O enriquecimento de macrófagos também foi observado em 5 de 10. O envolvimento de mastócitos foi relatado de forma variável. No conjunto, o eixo inflamatório apresentou força de evidência moderada a alta.

Eixo hipóxico-hemorrágico: dilatação capilar e angiogênese disfuncional foram documentadas em 5 de 10 estudos. Evidência indireta de hipóxia ou de estresse oxidativo foi relatada em 2 de 10 estudos. Extravasamento de hemácias e hemorragia interlobular foram observados em 1 relato de caso. A evidência para o eixo hipóxico-hemorrágico é moderada.

Eixo adipomiofascial: fibrose intersticial e remodelamento da matriz extracelular foram descritos em 4 de 10 estudos. Evidência direta limitada de espessamento da fáscia superficial ou dos septos foi observada em 1 de 10 estudos. Confirma-se apoio baixo a moderado para o eixo fascial.

Eixo neuromolecular: hipersensibilidade dérmica, envolvimento perineural e inflamação neurogênica foram relatados em 1 de 10 estudos. Medições diretas da ativação de canais iônicos (TRPV1, P2X3, ASIC3) no tecido do lipedema ainda não foram realizadas e permanecem como "teoria hipotética".

4. Discussão

Estudos histopatológicos e multiômicos recentes buscam revelar a etiologia da dor no lipedema, que é gerada por profundas alterações estruturais e bioquímicas do tecido adiposo: hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos, matriz intersticial edemaciada, fibrose septal variável, angiogênese imatura, aumento da infiltração de macrófagos e de mastócitos e esteatonecrose focal com hemorragia interlobular [6, 13, 14].

Esses achados apoiam a hipótese de que o lipedema não é apenas uma condição de acúmulo passivo de gordura, mas um distúrbio ativo do tecido adiposo, com características inflamatórias e vasculares distintas. A dor, portanto, parece ser consequência direta da convergência de um microambiente simultaneamente pró-inflamatório, pró-fibrogênico e pró-nociceptivo [13].

Este artigo propõe um modelo integrativo que abrange quatro eixos interdependentes, detalhados a seguir: 1) inflamação crônica do tecido adiposo; 2) lesão hipóxico-isquêmico-hemorrágica progressiva; 3) remodelamento adipomiofascial; e 4) alterações neuromoleculares periféricas [13]. O mecanismo fisiopatológico parece envolver principalmente a inflamação, que exacerba a hipóxia e a fibrose; o remodelamento fascial, que altera a biomecânica e reforça a ativação nociceptiva; e a neuroinflamação, que integra sinais originados do tecido adiposo, da vasculatura e da fáscia, resultando em dor persistente e multidimensional, desproporcional ao volume de gordura.

4.1. Eixo inflamatório (gatilho inicial)

No lipedema, o tecido adiposo subcutâneo encontra-se em estado de inflamação crônica de baixo grau, caracterizado pela infiltração da hipoderme por macrófagos e por mastócitos perivasculares [13, 15]. A ativação sustentada dessas células resulta na liberação contínua de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral α (TNF-α) e a interleucina 6 (IL-6), além de mediadores vasoativos e fatores de crescimento [16].

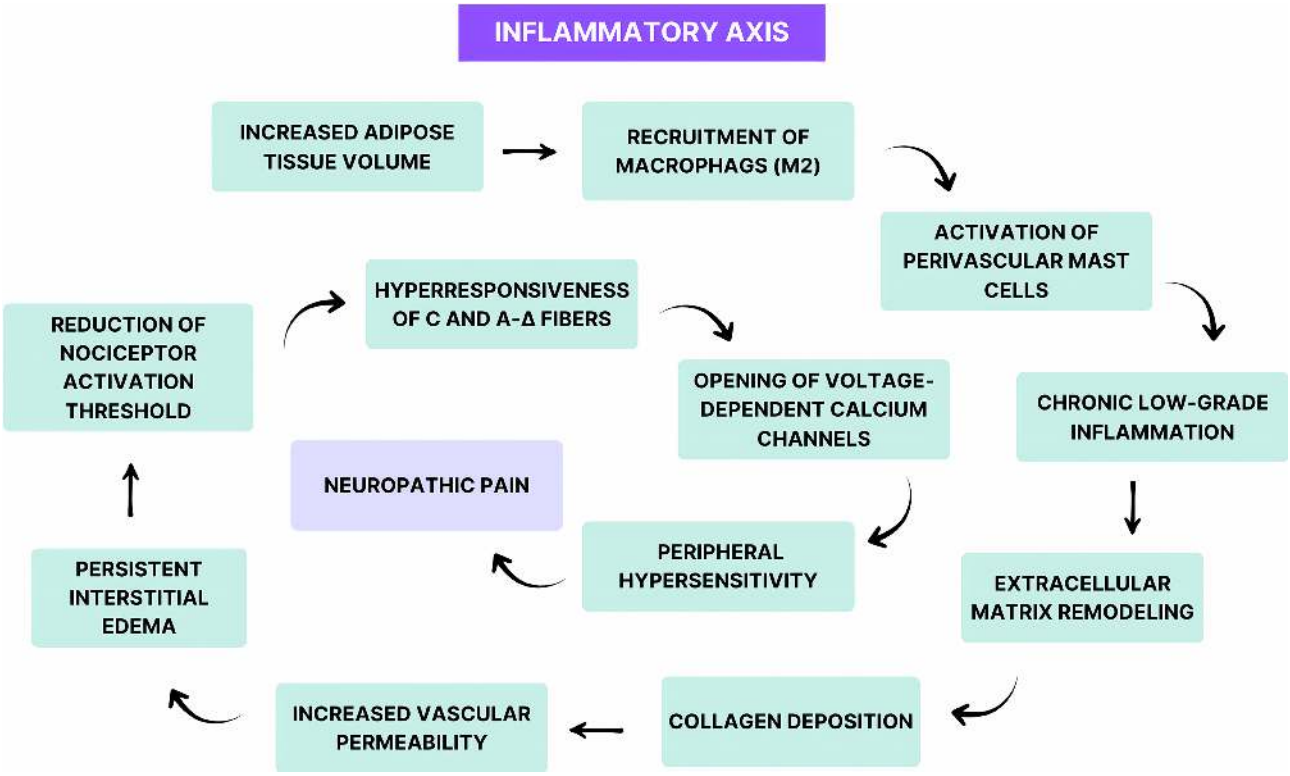


Figura 1. Eixo inflamatório do mecanismo da dor no lipedema. (Texto da figura em inglês, como publicado.)

Esse microambiente inflamatório altera profundamente a arquitetura e a fisiologia do tecido adiposo, estimulando o remodelamento da matriz extracelular, a deposição de colágeno, o aumento da permeabilidade vascular e o edema intersticial rico em proteínas. Esse mecanismo pode explicar a dor desproporcional a estímulos mecânicos frequentemente relatada pelas pacientes. Do ponto de vista nociceptivo, a liberação persistente de citocinas e de mediadores algogênicos reduz o limiar de ativação dos nociceptores periféricos das fibras C e Aδ, promovendo sensibilização periférica e tornando o tecido subcutâneo hiper-responsivo ao toque, à compressão e a variações da pressão tecidual [13, 17]. No entanto, a demonstração direta da ação desses mediadores sobre os nociceptores no tecido do lipedema ainda está em validação.

Com a manutenção do processo inflamatório, desenvolve-se um ciclo progressivo, inflamação, remodelamento tecidual, dor e exacerbação inflamatória, no qual a expansão tecidual e a fibrose intensificam ainda mais a ativação das células imunes. O resultado é um microambiente adiposo biologicamente ativo e inflamado, no qual a inflamação não é um evento secundário, mas um mecanismo primário na gênese e na perpetuação da dor no lipedema. Esse processo é impulsionado pela ativação imune crônica, que leva à liberação sustentada de citocinas e de mediadores algogênicos e resulta em dor crônica, difusa e profunda, desproporcional ao estímulo aplicado. Uma ilustração esquemática desses achados é apresentada na Figura 1.

4.2. Eixo hipóxico-hemorrágico (amplificação cíclica)

O lipedema caracteriza-se por hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos. A expansão do volume do compartimento subcutâneo leva à compressão da microcirculação, resultando em isquemia e em consequente aumento da demanda sanguínea, achados de uma síndrome compartimental subcutânea subclínica [18]. O aumento da demanda sanguínea promove neovascularização, que, em condições compressivas, resulta em capilares imaturos e frágeis, predispondo à hemorragia [5-7]. A compressão microcirculatória afeta não apenas o lado arterial, mas também as vias venosas e linfáticas, contribuindo para o edema e a congestão.

O extravasamento de hemácias e a degradação da hemoglobina liberam ferro livre e biliverdina (moléculas altamente irritantes para a hipoderme), recrutando assim células inflamatórias que amplificam a nocicepção e promovem fibrose septal. A isquemia também se associa ao aumento da liberação do fator 1α induzível por hipóxia (HIF-1α), que intensifica a angiogênese patológica e a fibrose, estabelecendo um ciclo autoperpetuante de hipóxia, inflamação e dano estrutural [9, 13].

Os achados histopatológicos relatados por Vargas et al. demonstram que o tecido adiposo subcutâneo das áreas acometidas pelo lipedema apresenta alterações microvasculares que definem um microambiente de comprometimento crônico da perfusão. Entre elas estão capilares dilatados, angiogênese imatura, aumento da permeabilidade, extravasamento de hemácias e hemorragia interlobular, frequentemente acompanhados de edema intersticial rico em proteínas e de deposição fibrótica estromal. Em conjunto, essas características configuram uma microangiopatia disfuncional [6].

A angiogênese imatura e permeável, somada à fragilidade capilar identificada nas biópsias, resulta em extravasamento recorrente de hemácias e em liberação intersticial de hemoglobina. A degradação subsequente do heme e do ferro ativa macrófagos CD163+ e desencadeia a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), promovendo dano oxidativo, edema intersticial e estímulo fibrótico [12-17, 19, 20]. Esse ciclo inflamação, hemorragia e fibrose compromete progressivamente o transporte de oxigênio e a difusão de nutrientes, levando à hipóxia tecidual persistente.

A hipóxia, por sua vez, precipita respostas metabólicas e nociceptivas intensas: adipócitos, células endoteliais e células da matriz liberam mediadores algogênicos (ATP extracelular, lactato, NGF), que reduzem o limiar de ativação dos nociceptores periféricos (fibras C e Aδ) [13, 17]. Além disso, o edema intersticial rico em proteínas e a fibrose resultantes da angiogênese disfuncional aumentam a pressão intersticial local, exercendo compressão mecânica sobre as terminações nervosas e as estruturas do tecido conjuntivo. Esse aumento da pressão do compartimento subcutâneo, combinado à isquemia microvascular, gera dor por mecanismos simultâneos de compressão e de isquemia [18].

Com a progressão da condição, o tecido subcutâneo apresenta remodelamento cicatricial crescente, com maior densidade de colágeno e menor complacência estromal. A diminuição da maleabilidade tecidual altera a dinâmica do fluxo microvascular e perpetua a isquemia, estabelecendo um ciclo autorreforçado de lesão vascular, fibrose e dor. Essa cronicidade tecidual também explica a pior resposta clínica observada nos estágios intermediários e avançados do lipedema, nos quais a dor se torna mais persistente e desproporcional aos estímulos mecânicos. Uma ilustração esquemática do mecanismo hipóxico-hemorrágico é apresentada na Figura 2.

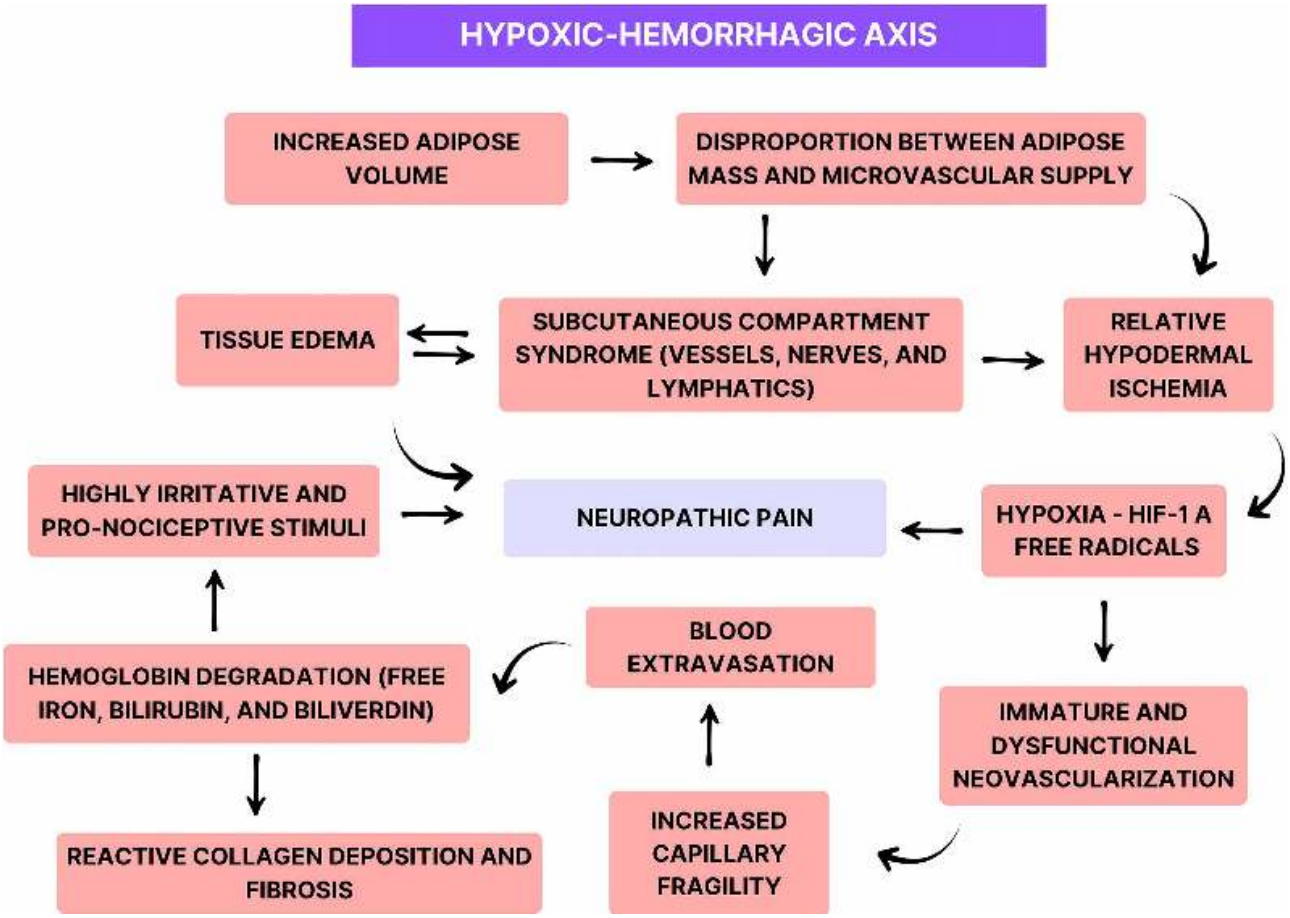


Figura 2. Eixo hipóxico-hemorrágico no mecanismo da dor no lipedema. (Texto da figura em inglês, como publicado.)

4.3. Eixo adipomiofascial (amplificação mecânica)

Revisões recentes descrevem o lipedema como um distúrbio adipofascial, no qual a dor crônica, o edema e a nodularidade se associam a profundas alterações estruturais do tecido conjuntivo [16]. A patogênese e o desenvolvimento do lipedema podem resultar de alterações da adipogênese, da inflamação e do remodelamento da matriz extracelular que levam à fibrose e à formação de edema, e estudos transcriptômicos do tecido subcutâneo de pacientes identificaram genes diferencialmente expressos envolvidos nesses processos, incluindo os relacionados à adipogênese PRKG2, MEDAG e BICC1; os marcadores de inflamação e de polarização de macrófagos CD68, CD163 e TREM2; e genes moduladores da dor, como SHTN1, SCN7A e SLC12A2 [19].

Supõe-se que o remodelamento fascial com espessamento progressivo ocorra de forma secundária à expansão do tecido adiposo, como resposta compensatória à perda de elasticidade tecidual [21]. O espessamento fascial associa-se à reorganização do colágeno e à redução do deslizamento miofascial, resultando em tensão mecânica contínua, compressão vascular e deformação dos túneis septais que conduzem os feixes neurovasculares [22, 23].

Vários estudos recentes reforçam o conceito do lipedema como distúrbio adipofascial, caracterizado por fibrose progressiva do tecido conjuntivo e espessamento dos septos e da fáscia [21-24]. Esses achados apoiam a noção de que, além do componente adipocitário, há acentuado espessamento e remodelamento da fáscia superficial e dos septos fibrosos (retinacula cutis) nas áreas acometidas, criando um ambiente tecidual mecanicamente mais "rígido" e menos complacente.

Essa disfunção mecânica contribui tanto para a progressão da fibrose, levando a uma condição funcional semelhante à fasciite crônica, quanto para o aprisionamento neural, que aumenta a dor mesmo na

ausência de edema evidente. A fáscia é hoje reconhecida como um tecido altamente inervado, que contém uma rica rede de fibras nociceptivas, proprioceptivas e autonômicas, e é capaz de participar ativamente da modulação da dor [17].

Em nível microscópico, o padrão do colágeno na fáscia é crucial. Alterações na composição do colágeno e das fibras elásticas modificam as propriedades biomecânicas da fáscia e representam, plausivelmente, uma fonte de disfunção miofascial em mulheres. Estudos histológicos demonstram que, na fáscia humana, a baixa exposição hormonal (como na menopausa) leva a um aumento relativo do colágeno tipo I, com redução do colágeno tipo III e da fibrilina, tornando a fáscia mais rígida e menos elástica. No lipedema, revisões recentes enfatizam que a doença é relacionada aos hormônios e marcada por remodelamento da matriz extracelular (MEC), fibrose e alteração da elasticidade tecidual. Assim, a reorganização do colágeno (aumento do colágeno tipo I, fibras mais densas, redução do colágeno tipo III) na fáscia e nos septos aumenta a rigidez mecânica, reduz a capacidade de dissipar o estresse mecânico e facilita microtraumas, lesão de pequenos nervos e dor crônica durante o movimento ou a compressão [21-23].

O deslizamento entre os planos fasciais e entre músculo, fáscia e tecido adiposo depende de uma matriz rica em ácido hialurônico (AH) de baixa viscosidade. O aumento da viscosidade do AH na fáscia associa-se diretamente à dor miofascial; quando o AH se torna mais concentrado e estruturado ("densificação"), o deslizamento entre as camadas fasciais diminui e os mecanorreceptores são ativados, gerando dor [23, 24]. Stecco et al. demonstraram que o aumento da viscosidade do AH na fáscia está diretamente ligado à dor miofascial, pois a densificação prejudica o deslizamento fascial e ativa receptores mecanossensíveis [23]. Matteini et al. mostraram que soluções de AH altamente concentradas formam "superestruturas" estáveis, com mudanças abruptas das propriedades reológicas (aumento da viscosidade), que podem ser revertidas pela elevação da temperatura (transição gel-fluido) [24].

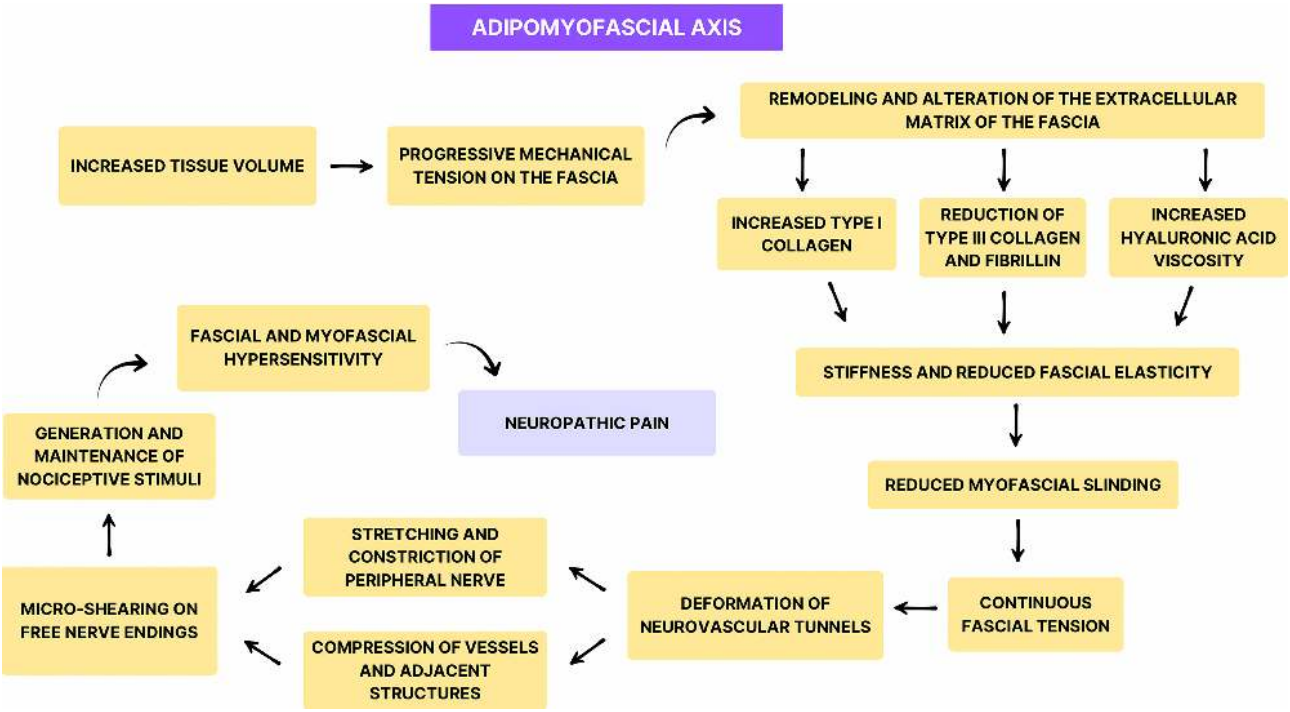


Figura 3. Eixo adipomiofascial no mecanismo da dor no lipedema. (Texto da figura em inglês, como publicado.)

No lipedema, a inflamação crônica do tecido adiposo promove fibrose intersticial e fascial, com acúmulo de colágeno e espessamento dos septos e da fáscia superficial. O remodelamento do colágeno (aumento do colágeno tipo I e redução do colágeno tipo III) torna a fáscia e os septos mais rígidos e menos elásti-

cos, particularmente num contexto feminino dependente de hormônios. Alterações da matriz rica em AH na fáscia aumentam a viscosidade (densificação), prejudicando o deslizamento entre músculo, fáscia e tecido adiposo. A combinação de espessamento fascial e densificação da matriz altera a transmissão de forças [25], gera pontos focais de estresse e forças de microcisalhamento sobre as terminações nervosas livres e os plexos neurovasculares, e facilita a hipersensibilidade à palpação superficial, a dor profunda, as sensações de peso e de queimação sob carga e a alodinia mecânica (p. ex., toque leve ou compressão pela roupa). Uma ilustração esquemática do mecanismo adipomiofascial é apresentada na Figura 3.

4.4. Eixo neuromolecular (perpetuação da dor)

O ambiente caracterizado por inflamação, fibrose, aumento da pressão do compartimento subcutâneo, hipóxia e estresse oxidativo induz dano estrutural às fibras nervosas sensitivas, incluindo degeneração axonal e desmielinização parcial. Paralelamente, alterações bioquímicas ativam o receptor de potencial transitório vaniloide 1 (TRPV1), o receptor purinérgico P2X3 e o canal iônico sensível a ácido 3 (ASIC3), mantendo a hiperexcitabilidade neuronal e descargas ectópicas persistentes [11, 26]. Clinicamente, isso se manifesta como alodinia, hiperalgesia e dor profunda desproporcional ao estímulo aplicado.

O estreitamento dos túneis neurais, a compressão e o estresse oxidativo levam à degeneração axonal e à desmielinização, enquanto a ativação sustentada dos canais TRPV1, P2X3 e ASIC3 mantém a hiperex - citabilidade, resultando em dor persistente, embora esses canais ainda não tenham sido identificados diretamente no tecido adiposo do lipedema, já que essas análises continuam escassas. A base molecular da dor no lipedema envolve a integração de vias inflamatórias, hipóxicas, de remodelamento tecidual e de mecanotransdução, que, em conjunto, modulam o microambiente adiposo e a excitabilidade neuro - nal.

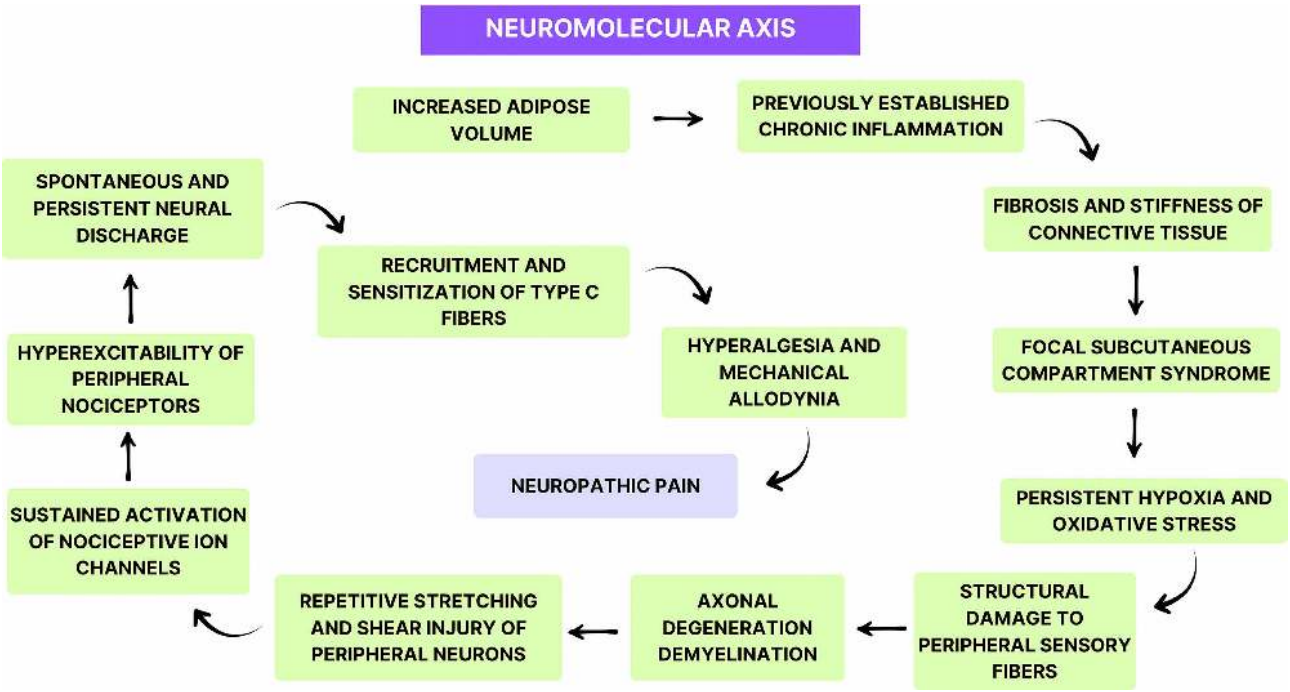


Figura 4. Eixo neuromolecular no mecanismo da dor no lipedema. (Texto da figura em inglês, como publicado.)

Estudos transcriptômicos e multiômicos demonstram que o tecido adiposo das pacientes com lipedema apresenta padrões de expressão gênica relacionados à hiperplasia dos adipócitos, à inflamação crônica de baixo grau, à angiogênese desorganizada e a alterações da matriz extracelular. Do ponto de vista neuromolecular, o estresse oxidativo, a acidose tecidual e a liberação de ATP extracelular ativam canais iônicos como o TRPV1 (sensível ao calor e ao pH ácido), o P2X3 (ativado pelo ATP) e o ASIC3 (sensível

à redução do pH), amplificando a sensibilização periférica [26]. A ativação sustentada desses canais promove disparos espontâneos das fibras C, hiperalgesia e alodinia, mesmo na ausência de estímulos mecânicos evidentes. Em conjunto, esses processos estabelecem um circuito autoperpetuante: inflamação, hipóxia, remodelamento tecidual e sensibilização neural. Compreender esses mecanismos moleculares evidencia potenciais alvos terapêuticos, incluindo bloqueadores específicos de canais iônicos, inibidores das metaloproteinases da matriz (MMP), moduladores de receptores, agentes antifibróticos e estratégias de proteção endotelial. Nesse circuito integrado e autorreforçado (estrutural, inflamatório, isquêmico e neuromolecular), a inflamação promove a hipóxia, a hipóxia intensifica o remodelamento tecidual, e ambas aumentam a sensibilização neural, consolidando um estado de dor persistente e refratária [11, 13, 26].

Esse arcabouço delineia uma perspectiva renovada sobre os alvos terapêuticos, que devem visar à modulação inflamatória e à melhora da perfusão tecidual. A ilustração esquemática do mecanismo neuromolecular é apresentada na Figura 4.

4.5. Modelo integrativo da dor no lipedema

O modelo integrativo sugere que o tecido adiposo no lipedema atua como um órgão ativo produtor de dor, e não apenas como local de armazenamento de lipídios. Portanto, estratégias terapêuticas focadas exclusivamente na redução volumétrica são insuficientes. O manejo deve abranger também, como pilares fundamentais, a modulação inflamatória, a restauração da perfusão microvascular, a preservação da função fascial e a neuroproteção. Vale notar que os quatro eixos interagem e se reforçam mutuamente, formando uma grande rede interconectada, com alças de retroalimentação circulares e em cascata, que resulta, em última instância, em dor crônica intensa, desproporcional ao estímulo aplicado.

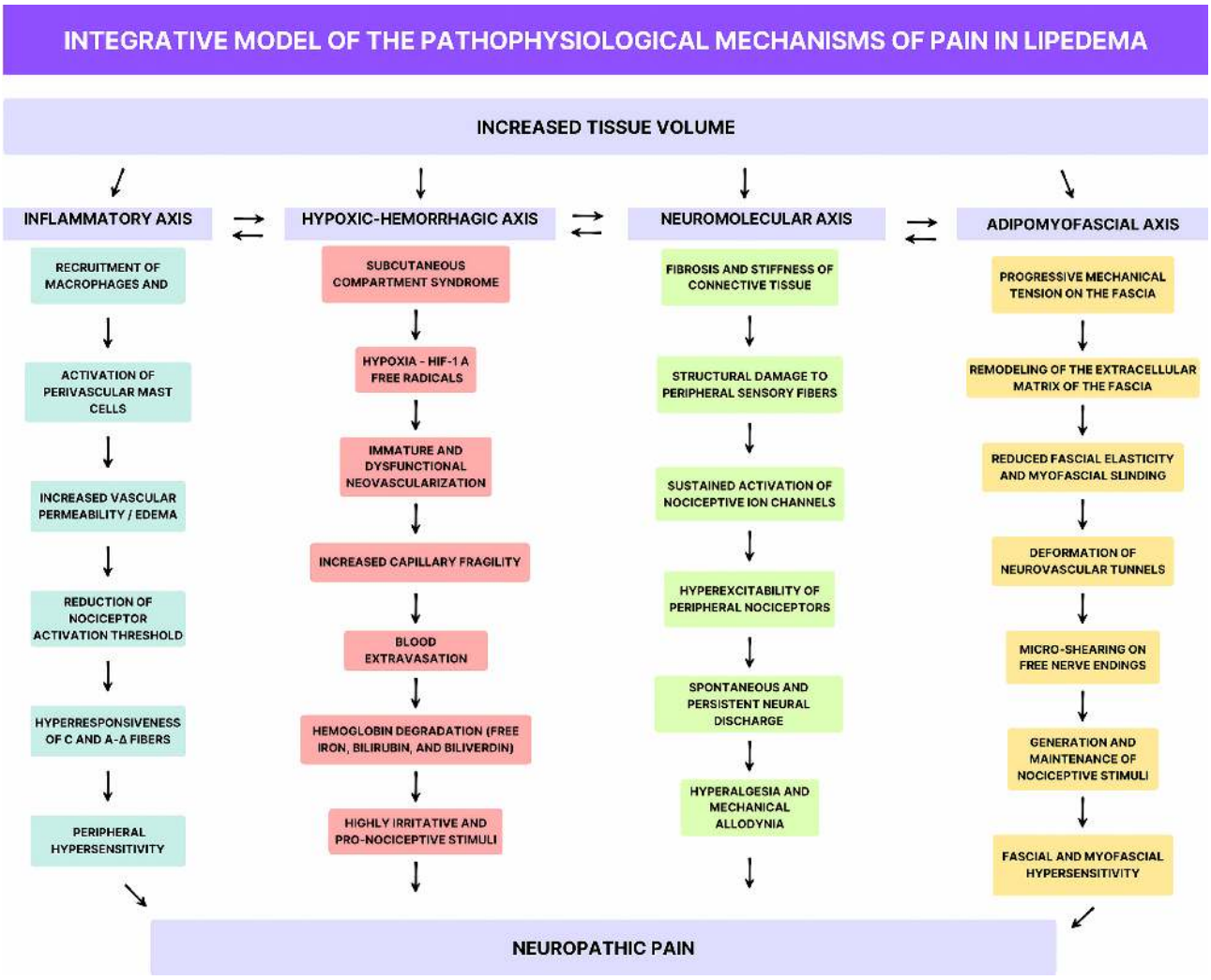


Figura 5. Ilustração esquemática da integração dos eixos fisiopatológicos no mecanismo da dor no lipedema. (Texto da figura em inglês, como publicado.)

Os autores propõem um modelo multifatorial da dor no lipedema (Figura 5): a inflamação intensifica a hipóxia e a fibrose; o remodelamento fascial altera a biomecânica e amplifica a sinalização nociceptiva; e a neuroinflamação integra estímulos vindos do tecido adiposo, da vasculatura e da fáscia, produzindo dor neuropática persistente e multidimensional, frequentemente desproporcional ao volume adiposo.

Obesidade, doença venosa, linfedema, idade, estado menopausal e uso de analgésicos podem ser fatores de confusão, afetando de forma independente a inflamação, a microcirculação, a rigidez da fáscia e a dor no lipedema. A maioria dos estudos incluídos não tinha controles pareados nem ajuste para esses fatores, o que limita a possibilidade de atribuir as alterações observadas especificamente ao lipedema. Portanto, embora a evidência atual sugira mecanismos fisiopatológicos plausíveis, os achados devem ser interpretados com cautela.

5. Conclusões

Apesar do reconhecimento crescente do lipedema e do volume cada vez maior de pesquisas nos últimos anos, sua principal manifestação clínica, a dor, continua pouco compreendida e tratada de forma inadequada. Subdividindo sua fisiopatologia em componentes distintos, pode-se alcançar uma compreensão mais clara. Esses componentes, chamados de eixos, incluem os mecanismos inflamatório, hipóxico-hemorrágico, adipomiofascial e neuromolecular.

Os eixos interagem de forma sinérgica no tecido subcutâneo, estabelecendo correlações diretas e cíclicas entre o dano tecidual e a hiperexcitabilidade nociceptiva. Essa interação resulta em dor intensa, desproporcional ao estímulo, que acaba evoluindo para dor crônica.

Diante dessa complexidade, abordagens terapêuticas centradas exclusivamente na redução de gordura são insuficientes para o controle eficaz da dor. Novas terapias dirigidas à dor podem ser transformadoras se visarem à modulação inflamatória, à atenuação do estresse oxidativo, à redução da permeabilidade vascular, à melhora da perfusão microvascular, à preservação da função miofascial e à neuroproteção. São necessários estudos futuros, com coortes bem caracterizadas, grupos-controle adequados e análises multivariadas, para distinguir as alterações específicas do lipedema daquelas relacionadas a comorbidades ou a fatores ligados à idade. Essas investigações são essenciais para fortalecer a inferência causal, esclarecer a contribuição relativa de cada eixo mecanístico e orientar estratégias terapêuticas dirigidas ao manejo da dor no lipedema.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse relacionados à publicação deste artigo.

Referências

1. Amato, A.C.M., Amato, F.C.M., Amato, J.L.S. and Benitti, D.A. (2022) Lipedema Prevalence and Risk Factors in Brazil. Jornal Vascular Brasileiro, 21, e20210198. https://doi.org/10.1590/1677-5449.202101982
2. Torre, Y.S.L., Wadeea, R., Rosas, V. and Herbst, K.L. (2018) Lipedema: Friend and Foe. Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation, 33, Article ID: 20170076. https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0076
3. Herbst, K.L., Kahn, L.A., Iker, E., Ehrlich, C., Wright, T., McHutchison, L., et al. (2021) Standard of Care for Lipedema in the United States. Phlebology: The Journal of Venous Disease, 36, 779-796. https://doi.org/10.1177/02683555211015887
4. Felmerer, G., Stylianaki, A., Hägerling, R., Wang, A., Ströbel, P., Hollmén, M., et al. (2020) Adipose Tissue Hypertrophy, an Aberrant Biochemical Profile and Distinct Gene Expression in Lipedema. Journal of Surgical Research, 253, 294-303. https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.03.055
5. Vargas, D., Santos, A.M.R., Bueno, A.N., Bezerra, A.S., Bianchi, M.D.A. and Amato, A.C.M. (2025) The Challenge of a Qualitative Ultrasonographic Classification in Lipedema. Journal of Biomedical Science and Engineering, 18, 106-112. https://doi.org/10.4236/jbise.2025.184008
6. Vargas, D., Lellis, R.F., Chagas, L.C., Saiki, P.Y., Santos, A.M.R., Bianchi, M.D.A., et al. (2025) Case Report of Painful Nodules in Lipedema: Correlation between Qualitative Ultrasonographic Classification and Histological Findings. Journal of Biomedical Science and Engineering, 18, 372-383. https://doi.org/10.4236/jbise.2025.188026
7. Foureaux, T.O., Vargas, D., Lellis, R.F., Chagas, L.C., Cunha, I.W.D., Saiki, P.Y., et al. (2025) The Hyperechoic Nodules in Lipedema Are Not All the Same: Description of Criteria and Their Qualitative Patterns. Journal of Biomedical Science and Engineering, 18, 401-407. https://doi.org/10.4236/jbise.2025.1810029
8. Yoshida, T. and Migita, C.T. (2000) Mechanism of Heme Degradation by Heme Oxygenase. Journal of Inorganic Biochemistry, 82, 33-41. https://doi.org/10.1016/s0162-0134(00)00156-2

9. He, Q., Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Yun, Z. and Ye, J. (2011) Regulation of Hif-1α Activity in Adipose Tissue by Obesity-Associated Factors: Adipogenesis, Insulin, and Hypoxia. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 300, E877-E885. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00626.2010
10. Langevin, H.M. (2021) Fascia Mobility, Proprioception, and Myofascial Pain. Life, 11, Article 668. https://doi.org/10.3390/life11070668
11. Wirkner, K., Sperlagh, B. and Illes, P. (2007) P2X3 Receptor Involvement in Pain States. Molecular Neurobiology, 36, 165-183. https://doi.org/10.1007/s12035-007-0033-y
12. Chakraborty, A., Crescenzi, R., Usman, T.A., Reyna, A.J., Garza, M.E., Al-Ghadban, S., et al. (2022) Indications of Peripheral Pain, Dermal Hypersensitivity, and Neurogenic Inflammation in Patients with Lipedema. International Journal of Molecular Sciences, 23, Article 10313. https://doi.org/10.3390/ijms231810313
13. Poojari, A., Dev, K. and Rabiee, A. (2022) Lipedema: Insights into Morphology, Pathophysiology, and Challenges. Biomedicines, 10, Article 3081. https://doi.org/10.3390/biomedicines10123081
14. Kruppa, P., Gohlke, S., Łapiński, K., Garcia-Carrizo, F., Soultoukis, G.A., Infanger, M., et al. (2023) Lipedema Stage Affects Adipocyte Hypertrophy, Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation and Interstitial Fibrosis. Frontiers in Immunology, 14, Article 1223264. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1223264
15. Grewal, T., Kempa, S. and Buechler, C. (2025) Lipedema: A Disease Triggered by M2 Polarized Macrophages? Biomedicines, 13, Article 561. https://doi.org/10.3390/biomedicines13030561
16. Rabiee, A. (2025) Lipedema and Adipose Tissue: Current Understanding, Controversies, and Future Directions. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 13, Article 1691161. https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1691161
17. Suarez-Rodriguez, V., Fede, C., Pirri, C., Petrelli, L., Loro-Ferrer, J.F., Rodriguez-Ruiz, D., et al. (2022) Fascial Innervation: A Systematic Review of the Literature. International Journal of Molecular Sciences, 23, Article 5674. https://doi.org/10.3390/ijms23105674
18. Herbst, K.L. (2023) A New Theory: Lipedema Caused by Subclinical Compartment Syndrome. Lympha Press® Compression Pumps Garments. https://www.lymphapress.com/thought-leadership/a-new-theory-lipedema-caused-by-subclinical-compartment-syndrome/
19. Streubel, M.K., Baumgartner, A., Meier-Vollrath, I., Frambach, Y., Brandenburger, M. and Kisch, T. (2024) Transcriptomics of Subcutaneous Tissue of Lipedema Identified Differentially Expressed Genes Involved in Adipogenesis, Inflammation, and Pain. Plastic and Reconstructive Surgery—Global Open, 12, e6288. https://doi.org/10.1097/gox.0000000000006288
20. AL-Ghadban, S., Cromer, W., Allen, M., Ussery, C., Badowski, M., Harris, D., et al. (2019) Dilated Blood and Lymphatic Microvessels, Angiogenesis, Increased Macrophages, and Adipocyte Hypertrophy in Lipedema Thigh Skin and Fat Tissue. Journal of Obesity, 2019, Article ID: 8747461. https://doi.org/10.1155/2019/8747461
21. Pavan, P.G., Stecco, A., Stern, R. and Stecco, C. (2014) Painful Connections: Densification versus Fibrosis of Fascia. Current Pain and Headache Reports, 18, Article No. 441. https://doi.org/10.1007/s11916-014-0441-4
22. Fede, C., Pirri, C., Fan, C., Albertin, G., Porzionato, A., Macchi, V., et al. (2019) Sensitivity of the Fasciae to Sex Hormone Levels: Modulation of Collagen-I, Collagen-Iii and Fibrillin Production. PLOS ONE, 14, e0223195. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223195

23. Stecco, A., Gesi, M., Stecco, C. and Stern, R. (2013) Fascial Components of the Myofascial Pain Syndrome. Current Pain and Headache Reports, 17, Article No. 352. https://doi.org/10.1007/s11916-013-0352-9
24. Matteini, P., Dei, L., Carretti, E., Volpi, N., Goti, A. and Pini, R. (2009) Structural Behavior of Highly Concentrated Hyaluronan. Biomacromolecules, 10, 1516-1522. https://doi.org/10.1021/bm900108z
25. Pirri, C., Pirri, N., Petrelli, L., Fede, C., De Caro, R. and Stecco, C. (2025) An Emerging Perspective on the Role of Fascia in Complex Regional Pain Syndrome: A Narrative Review. International Journal of Molecular Sciences, 26, Article 2826. https://doi.org/10.3390/ijms26062826
26. Krajewski, J.L. (2020) P2X3-Containing Receptors as Targets for the Treatment of Chronic Pain. Neurotherapeutics, 17, 826-838. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00934-2

Tradução não oficial — Vargas D, Foureaux TO, Bianchin PRG, Lellis RF, Chagas LC, Saiki PY, et al.. The Etiology of Pain in Lipedema Is Not Yet Fully Understood. An Integrative Synthesis of Inflammatory, Hypoxic-Hemorrhagic, Adipomyofascial, and Neuromolecular Mechanisms Based on Histopathological Evidences. Journal of Biomedical Science and Engineering. 2026;19(3):129-140. doi:10.4236/jbise.2026.193011 — https://vascular.cc/artigos/the-etiology-of-pain-in-lipedema-is-not-yet-fully-understood-an-integrative-synthesis-of-inflammatory-hypoxic-hemorrhagic-adipomyofascial-and-neuromolecular-mechanisms-based-on-histopathological-evidences/pt/