



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

RYAN CRISTIAN DA SILVA

**LECTINAS NA ENDOMETRIOSE: UMA OPORTUNIDADE
PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA ABORDAGEM
TERAPÊUTICA**

Recife
2024

RYAN CRISTIAN DA SILVA

**LECTINAS NA ENDOMETRIOSE: UMA OPORTUNIDADE
PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA ABORDAGEM
TERAPÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Elba Verônica Matoso Maciel
de Carvalho

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

da Silva, Ryan Cristian.

LECTINAS NA ENDOMETRIOSE: UMA OPORTUNIDADE PARA O
DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA ABORDAGEM TERAPÊUTICA /
Ryan Cristian da Silva. - Recife, 2024.

58 p. : il., tab.

Orientador(a): Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho

Coorientador(a): Fernanda das Chagas Ângelo Mendes Tenório

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Biomedicina, 2024.

1. Endometriose. 2. Lectinas. 3. Glicosilação. 4. Terapias alternativas. 5.
Biomarcadores. I. de Carvalho, Elba Verônica Matoso Maciel. (Orientação). II.
Tenório, Fernanda das Chagas Ângelo Mendes. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

RYAN CRISTIAN DA SILVA

**LECTINAS NA ENDOMETRIOSE: UMA OPORTUNIDADE
PARA O DESENVOLVIMENTO DE UMA NOVA ABORDAGEM
TERAPÊUTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
em Biomedicina da Universidade
Federal de Pernambuco, como
pré-requisito à obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Elba Verônica Matoso Maciel de Carvalho
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Bioquímica

Prof. Dr. Bruno Mendes Tenorio
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Histologia e Embriologia

Prof. Dr. Leucio Duarte Vieira Filho
Universidade Federal de Pernambuco / Departamento de Fisiologia e Farmacologia

*Dedico este trabalho às minhas avós,
Dona Auriceia e Dona Argentina, que
me ensinaram, com seu exemplo de
vida, que independentemente da idade
e saúde, é somente com Jesus Cristo
que os percalços se tornam nada e a
glória se aproxima.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser minha força, guia e sustento em todos os momentos, especialmente nos desafios enfrentados durante essa jornada acadêmica.

Às minhas orientadoras, Elba e Fernanda, minha mais profunda gratidão por acreditar em meu potencial e me guiar com tanta dedicação. Suas orientações e apoio constante e paciência foram cruciais para que eu me desenvolvesse como aluno e pesquisador, sou grato por cada conselho, bronca, elogio e ensinamento ao longo dessa caminhada.

Patriky, minha eterna gratidão a você, que acreditou em mim desde o começo, me apresentou à Elba e me acompanhou em tantas aventuras. Obrigado pelas fofocas, pelas caronas, pelas conversas e cantorias que tornaram essa jornada mais leve e divertida. Sua amizade é um presente que levo para a vida.

Ao meu parceiro de laboratório, Alisson. Sou imensamente grato pela amizade sincera, pela confiança, pelas conversas enriquecedoras e pelas risadas que compartilhamos, mesmo nos momentos mais desafiadores. É uma alegria imensa ter te acolhido no laboratório e testemunhar sua constante evolução. Cada "perrengue" vivido juntos se transformou em uma oportunidade de aprendizado e crescimento. Agradeço por cada instante ao seu lado, que tornou essa jornada ainda mais especial.

Às "surtadas" – Caio, Manuella, Laura, Burgos, Ecclesiastes e Bruna – vocês foram minha base durante as cadeiras da graduação. Sem vocês, sem nossos momentos de estudo, nossos Google Meets e chamadas no Discord, eu nunca teria chegado até aqui. Sou imensamente grato por cada risada, desabafo e todo o apoio.

À Alicia, minha eterna gratidão por todas as oportunidades científicas nas quais você me permitiu me inserir. Além de ser uma mentora incrível, você se tornou uma grande amiga. As risadas e momentos que compartilhamos tornaram os dias muito mais leves e especiais. Sua amizade é um presente que levarei comigo para sempre.

À Fernanda Pacífico, minha sincera gratidão pela sua bondade e generosidade. Obrigado por todas as dicas valiosas na vida pessoal e profissional, e por me mostrar, com seu exemplo, o que significa ser um verdadeiro profissional biomédico e um companheiro de trabalho.

À minha amada Anne Beatriz, meu suporte, meu par, minha dupla, meu equilíbrio. Para ser sincero, sem você, eu nem teria iniciado essa jornada acadêmica. Você esteve ao meu lado nos momentos mais desafiadores, me incentivando quando eu pensei em desistir e celebrando cada pequena vitória comigo. Você é a razão pela qual continuo a evoluir, dia após dia. Tudo o que construímos até aqui, e tudo o que ainda construiremos, é por nós e para nós. Sou eternamente grato por cada gesto de amor e por cada palavra de apoio. Nada disso teria sido possível sem você.

Dedico este trabalho à minha família, minha maior fonte de amor, força e inspiração. Ao meu pai, Jairo Batista, por ser meu exemplo de integridade e dedicação; à minha mãe, Amanda Cristina, por todo o carinho, sacrifício e apoio incondicional em cada passo da minha jornada. Vocês dois, juntos, me proporcionaram a base sólida que me permitiu sonhar e alcançar tudo o que consegui até aqui. À minha avó materna, Auriceia Fernandes, e à minha avó paterna, Argentina Amélia, meu eterno agradecimento por todo o amor, ensinamentos e pela fé que sempre depositaram em mim. Vocês são a personificação de sabedoria e perseverança, e carrego comigo os valores que aprendi ao observar suas vidas de coragem e dedicação. Sou profundamente privilegiado por ter nascido em uma família que sempre me proporcionou uma vida confortável e cheia de oportunidades. Foi esse alicerce que me permitiu chegar até o final da graduação, e é para honrar cada um de vocês que me esforço a cada dia. Tudo o que faço é em reconhecimento ao amor, cuidado e confiança que vocês depositaram em mim. Este trabalho é fruto de toda a dedicação que vocês me ensinaram a ter, e dedico essa conquista a vocês com todo o meu coração.

*“Meu alegre coração palpita por um universo
de esperança.”*

Izumi Sakai

Silva, Ryan Cristian. **Lectinas na endometriose: uma oportunidade para o desenvolvimento de uma nova abordagem terapêutica**. 2024. 58 páginas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

A endometriose é uma condição inflamatória crônica, dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio fora da cavidade uterina. Por conta de sua etiologia ainda ser desconhecida, os tratamentos disponíveis apresentam limitações significativas, visando apenas aliviar os sintomas sem proporcionar uma cura definitiva. Isso tem incentivado a busca por alternativas terapêuticas menos invasivas e mais seguras. Nesse cenário, as lectinas surgem como uma promissora área de pesquisa por serem proteínas com a capacidade de se ligarem a carboidratos e têm sido estudadas por seu potencial biotecnológico em diversos contextos patológicos. Sendo assim, o presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, buscando analisar o papel das lectinas na patogênese da endometriose e se elas poderiam ser estudadas como potenciais alvos terapêuticos, especialmente no que diz respeito à inibição delas. Os resultados indicaram que nos implantes endometriais ocorre um aumento na expressão de lectinas. Esse fenômeno indica que elas desempenham um papel central no desenvolvimento da endometriose, influenciando tanto a modulação do sistema imunológico quanto a formação de novos vasos sanguíneos. A utilização das lectinas como alvo terapêutico é uma metodologia desafiadora. Por desempenharem papéis importantes nos processos biológicos, a inibição das lectinas compromete a homeostase do organismo. No entanto, a capacidade de diagnóstico delas é notável e deve ser mais explorada para o desenvolvimento de novas linhas de diagnóstico menos invasivas. Assim, conclui-se que, embora as lectinas ofereçam grande potencial para melhorar a compreensão da endometriose e desenvolver novas abordagens terapêuticas, é crucial avançar nas pesquisas para garantir que essas proteínas possam ser utilizadas de maneira segura e eficaz em contextos clínicos, além de explorarem seu valor no diagnóstico na doença.

Palavras-chave: Endometriose, Lectinas, Glicosilação, Terapias alternativas

Silva, Ryan Cristian. **Lectins in Endometriosis: An Opportunity for the Development of a New Therapeutic Approach.** 2024. 58 pages. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic inflammatory condition, estrogen-dependent, characterized by the presence of tissue similar to the endometrium outside the uterine cavity. Due to its still unknown etiology, the available treatments have significant limitations, aiming only to alleviate symptoms without providing a definitive cure. This has encouraged the search for less invasive and safer therapeutic alternatives. In this context, lectins emerge as a promising area of research, as they are proteins capable of binding to carbohydrates and have been studied for their biotechnological potential in various pathological contexts. Thus, this study consists of an integrative literature review, seeking to analyze the role of lectins in the pathogenesis of endometriosis and whether they could be studied as potential therapeutic targets, especially concerning their inhibition. The results indicated that in endometrial implants, there is an increase in the expression of lectins. This phenomenon suggests that they play a central role in the development of endometriosis, influencing both the modulation of the immune system and the formation of new blood vessels. The use of lectins as a therapeutic target is a challenging methodology. Since they play important roles in biological processes, the inhibition of lectins compromises the body's homeostasis. However, their diagnostic capability is remarkable and should be further explored for the development of less invasive diagnostic approaches. Thus, it is concluded that, although lectins offer great potential to improve the understanding of endometriosis and develop new therapeutic approaches, it is crucial to advance research to ensure that these proteins can be used safely and effectively in clinical contexts, in addition to exploring their value in diagnosing the disease.

Keywords: Endometriosis, Lectins, Glycosylation, Alternative therapies

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1** – Visualização macroscópica e microscópica do sistema reprodutor feminino, destacando as principais estruturas anatômicas e suas características histológicas. 16
- Figura 2** – Representação esquemática do ciclo menstrual, ilustrando as fases menstrual, folicular, ovulatória e lútea. 18
- Figura 3** – Visualização macroscópica e microscópica de implante endometriótico no ovário. 20
- Figura 4** – Teorias sobre a origem da endometriose, destacando os principais mecanismos propostos. 23
- Figura 5** – Processo de desenvolvimento da lesão endometriótica, envolvendo migração celular, adesão à cavidade peritoneal, seguida por inflamação e estabelecimento da lesão. 26
- Figura 6** – Achados ultrassonográficos e laparoscópicos dos diferentes subtipos de endometriose. 28
- Figura 7** – Classificação da endometriose segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. As setas rosas indicam os implantes superficiais; as setas roxas apontam as aderências densas; as setas azuis indicam aderências finas 29
- Figura 8** – Representação esquemática dos quatro principais tipos de lectinas conforme estrutura: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas. 35
- Figura 9** – Fluxograma das etapas metodológicas da revisão integrativa, incluindo identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. 39
- Figura 10** – Mecanismos de ação das lectinas na patogênese da endometriose. Receptores lectina tipo C (A); Galectina 1 (B); Galectina 3 (C); Galectina 9 (D). 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Principais tipos de lectinas abordados nos estudos selecionados e o impacto de suas funções na interação com carboidratos e na endometriose. 41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASK-1	Quinase reguladora de sinalização de apoptose-1
ASRM	Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva
COL-1	Colágeno do tipo 1
COX-2	Ciclooxigenase-2
CTGF	Fator de crescimento do tecido conjuntivo
Gal-1	Galectina-1
Gal-3	Galectina-3
Gal-9	Galectina-9
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
IgG	Imunoglobulina G
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-6	Interleucina-6
LH	Hormônio Luteinizante
MCP-1	Proteína Quimiotática de Monócitos-1
MMP9	Metaloproteinase da Matriz 9
MMPs	Metaloproteinases da Matriz
NF- κ B	Fator Nuclear kappa de Cadeia Leve de Células B Ativadas
mRNA	RNA mensageiro
NK	Natural Killer
RM	Ressonância Magnética
RT-PCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real
TGF- β 1	Fator de Crescimento Transformador beta 1
TIM-3	Domínio de Imunoglobulina e Mucina de Célula 3
USTV	Ultrassonografia transvaginal
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR2	Receptor 2 do Fator de Crescimento Endotelial Vascular
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO.....	14
2) REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1 ENDOMETRIOSE.....	15
2.1.1 SISTEMA REPRODUTOR FEMININO.....	15
2.1.2 DEFINIÇÃO DA ENDOMETRIOSE.....	19
2.1.3 ETIOPATOGENIA.....	22
2.1.4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO.....	26
2.1.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO.....	30
2.1.6 ENDOMETRIOSE E GLICOSILAÇÃO.....	31
2.2 LECTINAS.....	33
2.2.1 DEFINIÇÃO.....	33
2.2.2 CLASSIFICAÇÃO.....	34
2.2.3 APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS.....	35
3) OBJETIVOS.....	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	37
4) METODOLOGIA.....	38
5) RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
6) CONCLUSÃO.....	49
REFERÊNCIAS.....	50

1) INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica, dependente de estrogênio, caracterizada pela presença de tecido semelhante ao endométrio (glândulas e/ou estroma) fora da cavidade uterina. Geralmente, esses implantes se localizam nas superfícies peritoneais da pelve, mas podem também afetar os ovários, a bexiga, o intestino e, em casos mais raros, órgãos extra-pélvicos (Liu *et al.*, 2019).

A etiologia da endometriose ainda é desconhecida e seus sintomas inespecíficos dificultam um diagnóstico rápido e preciso. Diversas teorias sugerem que fatores genéticos, hormonais e imunológicos contribuem para seu desenvolvimento. A hipótese mais aceita atualmente, proposta por Sampson em 1927, sugere que o refluxo menstrual permite que células endometriais migrem para a cavidade peritoneal e mantenham suas características intrínsecas, escapando da resposta imunológica (Vigano *et al.*, 2018).

O tratamento da endometriose prioriza o alívio das dores menstruais, frequentemente relatadas pelas pacientes por meio de fármacos hormonais ou procedimentos cirúrgicos. Embora já bem estabelecidas, essas metodologias são altamente invasivas e envolvem riscos significativos para a paciente. Além disso, diversos estudos indicam que essas abordagens nem sempre são completamente eficazes e não excluem a possibilidade de recidivas (Krupa *et al.*, 2021).

Sendo assim, há uma necessidade crescente de desenvolver novas ferramentas que facilitem o diagnóstico da endometriose e possibilitem o desenvolvimento de terapias menos agressivas. Na endometriose, mudanças na estrutura dos glicanos e na expressão de proteínas que interagem com carboidratos, como as lectinas, desempenham um papel importante. Essas interações modulam diversas reações que favorecem a progressão da doença (Hu; Tateno & Hirabayashi, 2015). Nesse contexto, as lectinas se destacariam como potenciais biomarcadores e alvos terapêuticos, o que abre caminho para novas abordagens diagnósticas e terapêuticas menos invasivas.

2) REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENDOMETRIOSE

2.1.1 SISTEMA REPRODUTOR FEMININO

Os órgãos reprodutivos femininos humanos são derivados do mesoderma, epitélio celômico e mesênquima e são formados durante a organogênese mulleriana. Eles se dividem em três grupos principais: gônadas, ductos reprodutivos e genitália externa (Vogazianou, 2019).

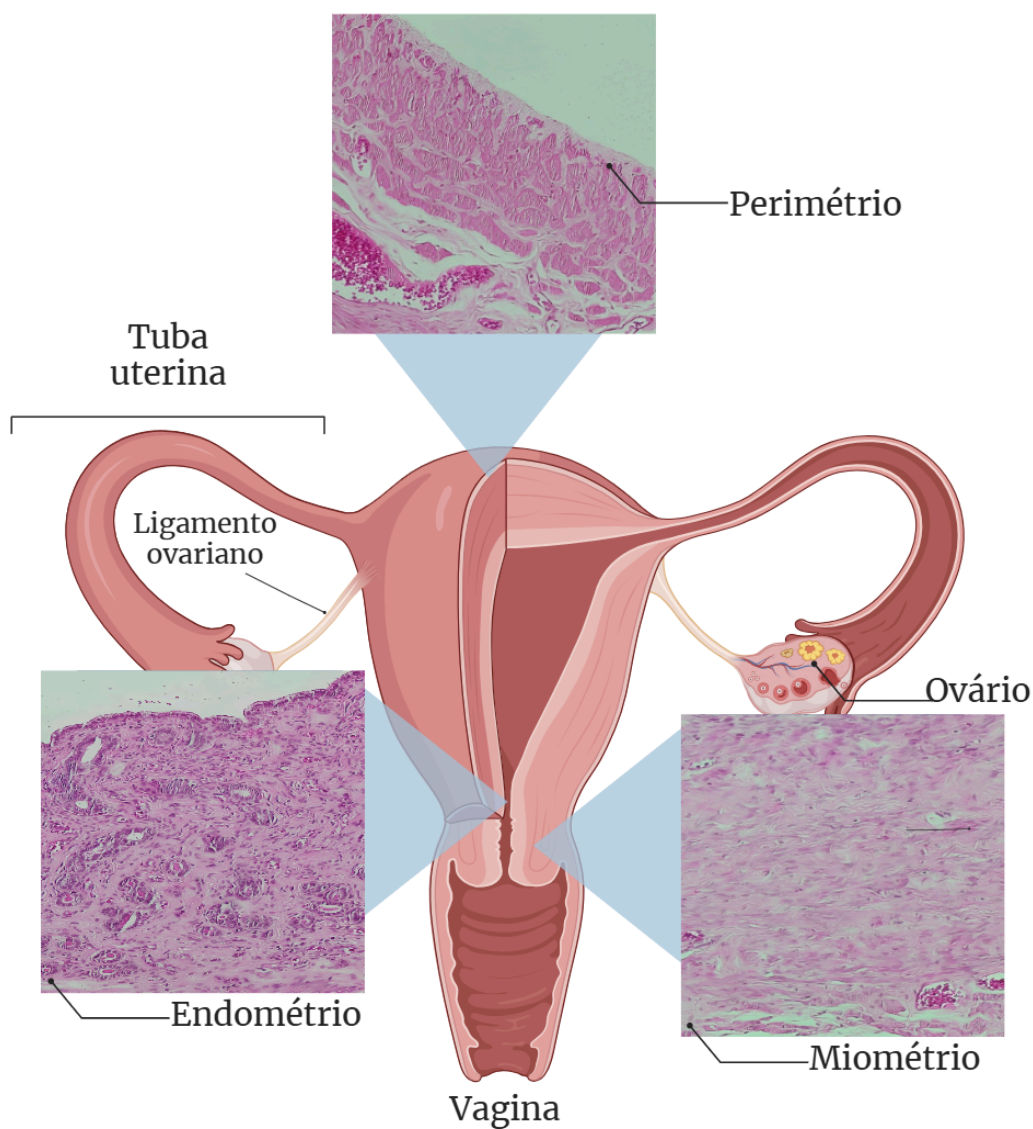
Com a principal função reprodutiva, o útero é um órgão oco e fibromuscular. Como consta na Figura 1, ele é revestido por camadas essenciais para seu funcionamento. O perimétrio é a camada mais externa, consistindo em uma fina camada de tecido conjuntivo que protege e recobre a superfície externa. O miométrio, camada intermediária e mais espessa, é formado por tecido muscular liso, responsável pelas contrações uterinas. Internamente, o endométrio, uma camada mucosa que contém um epitélio cilíndrico, composto por células não ciliadas secretoras e células ciliadas, além de glândulas tubulares simples e uma lâmina própria rica em células mesenquimatosas de suporte (Tempest *et al.*, 2020).

Estruturalmente, o endométrio pode ser dividido em duas camadas: a camada funcional e a camada basal. A camada funcional está localizada mais próxima ao lúmen e é onde se encontram as glândulas, envoltas por um estroma frouxo e altamente sensível aos estímulos hormonais. Este estroma é rico em fibroblastos, vasos sanguíneos e diversos leucócitos. A camada basal, situada mais internamente, próxima ao miométrio, é onde estão localizadas as bases horizontais e ramificadas das glândulas. Ela é rica em vasos sanguíneos e atua como o compartimento germinativo, contendo células-tronco responsáveis pela reestruturação da camada funcional a cada ciclo descamativo (Yamaguchi *et al.*, 2021).

Assim, o endométrio é um tecido altamente dinâmico que, de maneira única entre os tecidos adultos, passa por descamações, reparos e regenerações cíclicas sem cicatrização ao longo de toda a vida reprodutiva da mulher, que abrange aproximadamente 400 ciclos. Assim como demonstra Figura 2, esse processo, que

ocorre em média a cada 28 dias, é conhecido como ciclo menstrual que pode ser dividido em três fases, nas quais o endométrio se prolifera para se tornar mais receptivo a uma possível concepção, mediada pela exposição sequencial de esteroides sexuais regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-ovário (Salamonsen; Hutchison & Gargett, 2021).

Figura 1: Visualização macroscópica e microscópica do sistema reprodutor feminino, destacando as principais estruturas anatômicas e suas características histológicas.



Fonte: Autor, 2024

Durante os primeiros dias de cada ciclo menstrual, a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo resulta em um aumento moderado na concentração do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), que são secretados pela hipófise anterior. Esses hormônios estimulam o crescimento dos folículos ovarianos e a produção de estrogênio, que prepara o endométrio para uma possível concepção (Santamaria *et al.*, 2018). Essa fase, denominada fase proliferativa, é quando ocorre a regeneração do endométrio após a descamação. O epitélio glandular se apresenta fino e reto, com um grande número de mitoses e uma alta produção de componentes da matriz extracelular (MEC) (Maybin & Critchley, 2015).

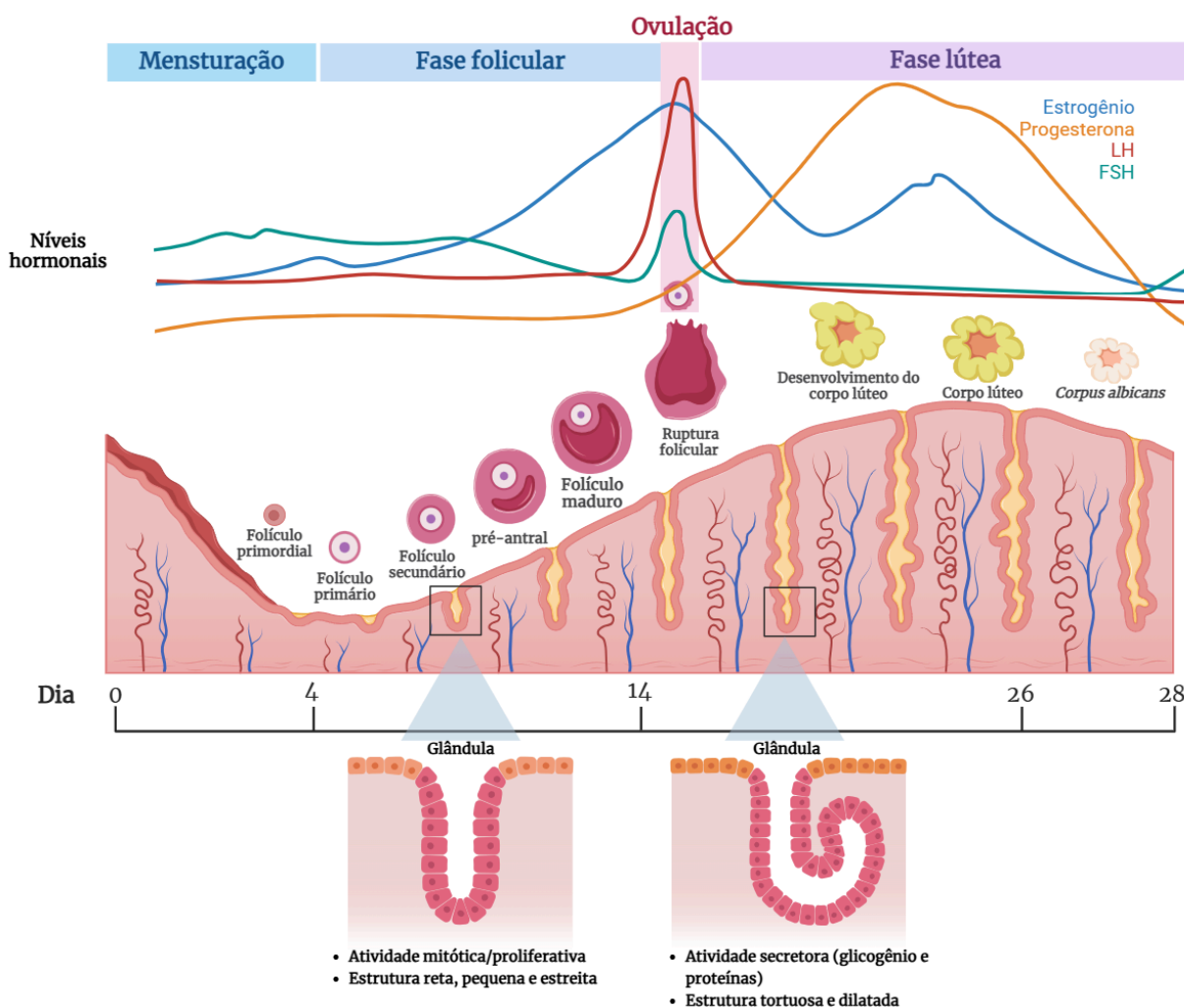
Além disso, o FSH estimula o recrutamento de folículos ovarianos primordiais e a maturação e crescimento de um folículo dominante. A elevação dos níveis de estrogênio ativa o eixo hipotálamo-hipofisário, suprimindo os níveis de LH e FSH. No entanto, quando os níveis de estrogênio atingem um pico máximo, ocorre um estímulo dos ovários para a hipófise, resultando em um aumento súbito de LH, que induz o processo de ovulação. Após a liberação do ovócito, o LH provoca mudanças nas células da granulosa e da teca interna do folículo maduro rompido, transformando-o no corpo lúteo. O corpo lúteo mantém uma produção mínima de estrogênio e começa a produzir progesterona em maiores quantidades (Itiyeva, 2022).

A presença da progesterona inicia uma nova fase do ciclo menstrual, conhecida como fase secretora. Durante essa fase, as glândulas endometriais secretam substâncias como glicosaminoglicanos, e há um acúmulo de glicogênio nas células estromais. O epitélio torna-se alto e edemaciado, e as glândulas tornam-se tortuosas. Essas condições criam um ambiente adequado para a implantação do embrião (Carlson & Shaw, 2019).

Na ausência da fecundação do ovócito, os picos de estrogênio e progesterona causam um feedback negativo sobre o LH. A diminuição do LH causa degeneração do corpo lúteo em *corpus albicans*, seguida pela redução dos níveis de estrogênio e progesterona. Essa queda provoca a interrupção do aporte sanguíneo e a descamação da camada funcional do endométrio, iniciando a fase menstrual e reiniciando o ciclo com um novo estímulo ao hipotálamo (Carlson & Shaw, 2019).

A regularidade dos ciclos menstruais é considerada um indicador importante da saúde reprodutiva e da fertilidade das mulheres. Entre a menarca e a menopausa, a maioria das mulheres menstrua, e esse processo pode ter um impacto significativo no bem-estar físico, mental e social. Por isso, é essencial reconhecer distúrbios menstruais, especialmente quando eles indicam alguma alteração (Heffner & Schust, 2010; Zhang *et al.*, 2017). Alterações no ciclo menstrual podem ter diversas causas, incluindo disfunções no eixo hipotálamo-hipófise, disfunções ovarianas e/ou tireoidianas, além de patologias como a endometriose (Lakoma, Kukharuk & Śliż, 2023).

Figura 2: Representação esquemática do ciclo menstrual, ilustrando as fases menstrual, folicular, ovulatória e lútea.



Fonte: Autor, 2024

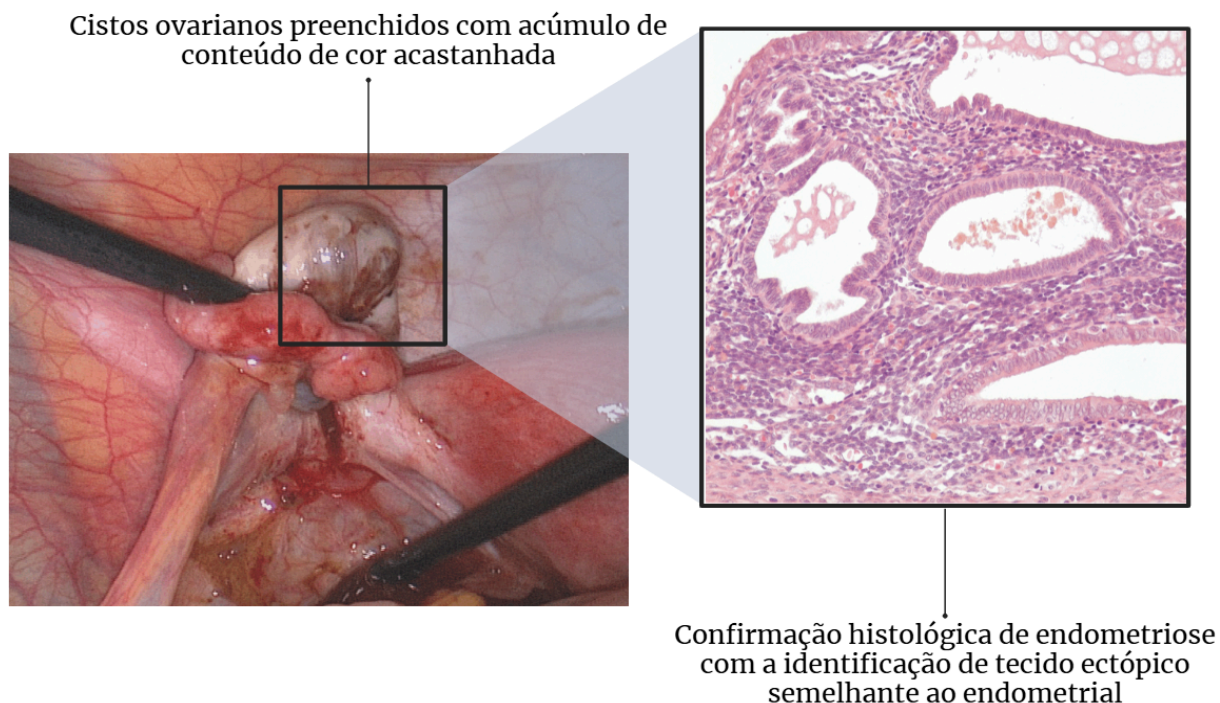
2.1.2 DEFINIÇÃO DA ENDOMETRIOSE

Descrita pela primeira vez por Russel em 1899, quando escreveu em seu manuscrito: "Na microscopia do ovário, ficamos surpresos ao encontrar áreas nas quais há um exato protótipo de glândulas uterinas e da matriz extracelular intraglandular". Durante décadas, a condição foi considerada um achado incidental em cirurgias laparoscópicas realizadas por outras razões ginecológicas e foi reconhecida como adenomioma externo e/ou endometrioma ovariano. No entanto, foi somente após os estudos de Sampson em 1921 que esse grupo de doenças passou a ser corretamente nomeado (Sampson, 1921; Benagiano & Brosens, 1991).

Assim, até os dias atuais, a endometriose é uma desordem ginecológica benigna, inflamatória e estrogênio-dependente, caracterizada pelo crescimento de tecido semelhante ao endométrio (estroma e/ou glândulas) fora da cavidade uterina (Figura 3). Os locais mais frequentemente acometidos são os órgãos pélvicos, especialmente os ovários e o peritônio pélvico, mas a condição também pode afetar a bexiga, o intestino e, em casos mais raros, órgãos extra-pélvicos (Febrasgo, 2021).

As lesões podem variar em tamanho, desde milimétricas até formas císticas que podem atingir o tamanho de uma laranja (Alimi *et al.*, 2018). Esse crescimento anômalo pode irritar os tecidos circundantes, resultando na formação de cicatrizes internas, conhecidas como "aderências", que podem unir os órgãos pélvicos, cobri-los completamente ou envolver partes do intestino (Gehenne *et al.*, 2022).

Figura 3: Visualização macroscópica e microscópica de implante endometriótico no ovário.



Fonte: Adaptado de Cristescu *et al.*, 2013

Alguns fatores de risco têm sido associados à predisposição para o desenvolvimento da endometriose, incluindo o histórico familiar de primeiro grau, a menarca precoce e ciclos menstruais mais prolongados. Além disso, hábitos pessoais, como o consumo de álcool e a exposição a agentes químicos, também estão relacionados, atuando no estresse oxidativo, o que pode prejudicar a homeostase hormonal (Parazzini *et al.*, 2017).

Devido à especificidade dos sintomas, a endometriose continua sendo uma doença subdiagnosticada, resultando em dados epidemiológicos inconsistentes. Estima-se que cerca de 10% das mulheres em idade fértil em todo o mundo sejam afetadas pela condição, especialmente em países industrializados, na qual ela é uma das principais causas de internações entre as doenças ginecológicas (Mikhaleva *et al.*, 2021; Brosens, Gordts & Benagiano, 2013).

Quanto à incidência e aos gastos na saúde pública brasileira, é notável a prevalência de acometimento em mulheres brancas, com idade entre 30 e 49 anos,

especialmente nas regiões Sudeste e Nordeste. Essas regiões também são responsáveis pela maior parte dos recursos públicos destinados a internações e serviços hospitalares, com subsídios que, ao longo de cinco anos, ultrapassaram o valor de R\$70 milhões em gastos hospitalares e tratamentos (Salomé *et al.*, 2020). Além disso, esse valor seria ainda mais significativo se fosse possível estimar os custos decorrentes da incapacidade causada pela doença, como dias de trabalho perdidos, por conta de licenças médicas ou tempo afastado por conta das cirurgias (Kovács *et al.*, 2021).

A maioria das mulheres acometidas pela endometriose apresenta sintomas que podem variar de leves a graves, sendo os principais a dor pélvica e a infertilidade. As queixas de dor são frequentemente relatadas antes do início do sangramento menstrual e podem persistir durante todo o período de fluxo. Além da dismenorreia, a dor também pode se manifestar como dispareunia (dor durante o ato sexual), disúria (dor ao urinar) e disquezia (dor ao evacuar). Outros sintomas associados incluem fadiga, diarreia, constipação, inchaço e náuseas (Rolla, 2019).

Com o tempo, a progressão ativa da endometriose perpetua processos que intensificam a dor, como a inflamação do fluido peritoneal, a neoangiogênese e a neuroangiogênese, além de mecanismos de sensibilização periférica e central da dor. Devido a isso, as pacientes podem apresentar comorbidades, como a síndrome do intestino irritável e a síndrome da bexiga hiperativa. Essa inter-relação ocorre porque as vias nervosas que inervam o cólon, a bexiga e o sistema reprodutivo feminino compartilham mecanismos comuns (Maddern *et al.*, 2020).

A infertilidade é um dos problemas mais significativos enfrentados por mulheres com endometriose. Estudos mostram que as taxas mensais de fecundidade podem ser até 10 vezes menores em comparação com mulheres saudáveis (Adamson; Kennedy & Hummelshoj, 2016). No entanto, a relação direta entre endometriose e infertilidade ainda não é completamente compreendida. Supõe-se que fatores estruturais, bioquímicos e endócrinos alterados desempenham um papel importante nesse processo, reduzindo a qualidade dos oócitos, prejudicando o processo de implantação e até mesmo impedindo o encontro entre os gametas (Filip *et al.*, 2020).

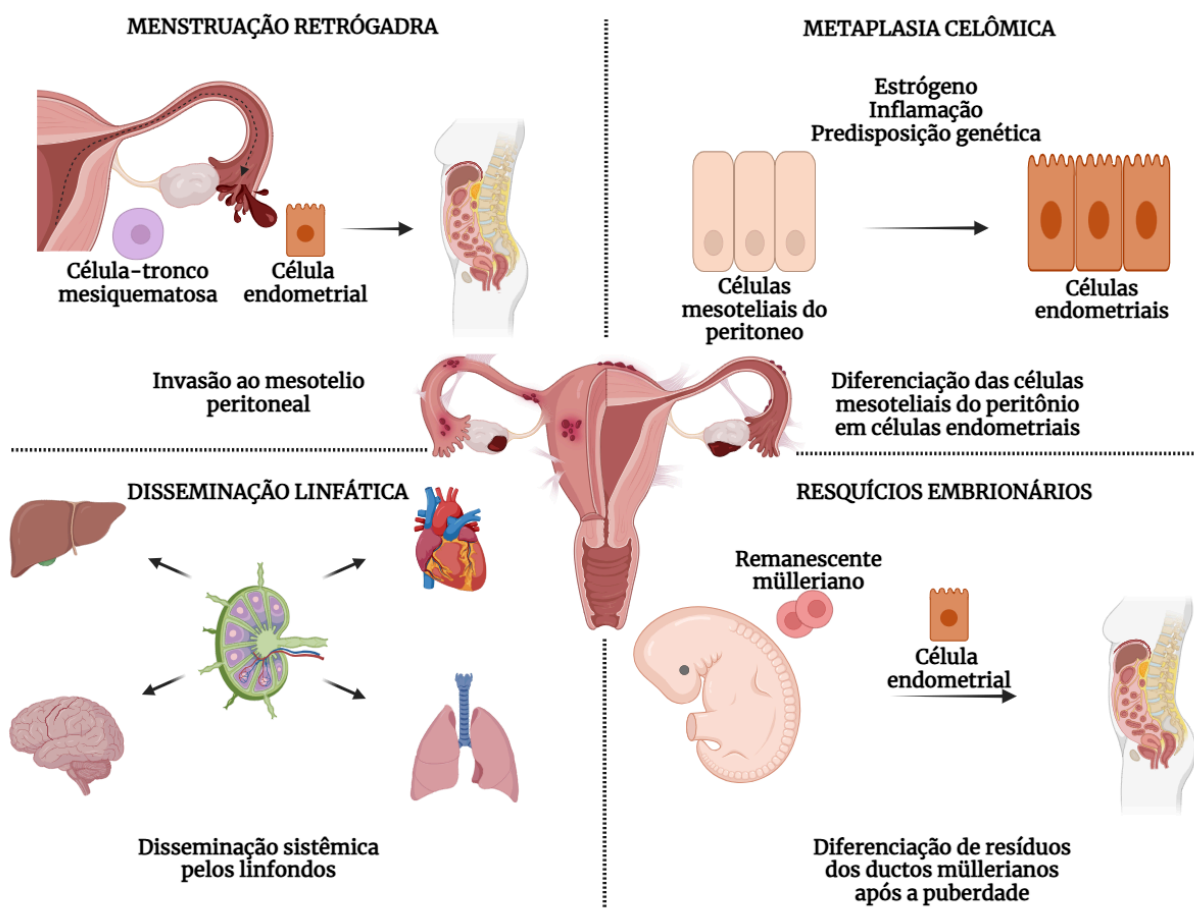
Apesar disso, a endometriose pode ser assintomática em alguns casos, manifestando-se apenas como infertilidade. É importante ressaltar que os sintomas não têm uma relação direta com a gravidade da doença; mulheres com alterações anatômicas severas podem apresentar sintomas leves, enquanto aquelas com alterações mínimas ou moderadas podem sofrer com sintomas incapacitantes (Saunders & Horne, 2021).

Esses reflexos da patologia fazem da endometriose um problema de saúde pública, pois ela traz alterações significativas no estado de saúde da mulher, afetando não apenas a esfera física, mas também a mental, social e econômica (Friend, 2017). A doença impacta desde a vida profissional até os relacionamentos conjugais. Isso é evidenciado por diversos estudos quantitativos sobre índices de qualidade de vida (QV), que mostram que mulheres com endometriose apresentam uma qualidade de vida reduzida em comparação com aquelas que não têm a patologia, com aumentos significativos em índices de introversão, ansiedade e depressão (Bieñ *et al.*, 2020; Silva; Medeiros & Marqui, 2016).

2.1.3 ETIOPATOGENIA

Até hoje, a etiopatogenia da endometriose não foi completamente elucidada, e diversos postulados foram propostos por diferentes pesquisadores. Entre eles, é possível destacar: a) Restos embrionários, que sugere que defeitos no desenvolvimento fetal podem resultar na permanência de restos dos ductos de Muller e Wolff na região pélvica, os quais seriam ativados na puberdade sob a influência dos hormônios sexuais; b) Disseminação linfática, que postula que células endometriais podem se desprender e acessar a circulação sanguínea ou linfática, atingindo e se implantando em locais ectópicos; c) Metaplasia celômica, que propõe que células mesoteliais, sob estímulos hormonais ou ambientais, poderiam sofrer metaplasia, transformando-se em células endometriais, uma vez que ambas compartilham a mesma origem embrionária, o epitélio celômico (Wang; Nicholes & Shih, 2020).

Figura 4: Teorias sobre a origem da endometriose, destacando os principais mecanismos propostos.



Fonte: Autor, 2024

Apesar da existência dessas teorias, a mais aceita pela comunidade científica é a proposta por Sampson (1927), que sugere que o endométrio viável, descamado durante a menstruação, sofre um refluxo pelas tubas uterinas para a cavidade abdominal, onde ocorre a implantação das células. Esse fenômeno é conhecido como menstruação retrógrada. Essa teoria ganhou ainda mais respaldo após estudos indicarem que, juntamente com o tecido endometrial viável, o fluxo retrógrado também transporta células-tronco endometriais, as quais contribuem para o desenvolvimento das lesões (Cousins *et al.*, 2018).

No entanto, a menstruação retrógrada ocorre em cerca de 90% das mulheres que menstruam, mas nem todas desenvolvem endometriose. Além disso,

a teoria de Sampson não explica a presença de focos endometrióticos em locais fora da cavidade pélvica ou em homens, tornando-a insuficiente para esclarecer completamente a origem da patologia (Halme *et al.*, 1984).

Nenhuma dessas teorias consegue, de forma isolada, esclarecer completamente a origem da endometriose. Por conta disso, no desenvolvimento de futuros métodos terapêuticos, é essencial adotar a perspectiva de que a doença possui um caráter multifatorial, envolvendo, além da menstruação retrógrada, alterações moleculares e genéticas que contribuem para o estadiamento das lesões. Como ilustrado na Figura 4, para que o tecido endometrial possa se implantar, ele precisa passar por várias etapas, incluindo adesão, invasão, inflamação, angiogênese e neuroangiogênese (Laganà *et al.*, 2019).

A adesão e a invasão são processos iniciais na patogênese da endometriose. Após interações com integrinas e caderinas presentes no mesotélio, as células endometriais invadem a matriz extracelular e penetram a membrana basal através da expressão de metaloproteinases de matriz (MMPs) e ativinas. Dentre as MMPs, a metaloproteinase do tipo IX (MMP-9) é especialmente relevante na patologia da endometriose, pois degrada colágeno e elastina, contribuindo também para o processo neoangiogênico (Witz *et al.*, 2003; Szymanowski *et al.*, 2016).

As concentrações dessas moléculas de adesão e invasão estão alteradas em mulheres com endometriose. Estudos mostram que há alterações na expressão de RNA mensageiro, tanto para metaloproteinases quanto para integrinas e fatores de adesão, com níveis comparáveis aos observados em carcinomas endometriais (Weigel *et al.*, 2012).

O quadro inflamatório, com subsequente fibrose tecidual, é um dos principais fatores responsáveis pelos sintomas clínicos da endometriose. O estroma endometrial ectópico apresenta anormalidades moleculares que favorecem a sobreexpressão de enzimas como a aromatase e a ciclooxigenase-2 (COX-2) para que o ambiente de crescimento se torne hiperestrogênico, além de citocinas inflamatórias, como interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 β (IL-1 β), fator de necrose tumoral α (TNF- α) e proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1). Essas moléculas são liberadas no espaço peritoneal, contribuindo para a perpetuação da inflamação

e o desenvolvimento da doença (Jiang *et al.*, 2016).

A IL-1 β estimula a produção de fatores angiogênicos, principalmente o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) tanto pelas células implantadas quanto pelos leucócitos que a secretam. Além disso, promove o escape da vigilância imunológica através da produção de outras citocinas para que haja a formação de um microambiente inflamatório que dificulta a apresentação de antígenos e desencadeando uma resposta menos eficaz (Jiang *et al.*, 2016).

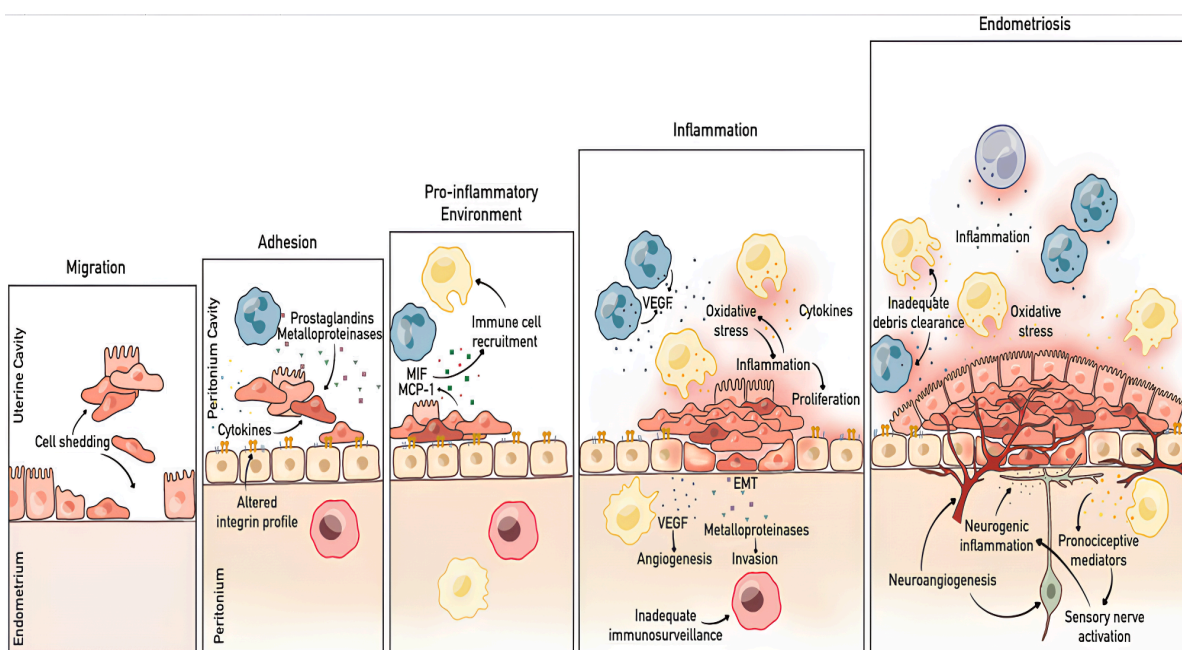
A presença do tecido endometrial ectópico, por si só, não é suficiente para que o sistema imunológico o reconheça e elimine efetivamente. Foi observado que mulheres com endometriose apresentam uma atividade anormal de suas células imunológicas. Diversos estudos mostram uma ativação policlonal das células T e B, com anormalidades em suas funções, além de um aumento na apoptose dessas células imunológicas. Adicionalmente, algumas evidências indicam que a atividade citotóxica das células NK está diminuída (Kotyllar, Taylor, & D'hooghe, 2019).

No entanto, apesar da dificuldade em reagir e destruir os implantes, essas células imunológicas ainda são capazes de produzir citocinas e outros fatores pró-inflamatórios que podem estimular o crescimento das lesões. Entre os leucócitos envolvidos, destacam-se os macrófagos peritoneais, que são as células mais numerosas em pacientes com endometriose quando comparados com aqueles sem a doença. Embora sejam classificados como células citotóxicas, na endometriose eles estão mais envolvidos na progressão dos implantes, é através deles que são secretadas moléculas inflamatórias (TNF- α e IL-6) e fatores de crescimento (VEGF), sendo o principal leucócito que corrobora para o desenvolvimento da endometriose, visto que contribuem para o desenvolvimento e vascularização do implante (Pavez *et al.*, 2021).

Sinergicamente, todas essas moléculas associadas às altas concentrações locais de estrogênio promovem o desenvolvimento das lesões por meio da estimulação da expressão de fatores angiogênicos e neurotróficos, como o VEGF e o fator neurotrófico derivado de células de Schwann. Além disso, essas moléculas reduzem a atividade da quinase reguladora de sinalização de apoptose-1 (ASK-1), inibindo a apoptose induzida por TNF- α . Esse quadro inflamatório e as falhas

metabólicas contribuem para o desenvolvimento crônico da endometriose, manifestando-se como hiperexcitabilidade do sistema nervoso central (Coxon; Horne & Vincent, 2018).

Figura 5: Processo de desenvolvimento da lesão endometriótica, envolvendo migração celular, adesão à cavidade peritoneal, seguida por inflamação e estabelecimento da lesão.



Fonte: Redwood et al., 2022

2.1.4 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO

A investigação da endometriose continua sendo desafiadora devido à heterogeneidade do perfil de cada paciente e à ausência de sintomas patognomônicos, que frequentemente são semelhantes a outras desordens ginecológicas. Além disso, a falta de biomarcadores específicos contribui para o diagnóstico tardio, que demora, em média, 7 anos para ser concluído (Parasar; Ozcan; Terry, 2017).

Inicialmente, é baseada no histórico clínico da paciente, incluindo a sintomatologia, antecedentes hereditários e exame físico. Esses elementos ajudam no enquadramento no grupo de risco para o desenvolvimento da endometriose, e, a partir daí, serão utilizadas metodologias de imagem para prosseguir com a

investigação (Soares & Costa, 2018)

Dentre essas metodologias, as mais indicadas são a ultrassonografia transvaginal (USTV) e a ressonância magnética (RM). Por serem consideradas não invasivas, elas são atualmente as principais ferramentas para o diagnóstico presuntivo da endometriose. Ambos os métodos apresentam boa sensibilidade e especificidade para a detecção da endometriose, sem que haja uma superioridade clara de um método sobre o outro (Mattos *et al.*, 2019).

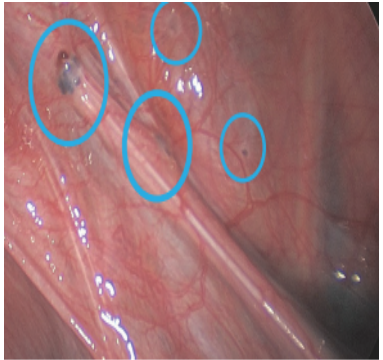
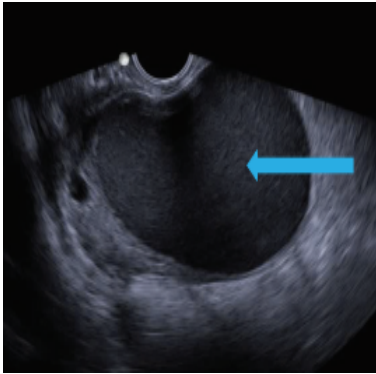
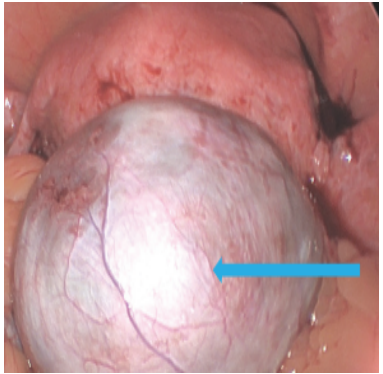
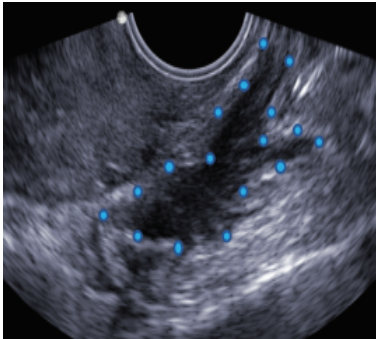
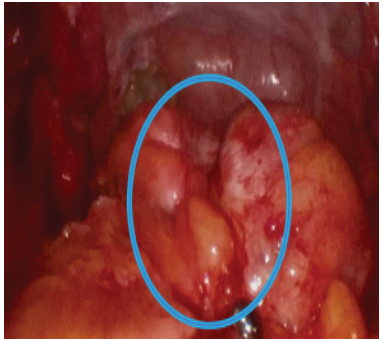
USTV deve ser realizada preferencialmente após o preparo intestinal e é considerada o exame de primeira escolha. Ela apresenta alta sensibilidade e especificidade para identificar implantes profundos e lesões ovarianas. Além disso, quando utilizada em conjunto com a palpação abdominal, possibilita a identificação da localização das aderências (Zhang, He & Shen 2020). Por outro lado, a RM é geralmente realizada como um exame adicional em casos mais complexos de endometriose ou para planejamento cirúrgico mais preciso quando a ultrassonografia não esclarece totalmente o diagnóstico (Silva *et al.*, 2021).

Apesar da presença dessas metodologias, o diagnóstico definitivo, considerado o padrão-ouro, baseia-se na videolaparoscopia, que permite a visualização direta das lesões e a confirmação histológica. Além de ser um método diagnóstico, a videolaparoscopia também é uma abordagem terapêutica eficaz. Durante o procedimento, as lesões são identificadas, categorizadas e ressecadas, permitindo a reconstituição da arquitetura pélvica e promovendo o restabelecimento da fertilidade (Mascarenhas *et al.*, 2020).

A endometriose pode ser classificada conforme a proposta de Nisolle e Donnez (1997), que considera apenas a localização das lesões. Essa classificação inclui três tipos: a) peritoneal/superficial: caracterizada pela presença de implantes no peritônio, geralmente de pequeno; b) ovariana/endometrioma: presença de implantes superficiais no ovário ou cistos, conhecidos como endometriomas que são preenchidos por um conteúdo espesso e escuro, popularmente chamado de “cisto de chocolate”, devido ao acúmulo de sangue e hemossiderina; c) profunda: lesões que penetram o espaço retroperitoneal ou a parede de órgãos pélvicos com profundidade igual ou superior a 5 mm. A Figura 5 ilustra bem essa classificação, o

comportamento na ultrassonografia e a aparência durante a cirurgia laparoscópica.

Figura 6: Achados ultrassonográficos e laparoscópicos dos diferentes subtipos de endometriose.

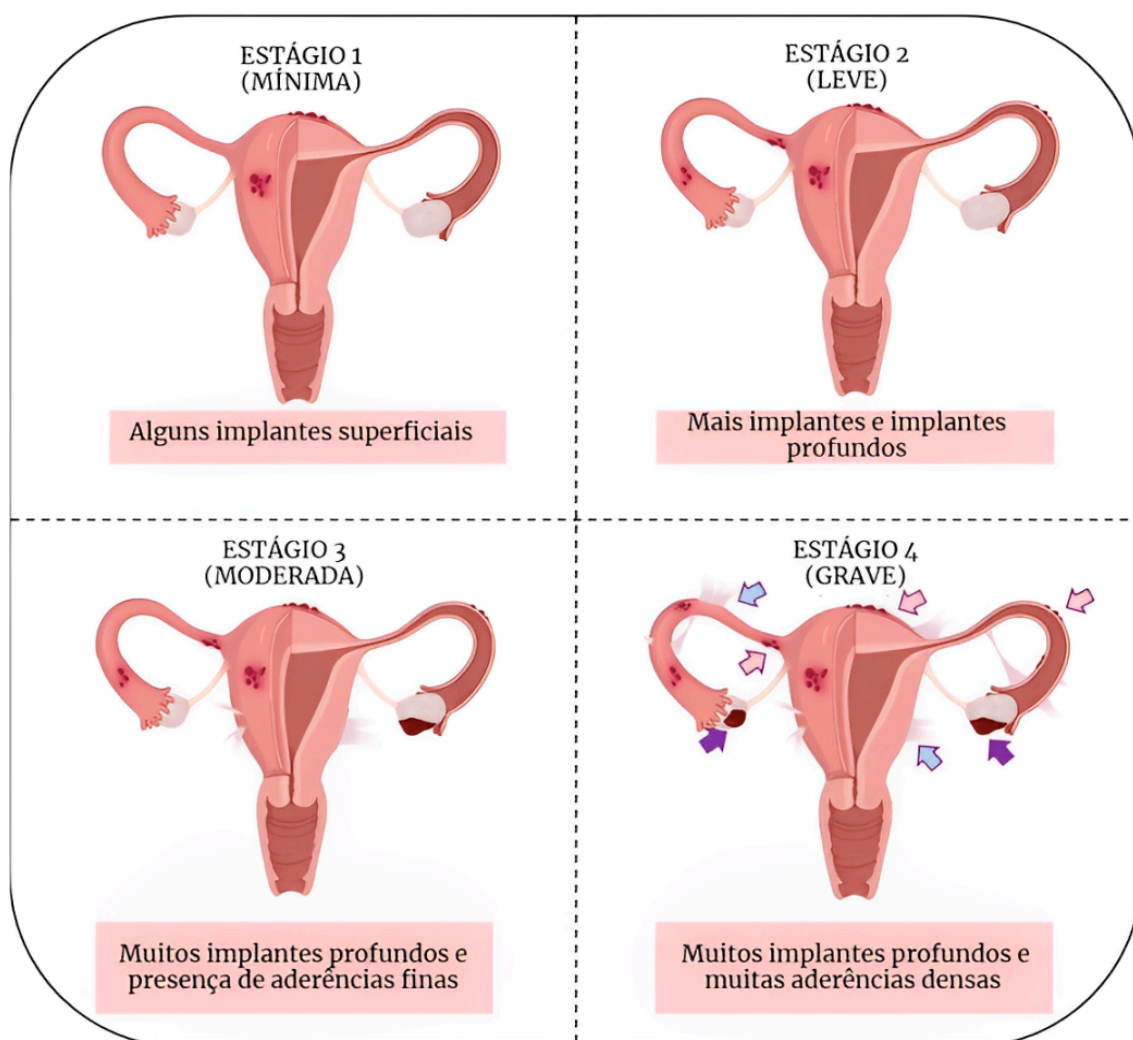
Subtipo	Ultrassom transvaginal	Laparoscopia
Superficial	Não visível	
Ovariana/Endometrioma		
Profunda		

Fonte: Allaire; Bedaiwy & Yong, 2023

A classificação mais utilizada para definir o quadro de endometriose é o da ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*), na qual seu score se baseia

na localização, número, profundidade e tamanho da implantação e extensões das adesões, dividindo a endometriose em mínima, leve, moderada e severa (Figura 6). Entretanto, esse sistema não é tão completo, visto que não fornece dados complementares como sobre o aspecto reprodutivo da mulher, além de não haver relação dessa classificação com a frequência e severidade dos sintomas (Canis *et al.*, 1997; Tanbo & Fedorcsak, 2017).

Figura 7: Classificação da endometriose segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva. As setas rosas indicam os implantes superficiais; as setas roxas apontam as aderências densas; as setas azuis indicam aderências finas.



Fonte: Tassinari *et al.*, 2023

Realizar a cirurgia em todos os casos nem sempre é adequado, pois a endometriose pode se manifestar de várias formas e nem todas são facilmente

identificáveis pelo cirurgião, o que pode resultar em um falso negativo, já que a ausência de lesões visíveis não exclui a possibilidade de endometriose (Agarwal *et al.*, 2010). Além disso, pode aumentar o risco de morbidade e mortalidade, e é uma metodologia com muitas limitações, incluindo custos diretos e indiretos. Assim, ela só é indicada para pacientes com exames de imagem normais que persistem com dor apesar do tratamento clínico ou que querem restaurar seu quadro de fertilidade (Febrasgo, 2021).

2.1.5 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Apesar de ter sido exaustivamente estudada no último século, muitos aspectos da fisiopatologia da endometriose ainda são obscuros e progressos práticos quanto ao tratamento definitivo da doença permanecem de certa forma inconclusivos (Kalaitzopoulos *et al.*, 2021).

O tratamento medicamentoso da endometriose baseia-se na alta sensibilidade dos implantes endometrióticos aos estímulos hormonais, principalmente ao estrogênio. Para reduzir os focos endometrióticos e minimizar as queixas de dor, melhorando, conseqüentemente, a qualidade de vida, são utilizados tratamentos que diminuem a atividade desse hormônio, seja reduzindo sua produção ou bloqueando seus efeitos (Vannuccini *et al.*, 2022).

O tratamento clínico da endometriose inclui anti-inflamatórios não esteroidais, contraceptivos hormonais, agonistas do GnRH e inibidores de aromatase. Como ainda não há consenso na literatura sobre a eficácia relativa desses métodos, a escolha da medicação é baseada na severidade dos sintomas, nas preferências da paciente, nos efeitos secundários, na resposta terapêutica, na necessidade de contracepção, no custo e na viabilidade (Kalaitzopoulos *et al.*, 2021).

Infelizmente, esses fármacos são muitas vezes insuficientes para o controle da dor nessas pacientes. Não só isso mas também, a longo prazo podem relatar sangramentos irregulares, mastodinia e/ou distúrbios psicológicos, ganho de peso, perda de massa óssea, para alguns pacientes, efeitos colaterais e outros androgênicos inconvenientes como acne, perda de cabelo, alterações no perfil lipídico e/ou hirsutismo (Krupa *et al.*, 2019).

Embora os tratamentos hormonais tenham se mostrado eficazes para muitos pacientes, a presença de efeitos adversos e a recidiva dos sintomas indicam que a complexidade da endometriose vai além das respostas hormonais. Isso evidencia a necessidade de explorar novas linhas de pesquisa que possam aprimorar a compreensão da patologia e, conseqüentemente, as metodologias de tratamento. Nesse contexto, o estudo das alterações moleculares, como a glicosilação anômala de proteínas, tem sido investigado como uma possível influência na progressão da doença. Esse mecanismo pode desempenhar um papel crucial na fisiopatologia da endometriose, abrindo novas perspectivas para intervenções terapêuticas (Zhang *et al.*, 2024).

2.1.6 ENDOMETRIOSE E GLICOSILAÇÃO

Os carboidratos, também denominados glicanos, desempenham um papel crucial na transdução de sinais e nos processos metabólicos. Eles são fundamentais para a determinação das propriedades das proteínas e para a regulação das respostas imunológicas (Holesh; Aslam & Martin, 2023).

Glicosaminoglicanos são compostos formados por unidades repetidas de dissacarídeos dispostos em uma cadeia longa e não ramificada. Essas moléculas podem originar proteoglicanos e glicoesfingolipídeos que são encontrados em todas as células, principalmente nas superfícies membranosas durante um processo denominado glicosilação. A glicosilação é uma das modificações pós-traducionais mais frequentes em células eucarióticas e é essencial para as funções biológicas normais. Essa modificação é crucial para a função e estabilidade das proteínas e lipídios e desempenha papéis importantes na biologia celular (Schjoldager, 2020).

Em condições patológicas, além das alterações nos níveis proteômicos, metabólicos e genéticos, as estruturas dos glicanos também são modificadas, o que pode indicar glicosilação alterada ou deficiente. Estudos que analisam os padrões de glicosilação em doenças ginecológicas mostram que essas alterações também estão associadas a esse grupo de doenças (Reily *et al.*, 2019).

Isso também está alinhado com o contexto da endometriose, pois diversos

estudos indicam alterações no perfil de expressão de glicanos ao longo da progressão da doença. Já foi demonstrado que, durante o curso da patologia, ocorrem alterações notáveis em diferentes tipos de glicosilação. Modelos murinos demonstraram que a ação da citocina fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1) leva ao aumento da sialilação, que é a adição de moléculas de ácido siálico a glicoproteínas ou glicolipídeos. Essa modificação contribui para a fixação e crescimento dos implantes, uma vez que afeta os glicanos de superfície das células mesoteliais (Choi *et al.*, 2018).

Além disso, a detecção de N-glicanos no soro tem sido explorada como um possível marcador para a endometriose. Estudos indicam que os níveis de N-glicosilação ligada a Imunoglobulina G (IgG) no soro de pacientes com endometriose são distintos dos observados em indivíduos sem a condição, exibindo uma expressão notavelmente maior de N-glicanos altamente ramificados e com múltiplas antenas (Sołkiewicz *et al.*, 2022). Este fenômeno está diretamente relacionado com a progressão da endometriose, tanto que Rodgers e colaboradores (2011) demonstraram que a inibição da glicosilação N- e O-ligada reduz a adesão de linhagens celulares endometriais às células mesoteliais peritoneais.

Ao analisar o potencial diagnóstico, essas mudanças de glicosilação possuem um ótimo potencial. A haptoglobina peritoneal é altamente expressa pelos implantes endometrióticos e a estrutura de glicanos das que estão presentes em portadoras é distinta das mulheres saudáveis, sendo assim essa proteína poderia ser um biomarcador, visto que é especificamente secreto pelo tecido ectópico. Outras fontes de estudo seriam análise do perfil de glicosilação do sangue e urina, porém ainda há resultados primitivos para que haja a definição deles como um bom biomarcador (Kovács *et al.*, 2021).

O número de estudos que utilizam das alterações na glicosilação associadas à endometriose tem crescido significativamente, apresentando resultados promissores e abrindo novas perspectivas para o diagnóstico e entendimento patológico da doença. As lectinas, por sua vez, destacam-se como ferramentas valiosas nesse cenário, uma vez que sua capacidade de se ligar a carboidratos oferece uma contribuição fundamental para o avanço dessas novas abordagens investigativas.

2.2 LECTINAS

2.2.1 DEFINIÇÃO

As lectinas são um grupo heterogêneo de proteínas ou glicoproteínas de origem não imunológica que contêm pelo menos um domínio não catalítico capaz de se ligar especificamente a carboidratos simples e/ou complexos de maneira reversível, sem alterá-los estruturalmente. Essa interação ocorre por meio de ligações covalentes fracas, como as pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas e as forças de van der Waals, diferenciando-se de enzimas por não alterarem a estrutura covalente do carboidrato ligado (Sharon & Lis, 2002).

As lectinas foram descobertas por Stillmark, em 1888, ao estudar o extrato de *Ricinus communis*, que causava a aglutinação de eritrócitos devido à presença de uma proteína chamada ricina. Inicialmente, esse grupo foi denominado como hemaglutininas, em referência ao seu potencial aglutinante. Apenas em 1954, Boyd e Shapleigh introduziram o termo lectina, derivado do latim "*legere*", que significa escolher ou selecionar, em função das interações dessas proteínas com os resíduos de açúcares presentes nas membranas plasmáticas dos eritrócitos (Sharon & Lis, 2004).

As lectinas são amplamente distribuídas na natureza, encontradas em microrganismos, plantas e animais. Elas atuam como mediadoras em uma ampla gama de eventos biológicos, desempenhando um papel crucial no reconhecimento entre proteínas e carboidratos (Kumar & Dwivedi, 2018).

Nos microrganismos, as lectinas desempenham papéis cruciais, especialmente nas interações entre o hospedeiro e o patógeno. Elas regulam a expressão de moléculas que contribuem para a adesão tissular e para a ação virulenta dos patógenos (Kotecha & Poduval, 2019). Além disso, em bactérias, as lectinas têm um papel importante na formação de biofilmes, o que auxilia na sobrevivência dos microrganismos frente à ação antibiótica (Lakhtin *et al.*, 2011; Nizet; Varki & Markus, 2017). Nos fungos, elas atuam como proteínas de armazenamento e intermedeiam processos de crescimento e morfogênese, micorrização, formação líquens e reprodução (Varrot; Basheer & Imberty, 2013) .

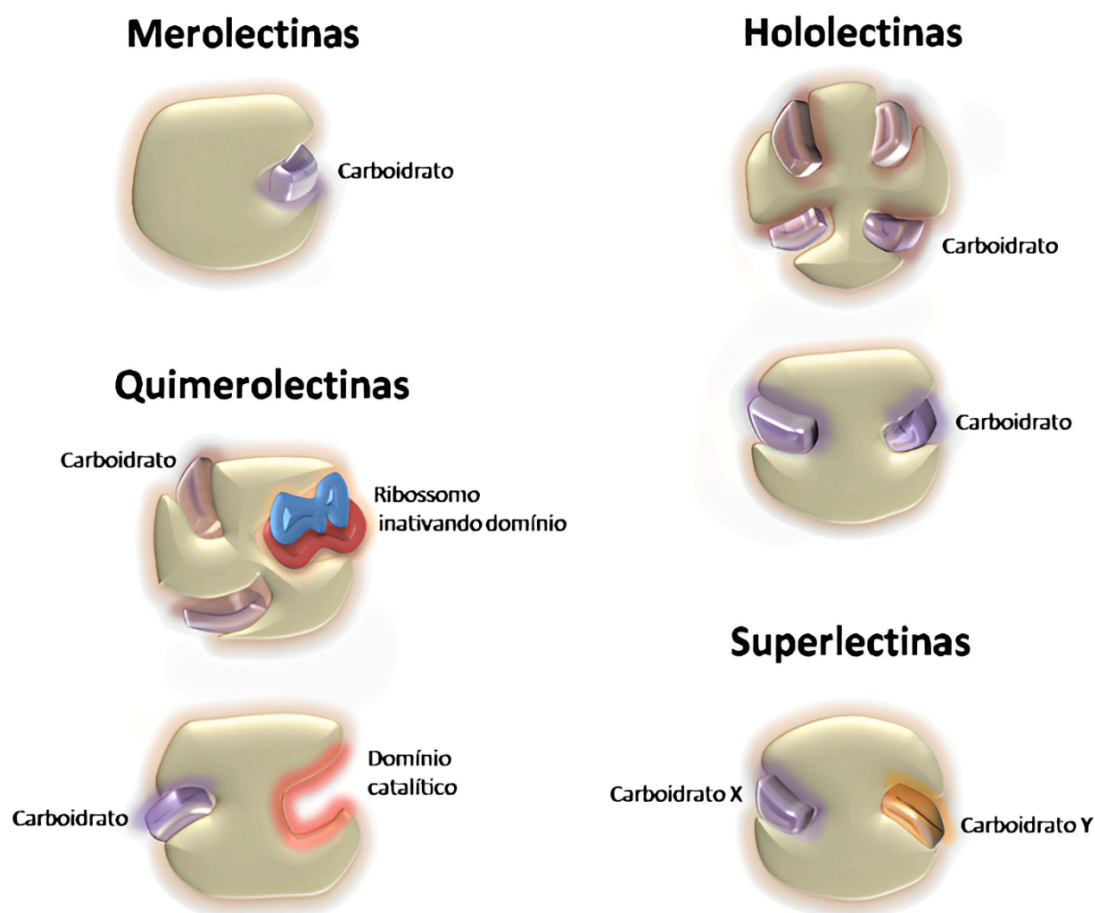
Em animais, as lectinas desempenham diversas funções relacionadas ao reconhecimento celular, incluindo: fertilização, regulação do tecido conectivo, apoptose, respostas inflamatórias e determinação tecidual durante a fase embrionária (Coelho *et al.*, 2017). Alguns exemplos notáveis de lectinas animais são as galectinas, as quais suas principais funções estão associadas à adesão celular, apoptose e imunomodulação e também as lectinas do tipo C, uma superfamília de proteínas dependentes de Ca^{2+} para atuar como receptores (Dias *et al.*, 2015; Bänfer & Ralf, 2022).

Nas plantas elas estão diretamente relacionadas com o sistema de defesa, visto que uma das respostas diretas mais importantes de defesa das plantas contra fitófagos é a produção de proteínas com caráter inseticida. Nesse sentido as lectinas são uma dessas principais proteínas produzidas que atuam de forma tóxica contra os agressores e protetora ao vegetal através do acúmulo de substâncias como o floema (Diaz; Partida & Moreno, 2017). As plantas são importantes fontes de lectinas, as quais podem ser obtidas a partir de quase todos os tecidos presentes na estrutura delas. A maior concentração de lectinas está presente nas sementes, representando cerca de 10% do conteúdo total de proteínas, especialmente em membros da família *Leguminosae*, das quais são as principais fontes de purificação para aplicação biotecnológica (Katoch & Tripathi 2021).

2.2.2 CLASSIFICAÇÃO

Através da compressão dos domínios de interação a carboidratos elas podem ser subdivididas em 4 classes, como ilustrado na Figura 7: a) Merolectinas, são formadas por apenas um domínio de ligação a carboidratos e, devido à isso, não possuem potencial aglutinante; b) Hololectinas possuem pelo menos dois domínios de ligação, que podem ser idênticos ou muito semelhantes, podendo ser bivalentes ou multivalentes e, portanto, podem aglutinar células e precipitar glicoconjugados; c) Quimerolectinas contém um ou mais domínios de ligação a carboidratos e um que apresenta atividade catalítica ou outra atividade biológica distinta da interação com açúcares; d) Superlectinas que apresentam múltiplos domínios com diferentes especificidades de ligação a carboidratos (Van Damme, 2011).

Figura 8: Representação esquemática dos quatro principais tipos de lectinas conforme estrutura: merolectinas, hololectinas, quimerolectinas e superlectinas.



Fonte: Felix Bezerra, 2009

2.2.3 APLICAÇÕES BIOTECNOLÓGICAS

A disponibilidade, a fácil purificação, bem como a estabilidade química de muitas lectinas e sua afinidade por diferentes tipos de carboidratos, têm introduzido essas proteínas como ferramentas valiosas em diversas pesquisas biotecnológicas (Dan; Liu & Ng, 2016).

Através da administração de lectinas purificadas, principalmente de vegetais, foi possível compreender como as interações lectina-carboidrato podem desencadear processos antitumorais, antiparasitários, antioxidantes, anti-inflamatórios, antiangiogênicos, antinociceptivos e imunomoduladores (Bhutia et

al., 2019; Fonseca *et al.*, 2022;; Lacerda *et al.*, 2017; Campos *et al.*, 2016; Singh *et al.*, 2017) .

Atualmente, as lectinas também têm sido amplamente utilizadas na glicoanálise para identificar alterações na composição dos glicanos e elucidar os mecanismos fisiológicos e patológicos relacionados a essas alterações, especialmente em câncer, na busca por possíveis biomarcadores glicosilados (Chang *et al.*, 2017). Um exemplo notável é o imunoensaio tipo sanduíche de anticorpo-lectina para analisar a glicosilação do antígeno CA 15-3 em pacientes com câncer de mama. Nesse método, a lectina concanavalina A foi empregada para analisar a glicosilação do antígeno capturado, permitindo identificar que cada grau de agressividade do câncer está associado a um nível distinto de glicosilação de CA 15-3 (Terävä *et al.*, 2018).

Diante do exposto, as lectinas emergem como ferramentas valiosas na investigação de processos patológicos e podem ser inseridas no estudo da endometriose. Sendo assim, o presente trabalho se propõe a realizar uma revisão de literatura integrativa para explorar o papel das lectinas nessa patologia.

3) OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Analisar o papel das lectinas na patogênese da endometriose, destacando suas interações que influenciam a progressão da doença.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar o papel das lectinas na patogênese da endometriose;
- Investigar a aplicação das lectinas como ferramenta diagnóstica
- Explorar o potencial das lectinas como alvos terapêuticos.

4) METODOLOGIA

O estudo é uma revisão integrativa de caráter descritivo, baseada na análise de dados obtidos a partir de bases científicas disponíveis na internet. Este método de revisão é abrangente, permitindo a inclusão de literatura teórica e empírica, bem como de estudos com diferentes abordagens metodológicas (Peixoto et al., 2013).

A revisão seguiu as seis etapas principais: 1) elaboração da questão norteadora; 2) busca nas bases de dados utilizando descritores; 3) coleta de dados dos artigos selecionados; 4) análise crítica dos estudos; 5) interpretação e discussão dos resultados; e 6) síntese e apresentação dos resultados identificados.

A questão central do trabalho foi: “Como as lectinas influenciam na endometriose e podem ser utilizadas para desenvolver novas terapias?”. Com base nessa questão, foram selecionados os artigos através das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Os critérios de busca incluíram descritores combinados pelo operador booleano "AND", utilizando as palavras: "*lectins*" e "*endometriosis*".

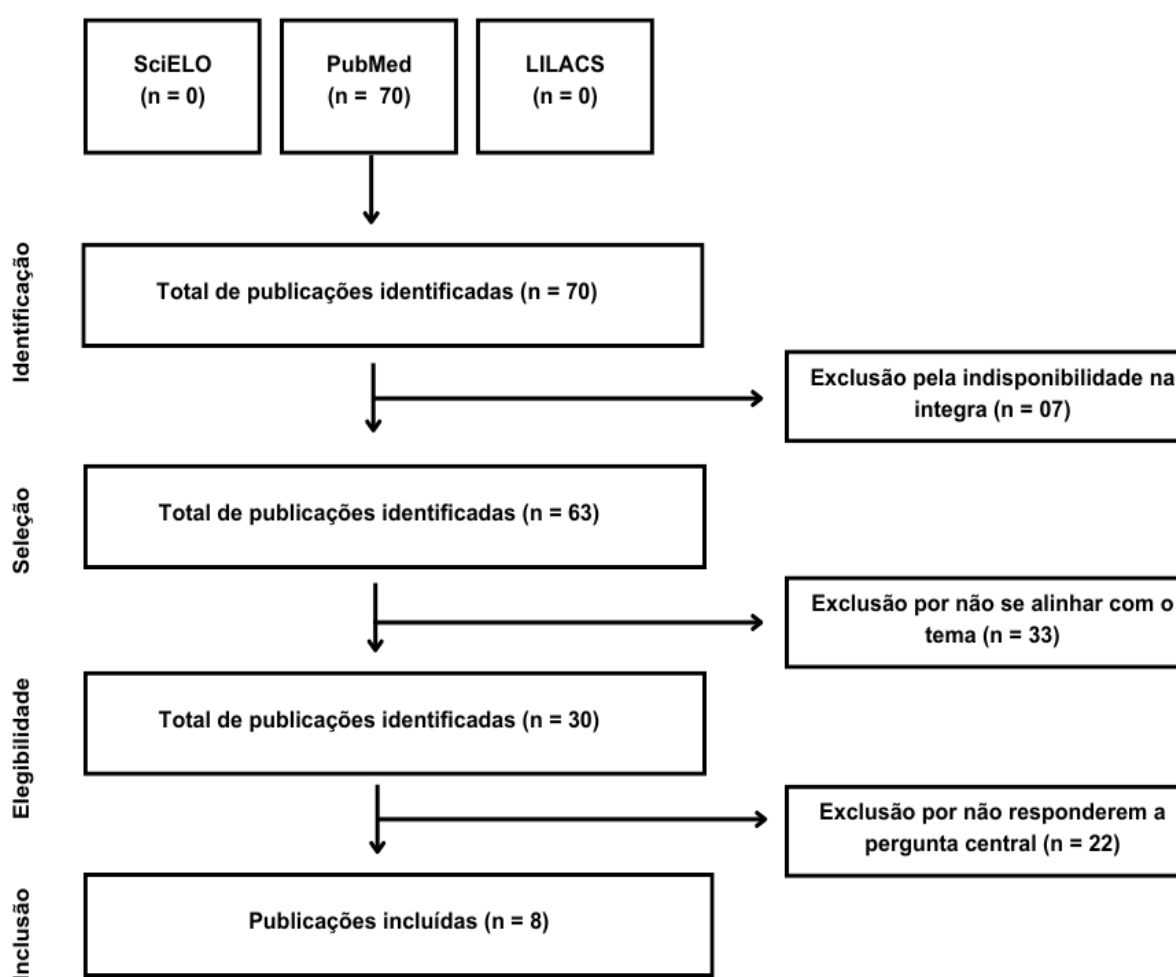
Os critérios de inclusão foram: a) artigos publicados entre 2010 e 2024, disponíveis integralmente e gratuitamente nos idiomas inglês, espanhol ou português; b) artigos que abordassem a relação entre lectinas e a fisiopatologia da endometriose ou seu uso como agente terapêutico. Foram excluídos dissertações, teses, monografias, capítulos de livros, artigos duplicados, revisões de literatura e estudos que não atendiam aos critérios de inclusão a) e b).

Durante o período de junho a setembro de 2024, os artigos foram filtrados em uma etapa de triagem por meio da análise de resumos, discussões e resultados obtidos, com o objetivo de isolar os elegíveis e excluir duplicatas. Os artigos selecionados foram então organizados em tabelas, destacando o autor, o título do estudo, a lectina e as principais conclusões que relacionam as lectinas com a endometriose.

5) RESULTADOS E DISCUSSÃO

A organização e seleção dos estudos para a revisão foram realizadas conforme ilustrado na Figura 9. Mediante os critérios de inclusão e exclusão, foram inicialmente identificados 70 artigos disponíveis apenas na PubMed. Desses artigos, 7 foram excluídos por não estarem disponíveis na íntegra. Após a triagem de títulos e resumos, foram excluídos 33 artigos que não se alinhavam ao tema da pesquisa. Em seguida, 22 artigos foram descartados por não responderem a questão norteadora. Por fim, apenas 8 artigos foram selecionados para compor o estudo.

Figura 9: Fluxograma das etapas metodológicas da revisão integrativa, incluindo identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.



Os artigos selecionados focam principalmente em dois tipos de lectinas, como dita a tabela 1, sendo estas: os receptores lectinas do tipo C e as galectinas, que desempenham papéis distintos na interação com os carboidratos e contribuem significativamente no curso da endometriose, como demonstrado na Figura 10.

Tabela 1: Principais tipos de lectinas abordados nos estudos selecionados e o impacto de suas funções na interação com carboidratos e na endometriose.

Autor/Ano	Título	Lectina investigada	Conclusão
Izumi <i>et al.</i> , 2017	Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis	Ligadoras de manose	As lectinas ligadoras de manose são mais expressas nas células dendríticas peritoneais de pacientes com endometriose e através da fagocitose de células endometriais, contribuem para a patogênese.
Yeo <i>et al.</i> , 2018	Differences in C-type lectin receptors and their adaptor molecules in the peritoneal fluid of patients with endometriosis and gynecologic cancers	Lectinas tipo C	O estudo encontrou, dentre as lectinas do tipo C, níveis significativamente mais altos de lectinas ligadoras de manose do tipo 2 em pacientes com endometriose em comparação com o grupo controle.

Bastón <i>et al.</i> , 2014	Targeting galectin-1-induced angiogenesis mitigates the severity of endometriosis	Galectina-1	Gal-1 foi identificada como um fator crítico na formação de redes vasculares em lesões endometrióticas, ectópico independentemente do VEGF
Brubel <i>et al.</i> , 2017	Serum Galectin-9 as a Noninvasive Biomarker for the Detection of Endometriosis and Pelvic Pain or Infertility-Related Gynecologic Disorders	Galectina-9	Os níveis séricos de Gal-9 estão elevados na endometriose. A precisão diagnóstica é de 93,94%, superando outros biomarcadores da endometriose, como CA-125 e IL-6.
Meggyes <i>et al.</i> 2020	Different Expression Pattern of TIM-3 and Galectin-9 Molecules by Peripheral and Peritoneal Lymphocytes in Women with and without Endometriosis	Galectina-9	Pacientes com endometriose, possuem uma ativação persistente e disfunções na função dos linfócitos mediada pela via TIM-3/Gal-9, contribuindo para a endometriose.

Suszczyk <i>et al.</i> 2023	Expression of Gal-9 on Dendritic Cells and Soluble Forms of TIM-3/Gal-9 in Patients Suffering from Endometriosis	Galectina-9	Acúmulo de Gal-9 no fluido peritoneal de pacientes com endometriose, bem como níveis elevados de formas solúveis de Gal-9 e TIM-3 no fluido peritoneal.
Mattos <i>et al.</i> , 2019	Galectin-3 plays an important role in endometriosis development and is a target to endometriosis treatment	Galectina-3	Gal-3 promove o desenvolvimento dos implantes modulando a angiogênese e o processo inflamatório.
Yang <i>et al.</i> , 2024	Galectin-3 promotes fibrosis in ovarian endometriose	Galectina-3	A expressão de Gal-3 e marcadores relacionados à fibrose é aumentada nas amostras de tecido ectópico de pacientes com endometriose ovariana.

As lectinas do tipo C são classe moléculas de reconhecimento de padrões patogênicos presentes na superfície celular, que se ligam a carboidratos de maneira dependente de cálcio. Eles identificam formas de carboidratos expressas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Após a ligação entre o receptor e o carboidrato, são desencadeadas diversas respostas celulares, como a expressão de citocinas e quimiocinas, além da ativação da resposta imunológica. Assim, eles desempenham um papel crucial na manutenção da homeostase da

resposta imunológica (Cummings *et al.*, 2022).

No contexto da endometriose, foi evidenciado que ocorre uma superexpressão das Lectinas do tipo C, particularmente das ligadoras de manose (Yeo *et al.*, 2018). Um estudo investigou o papel dessas proteínas na endometriose e descobriu que a ativam o Fator Nuclear kappa de Cadeia Leve de Células B (NF- κ B), sendo crucial para a mediação da fagocitose das células endometriais pelas células dendríticas peritoneais. Esse processo de ativação do NF- κ B também influencia diretamente a expressão de citocinas pelas células dendríticas, resultando em um aumento na produção de IL-1 β e IL-6. Essas citocinas, por sua vez, contribuem para o processo inflamatório local (Izumi *et al.*, 2017).

Ademais, é necessário salientar a importância das galectinas, uma família de proteínas que se ligam especificamente a resíduos de β -galactosídeos. Essas proteínas estão presentes em todos os organismos, tanto de forma intracelular quanto extracelular, e contribuem para diversas funções celulares, incluindo vigilância imunológica e apoptose (Thijssen *et al.*, 2015). Elas são lectinas endógenas bem caracterizadas, com cerca de 15 tipos distintos identificados em humanos, e estão fortemente associadas a processos fisiológicos, inflamatórios e tumorais (Bänfer & Ralf, 2022).

Nos artigos analisados, foi possível perceber que as galectinas mais frequentemente estudadas em relação à endometriose são a galectina-1 (Gal-1), a galectina-3 (Gal-3) e a galectina-9 (Gal-9). Essas proteínas estão presentes em níveis elevados tanto no endométrio ectópico quanto no eutópico de mulheres afetadas pela endometriose, quando comparadas àquelas sem a condição, o que sugere sua participação na progressão e na manutenção das lesões endometrióticas (Barrientos *et al.*, 2014; Henderson & Sethi; 2009; Wiersma *et al.*, 2013).

A Gal-1 reconhece estruturas de N-acetil-galactosamina para modular processos fisiológicos e patológicos (Barrientos *et al.*, 2014). Em um estudo utilizando ratos deficientes nessa lectina, foi indicado que ela contribui para a angiogênese por vias independentes de VEGF, mas sim ligando-se diretamente a neuropilina-1 (NRP1) em células endoteliais. Esse receptor modula a sinalização do receptor 2 de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR2), promovendo

sinalizações via HRas/Raf/ERK (Bednarek *et al.*, 2010). No mesmo estudo, ela foi bloqueada com um anticorpo monoclonal e foi possível observar uma redução significativa na área de vascularização das lesões (Bastón *et al.*, 2014).

Embora a inibição dessa lectina já tenha sido testada e mostrado bons resultados como induzir apoptose em tumores malignos, mais estudos são necessários para confirmar a segurança da inibição da Galectina-1 como abordagem terapêutica (Shih *et al.*, 2019). Essa lectina atua em diversas interações no organismo. Uma prova disso é que um estudo recente demonstrou que a Gal-1 é essencial para o desenvolvimento saudável da placenta e comprometimentos nas sinalizações nas quais ela está envolvida podem causar má adaptação cardiovascular materna durante a gestação, ponto desagradável, pois uma das dificuldades mais relatadas entre mulheres com endometriose é a dificuldade em ter uma gestação bem-sucedida (Xie *et al.*, 2023).

A Gal-9 é um imunomodulador com ação imunológica bidirecional, tem sido alvo de estudos recentes sobre a endometriose (Wiersma *et al.*, 2013). Em um estudo que visou identificar seu potencial como biomarcador, foi realizada uma análise bioquímica do soro das pacientes para detectá-la, além de uma análise por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) para avaliar a quantidade de RNA mensageiro (mRNA) expressa nos tecidos biopsiados, foi possível identificar uma precisão de diagnóstico de 93,94%, resultados melhores a outros marcadores não invasivos testados como o CA-125 e citocinas inflamatórias, porém foi indicado que fosse feito com algum exame diferencial, como os de imagem, visto que em outras alterações ginecológicas a Gal-9 pode ser detectada elevadamente no sangue (Brubel *et al.*, 2017).

O potencial diagnóstico e prognóstico dessa lectina é notável, uma vez que também pode ser notado em cânceres mama, fígado, pulmão, próstata, rim e melanoma, refletindo a progressão e a agressividade da neoplasia, uma vez que sua expressão é maior em tecidos saudáveis em comparação aos neoplásicos (Wdowiak *et al.*, 2018).

O papel dela nas vias que corroboram com o desenvolvimento da lesão também foi estudado. Essa análise focou principalmente na relação entre ela e a

imunoglobulina de células e domínio contendo mucina 3 (TIM-3) que são um co-receptor inibitório expressado apenas por células linfoides (Chen *et al.*, 2023). Através das análises de citometria de fluxo do sangue periférico e do líquido peritoneal, foi possível atestar que no fluido peritoneal de pacientes acometidas houve não só um aumento nas concentrações de células que expressam Gal-9 na sua superfície, mas também para as formas solúveis de Gal-9 e TIM-3 (Suszczyk *et al.* 2023).

Além disso, revelou-se que há uma expressão elevada do receptor de TIM-3 nas células T e NK em pacientes com endometriose. Com base nisso, hipotetizou-se de que essa desregulação de expressão e interação entre TIM-3/Gal-9 afetaria a sobrevivência das células e produção de citocinas, as quais se encontram em desordem na patogênese da endometriose e contribuem para o desenvolvimento do microambiente endometriótico (Yang *et al.*, 2024).

Dentre as galectinas, Gal-3 destaca-se por ser amplamente estudada de forma isolada. Essa lectina é classificada como quimérica, pois possui um domínio de reconhecimento de carboidratos na região C-terminal e um domínio N-terminal, responsável pela formação de oligômeros de galectina-3. Sua ação pode ocorrer tanto no meio extracelular, participando de interações célula-célula ou célula-matriz, quanto no meio intracelular, onde se liga a proteínas citoplasmáticas ou nucleares, desempenhando um papel crucial na regulação da transdução de sinais e nas respostas biológicas (Van Der Hoeven *et al.*, 2016).

Ela possui ampla distribuição em diversos tipos celulares e tecidos, estando envolvida em múltiplos processos biológicos, como a progressão do ciclo celular, crescimento, diferenciação, adesão, migração, endocitose, angiogênese e na regulação da resposta imune (Sciacchitano *et al.*, 2018).

Estudos apontam que sua superexpressão intracelular está fortemente associada ao desenvolvimento de neoplasias. Internamente, a galectina-3 modula diversas vias de sinalização, como Ras/Raf/MAPK e PI3K/AKT. Pesquisas *in vitro* e *in vivo* demonstraram que, na ausência dessa lectina, células tumorais apresentam redução no crescimento e na invasão de tecidos adjacentes, devido à falta de ativação das vias AKT e ERK, além de uma menor angiogênese mediada pelo

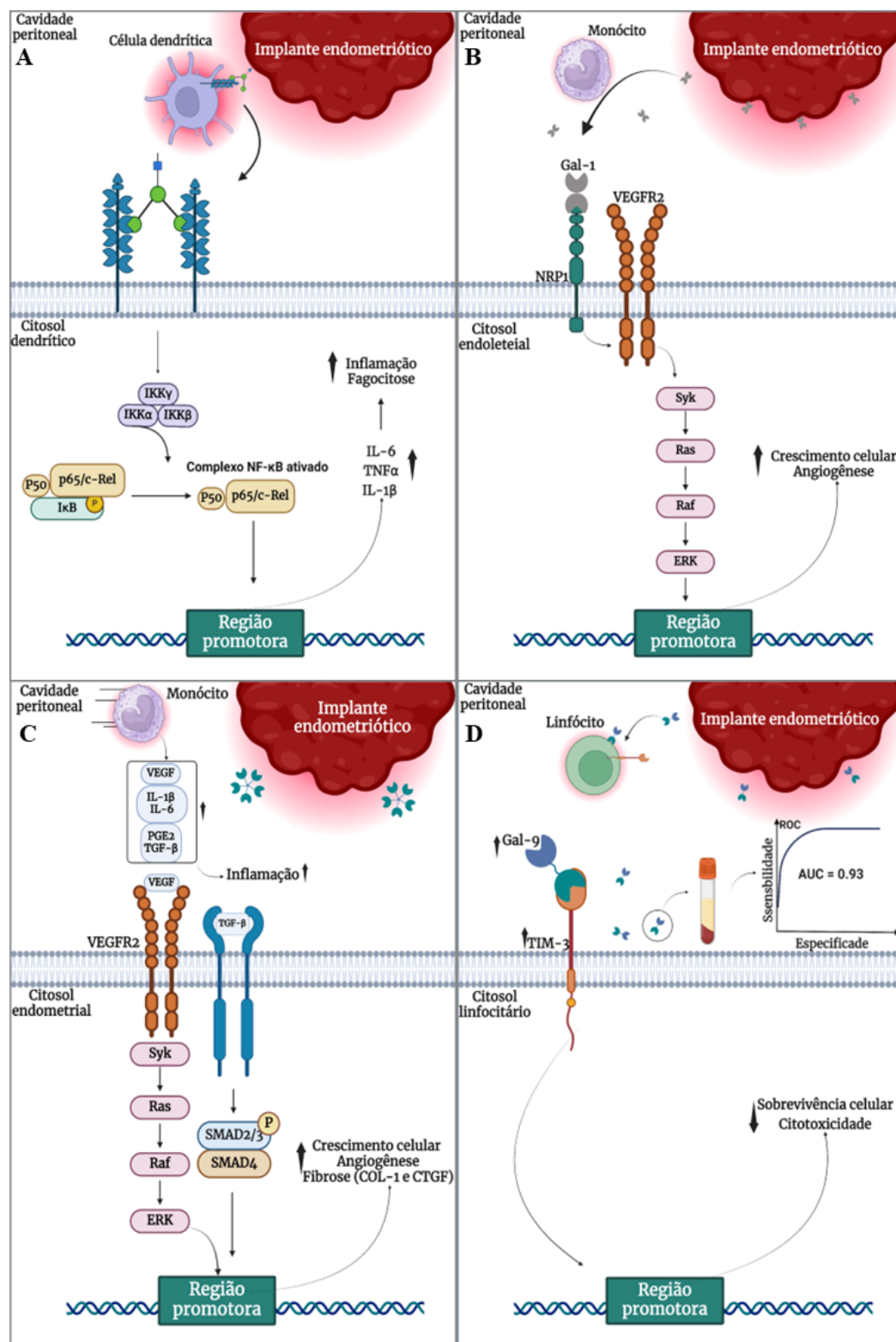
VEGF (Song *et al.*, 2014). No sistema imunológico, a galectina-3 também desempenha funções importantes, principalmente em relação aos macrófagos, visto que eles são grandes fontes de Gal-3 e também são fortemente atraídos por essa molécula (Radosavljevic *et al.*, 2010).

Assim como outras galectinas, ela está superexpressa nas lesões endometrióticas e apresenta níveis elevados nos fluidos peritoneais, podendo favorecer o desenvolvimento dos implantes, de forma semelhante ao que ocorre em cânceres. No estudo utilizando modelo murino realizado por Mattos e colaboradores (2019) esclareceu o papel da galectina-3 no curso da endometriose. Ao comparar camundongos controle com aqueles que não expressavam a galectina-3, foi possível confirmar que essa lectina contribui para o desenvolvimento de implantes endometrióticos, ao promover a angiogênese por meio da expressão do VEGF e de seu receptor tipo 2 (VEGFR2), além de modular a resposta inflamatória por meio do maior recrutamento de macrófagos alternativamente ativados. Esses macrófagos, por sua vez, promovem ainda mais os processos de implantação, crescimento e vascularização, ao liberar moléculas pró-inflamatórias e fatores de crescimento.

Além disso, pesquisas demonstram que o aumento da expressão de Gal-3 está diretamente relacionado ao desenvolvimento de fibrose em tecidos cardíacos e pulmonares, especialmente em lesões crônicas (Blanda *et al.*, 2020; Fulton *et al.*, 2019). Um estudo comparativo caso-controle confirmou o papel da galectina-3 na endometriose, associando seu aumento à maior expressão de mRNA de marcadores de fibrose, como colágeno tipo I (COL-1) e o fator de crescimento do tecido conjuntivo (CTGF) em tecidos ectópicos (Yang *et al.*, 2024). Esses achados sugerem que a galectina-3 também está envolvida na fibrose associada à endometriose, destacando sua relevância na progressão da doença e em outros tipos de tecidos

Apesar de a inibição da Galectina-3 ter efeitos positivos no desenvolvimento da endometriose, assim como a Galectina-1, também pode trazer efeitos adversos. Esses efeitos incluem um desbalanceamento na modulação da resposta imunológica e uma associação direta com a restrição do crescimento fetal (Milivojcevic Bevc *et al.*, 2024; Xie *et al.*, 2024).

Figura 10: Mecanismos de ação das lectinas na patogênese da endometriose. Receptores lectina tipo C (A); Galectina 1 (B); Galectina 3 (C); Galectina 9 (D).



Fonte: Autor, 2024

A partir deste estudo, foi possível identificar que a literatura destaca as lectinas, através da capacidade de se ligar especificamente a resíduos de carboidratos, como moduladoras e colaboradoras para o desenvolvimento da endometriose. Observou-se que, na maioria dos casos, a expressão delas estava aumentada e isso é por conta de suas funções na imunomodulação, influenciando a resposta imune e outras vias fisiológicas, como a formação de novos vasos sanguíneos.

Apesar dos resultados promissores, ainda existem inúmeros desafios para a implementação de terapias que visem inibir lectinas no tratamento da endometriose. Essas proteínas têm um papel fundamental na regulação de processos biológicos e sua inibição poderia causar efeitos adversos indesejados. Além disso, a endometriose é uma doença multifatorial, e embora as lectinas estejam envolvidas, elas constituem apenas uma parte da complexa rede de interações que sustentam o desenvolvimento da doença. Portanto, considerar o uso da inibição das lectinas como uma terapia adjuvante poderia ser uma estratégia interessante, já que focar apenas nelas talvez não seja suficiente. Ademais, o potencial diagnóstico que elas apresentaram é notável e deveria ser mais explorada para possibilitar o desenvolvimento de novas ferramentas menos invasivas de diagnóstico.

6) CONCLUSÃO

As lectinas se apresentam como ferramentas promissoras para a compreensão da patogênese da endometriose e para o desenvolvimento de novas abordagens diagnósticas. Elas apresentam níveis elevados na doença, indicando seu papel na patogênese e progressão, através de suas capacidades de interagir com carboidratos e modular reações subjacentes à endometriose. Além disso, essa superexpressão também abre espaço para utilização delas como biomarcadores diagnósticos. Essa revisão integrativa destaca a importância das lectinas, não apenas como agentes patológicos e alvos terapêuticos, mas também como promissoras ferramentas diagnósticas podem auxiliar na melhoria da precisão do diagnóstico. Portanto, apesar da complexa heterogeneidade de origem e clínica associadas à endometriose, as lectinas se destacam entre as moléculas que podem ajudar a preencher as lacunas existentes no conhecimento sobre a doença, devido à sua afinidade por ligação a carboidratos. Portanto, é fundamental a realização de mais estudos nessa área para explorar o potencial das lectinas na compreensão e manejo da endometriose, buscando não apenas validar sua função patológica, mas também sua aplicabilidade clínica como biomarcadores e alvos terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- ADAMSON, G. David; KENNEDY, Stephen; HUMMELSHOJ, Lone. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. **Journal of Endometriosis**, v. 2, n. 1, p. 3-6, 2010.
- AGARWAL, Neha; SUBRAMANIAN, Arulselvi. Endometriosis-morphology, clinical presentations and molecular pathology. **Journal of laboratory physicians**, v. 2, n. 01, p. 001-009, 2010.
- ALIMI, Yusuf et al. The clinical anatomy of endometriosis: a review. **Cureus**, v. 10, n. 9, 2018.
- ALLAIRE, Catherine; BEDAIWY, Mohamed A.YOUNG, Paul J. Diagnosis and management of endometriosis. **Cmaj**, v. 195, n. 10, p. E363-E371, 2023.
- BACCI, Monica et al. Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. **The American journal of pathology**, v. 175, n. 2, p. 547-556, 2009.
- BÄNFER, Sebastian; JACOB, Ralf. Galectins. **Current Biology**, v. 32, n. 9, p. R406-R408, 2022.
- BARRIENTOS, Gabriela et al. Involvement of galectin-1 in reproduction: past, present and future. **Human reproduction update**, v. 20, n. 2, p. 175-193, 2014.
- BASTÓN, Juan I. et al. Targeting galectin-1-induced angiogenesis mitigates the severity of endometriosis. **The Journal of Pathology**, v. 234, n. 3, p. 329-337, 2014.
- BEDNAREK, Wiesława et al. Expression of lymphangiogenesis marker neuropilin-1 in different types of ovarian cancer. **Ginekologia Polska**, v. 81, n. 3, 2010.
- BENAGIANO, Giuseppe; BROSENS, Ivo. The history of endometriosis: identifying the disease. **Human Reproduction**, v. 6, n. 7, p. 963-968, 1991.
- BHUTIA, Sujit K. et al. Plant lectins in cancer therapeutics: Targeting apoptosis and autophagy-dependent cell death. **Pharmacological research**, v. 144, p. 8-18, 2019.
- BIEŃ, Agnieszka et al. Quality of life in women with endometriosis: a cross-sectional survey. **Quality of Life Research**, v. 29, p. 2669-2677, 2020.
- BLANDA, Valeria et al. Galectin-3 in cardiovascular diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 23, p. 9232, 2020.
- BOUGIE, Olga et al. Short-term outcomes of endometriosis surgery in Ontario: A population-based cohort study. **Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica**, v. 100, n. 6, p. 1140-1147, 2021.

BROSENS, I.; GORDTS, S.; BENAGIANO, G. Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion. **Human Reproduction**, v. 28, n. 8, p. 2026-2031, 2013.

BRUBEL, Reka et al. Serum galectin-9 as a noninvasive biomarker for the detection of endometriosis and pelvic pain or infertility-related gynecologic disorders. **Fertility and Sterility**, v. 108, n. 6, p. 1016-1025. e2, 2017.

CAMPOS, Janaína KL et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of Bauhinia monandra leaf lectin. **Biochimie open**, v. 2, p. 62-68, 2016.

CANIS, Michel et al. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. **Fertility and sterility**, v. 67, n. 5, p. 817-821, 1997.

CARLSON, Lauren J.; SHAW, Natalie D. Development of ovulatory menstrual cycles in adolescent girls. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 32, n. 3, p. 249-253, 2019.

CHANG, Young Woon et al. Combination of Helicobacter pylori infection and the interleukin 8–251 T> A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54 G> A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. **BMC cancer**, v. 17, p. 1-11, 2017.

CHEN, Huihui et al. T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3 (TIM-3): Solving a key puzzle in autoimmune diseases. **International Immunopharmacology**, v. 121, p. 110418, 2023.

CHOI, Hee-Jin et al. Increased α 2-6 sialylation of endometrial cells contributes to the development of endometriosis. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, n. 12, p. 1-12, 2018.

COELHO, Luana Cassandra Breitenbach Barroso et al. Lectins, interconnecting proteins with biotechnological/pharmacological and therapeutic applications. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 1594074, 2017.

COUSINS, Fiona L. et al. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. **Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 50, p. 27-38, 2018.

COXON, Lydia; HORNE, Andrew W.; VINCENT, Katy. Pathophysiology of endometriosis-associated pain: A review of pelvic and central nervous system mechanisms. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 51, p. 53-67, 2018.

CRISTESCU, C. et al. Endometriosis—clinical approach based on histological findings. **Rom J Morphol Embryol**, v. 54, n. 1, p. 91-97, 2013.

CUMMINGS, Richard D. et al. C-type lectins. **Essentials of Glycobiology. 4th edition**, 2022.

DAN, Xiuli; LIU, Wenlong; NG, Tzi Bun. Development and applications of lectins as biological tools in biomedical research. **Medicinal research reviews**, v. 36, n. 2, p. 221-247, 2016.

DIAZ, Irlanda Lagarda; PARTIDA, Ana Maria Guzman; MORENO, Luz Vazquez. Legume lectins: proteins with diverse applications. **International journal of molecular sciences**, v. 18, n. 6, p. 1242, 2017.

Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). **Endometriose (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 78/Comissão Nacional Especializada em Endometriose)**. São Paulo, 2021.

FELIX BEZERRA, Rosiely. **Purificação e caracterização parcial da lectina presente no soro do peixe amazônico Tambaqui (Colossoma macropomum)**. 2009. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

FILIP, Lidia et al. Endometriosis associated infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches. **Medicina**, v. 56, n. 9, p. 460, 2020.

FRIEND, David R. Drug delivery for the treatment of endometriosis and uterine fibroids. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 6, p. 829-839, 2017.

FONSECA, Victor Juno Alencar et al. A review on the antimicrobial properties of lectins. **International journal of biological macromolecules**, v. 195, p. 163-178, 2022

FULTON, David JR et al. Galectin-3: a harbinger of reactive oxygen species, fibrosis, and inflammation in pulmonary arterial hypertension. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 31, n. 14, p. 1053-1069, 2019.

GEHENNE, Lucie et al. Vécu de la sexualité des patientes atteintes d'endométriose et de leurs partenaires: une étude qualitative en population française. **Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie**, v. 50, n. 1, p. 69-74, 2022.

GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. Cecil medicina. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

HALME, J. et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. **Obstet Gynecol**, 1984..

HENDERSON, Neil C.; SETHI, Tariq. The regulation of inflammation by galectin-3. **Immunological reviews**, v. 230, n. 1, p. 160-171, 2009.

HEFFNER, Linda J.; SCHUST, Danny J. **The reproductive system at a glance**. John Wiley & Sons, 2010.

HOLESH, Julie E.; ASLAM, Sanah; MARTIN, Andrew. Physiology, carbohydrates. In: **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2023.

HU, Dan; TATENO, Hiroaki; HIRABAYASHI, Jun. Lectin engineering, a molecular evolutionary approach to expanding the lectin utilities. **Molecules**, v. 20, n. 5, p. 7637-7656, 2015.

ITRIYEVA, Khalida. The normal menstrual cycle. **Current problems in pediatric and adolescent health care**, v. 52, n. 5, p. 101183, 2022.

IZUMI, Gentaro et al. Mannose receptor is highly expressed by peritoneal dendritic cells in endometriosis. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 1, p. 167-173. e2, 2017.

JIANG, Lingli et al. Inflammation and endometriosis. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 21, n. 5, p. 941-8, 2016.

KALAITZOPOULOS, Dimitrios Rafail et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. **BMC women's health**, v. 21, p. 1-9, 2021.

KATOCH, Rajan; TRIPATHI, Ankur. Research advances and prospects of legume lectins. **Journal of biosciences**, v. 46, n. 4, p. 104, 2021

KOTECHA, Hetika; PODUVAL, Preethi B. Microbial lectins: Roles and applications. In: **Advances in Biological Science Research**. p. 135-147, 2019

KOTLYAR, Alexander; TAYLOR, Hugh S.; D'HOOGHE, Thomas M. Use of immunomodulators to treat endometriosis. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 60, p. 56-65, 2019.

KOVÁCS, Zsuzsanna et al. Novel diagnostic options for endometriosis–Based on the glycome and microbiome. **Journal of advanced research**, v. 33, p. 167-181, 2021.

KRUPA, Adrianna et al. Available treatment methods for endometriosis. **Journal of Education, Health and Sport**, v. 9, n. 7, p. 178-184, 2019.

KUMAR, Prasann; DWIVEDI, Padmanabh. Plant lectins, agricultural advancements and mammalian toxicity. **Molecular Physiology of Abiotic Stresses in Plant Productivity**, v. 360, 2018.

LACERDA, Rodrigo Rodrigues et al. Lectin from seeds of a Brazilian lima bean variety (*Phaseolus lunatus* L. var. cascavel) presents antioxidant, antitumour and gastroprotective activities. **International journal of biological macromolecules**, v. 95, p. 1072-1081, 2017.

LAGANÀ, Antonio Simone et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 22, p. 5615, 2019.

LAKHTIN, M. et al. Lectins of beneficial microbes: system organisation, functioning and functional superfamily. **Beneficial Microbes**, v. 2, n. 2, p. 155-166, 2011

ŁAKOMA, Klaudia; KUKHARUK, Olha; ŚLIŻ, Daniel. The influence of metabolic factors and diet on fertility. **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1180, 2023.

MACIEL, Elba VM et al. Mitogenic activity of Cratylia mollis lectin on human lymphocytes. **Biologicals**, v. 32, n. 1, p. 57-60, 2004.

MADDERN, Jessica et al. Pain in endometriosis. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 14, p. 590823, 2020.

MATTOS, Leandro A. et al. Structured ultrasound and magnetic resonance imaging reports for patients with suspected endometriosis: guide for imagers and clinicians. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 26, n. 6, p. 1016-1025, 2019.

MATTOS, Rômulo Medina et al. Galectin-3 plays an important role in endometriosis development and is a target to endometriosis treatment. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 486, p. 1-10, 2019.

MASCARENHAS, Whallyson Pinheiro et al. Videolaparoscopic treatment of endometriosis: a systematic review. **Amadeus International Multidisciplinary Journal**, v. 4, n. 8, p. 25-37, 2020.

MAYBIN, Jacqueline A.; CRITCHLEY, Hilary OD. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. **Human reproduction update**, v. 21, n. 6, p. 748-761, 2015.

MEGGYES, Matyas et al. Different expression pattern of TIM-3 and Galectin-9 molecules by peripheral and peritoneal lymphocytes in women with and without endometriosis. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 7, p. 2343, 2020.

MIKHALEVA, Liudmila M. et al. Malignant transformation and associated biomarkers of ovarian endometriosis: a narrative review. **Advances in Therapy**, v. 37, p. 2580-2603, 2020.

MILIVOJCEVIC BEVC, Ivana et al. Redefining Immune Dynamics in Acute Pancreatitis: The Protective Role of Galectin-3 Deletion and Treg Cell Enhancement. **Biomolecules**, v. 14, n. 6, p. 642, 2024.

MORAIS, Michele Greque et al. Phycocyanin from microalgae: properties, extraction and purification, with some recent applications. **Industrial Biotechnology**, v. 14, n. 1, p. 30-37, 2018.

NISOLLE, Michelle; DONNEZ, Jacques. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. **Fertility and sterility**, v. 68, n. 4, p. 585-596, 1997.

NIZET, Victor; VARKI, Ajit; AEBI, Markus. Microbial lectins: hemagglutinins, adhesins, and toxins. 2017.

PAVEZ, Tamara Ramírez N. et al. The role of peritoneal macrophages in endometriosis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 19, p. 10792, 2021.

PARASAR, Parveen; OZCAN, Pinar; TERRY, Kathryn L. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. **Current obstetrics and gynecology reports**, v. 6, p. 34-41, 2017

PARAZZINI, F. et al. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 209, p. 3-7, 2017.

PEIXOTO, L. S. GONÇALVES, L. C.; COSTA, T. D.; TAVARES, C. M. M.; CAVALCANTE, A. C. D.; CORTEZ, E. A. Permanent, continuous and of use education: revealing its concepts. **Enfermería Global**, v. 12, n. 1, p. 307-326, 2013.

RADOSAVLJEVIC, Gordana et al. The roles of Galectin-3 in autoimmunity and tumor progression. **Immunologic research**, v. 52, p. 100-110, 2012.

REILY, Colin et al. Glycosylation in health and disease. **Nature Reviews Nephrology**, v. 15, n. 6, p. 346-366, 2019.

RODGERS, Allison K. et al. Inhibition of CD44 N-and O-linked glycosylation decreases endometrial cell lines attachment to peritoneal mesothelial cells. **Fertility and sterility**, v. 95, n. 2, p. 823-825, 2011.

ROLLA, Edgardo. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. **F1000Research**, v. 8, 2019.

SALAMONSEN, Lois A.; HUTCHISON, Jennifer C.; GARGETT, Caroline E. Cyclical endometrial repair and regeneration. **Development**, v. 148, n. 17, p. dev199577, 2021.

SALOMÉ, Dara Galo Marques et al. Endometriose: epidemiologia nacional dos últimos 5 anos. **Revista de Saúde**, v. 11, n. 2, p. 39-43, 2020.

SANTAMARIA, Xavier et al. Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. **Human Reproduction Update**, v. 24, n. 6, p. 673-693, 2018.

SAMANI, Elham N. et al. Micrometastasis of endometriosis to distant organs in a murine model. **Oncotarget**, v. 10, n. 23, p. 2282, 2019.

SAMPSON, John A. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary: their importance and especially their relation to pelvic adenomas of endometrial type (adenomyoma of the uterus, rectovaginal septum, sigmoid, etc.). **Archives of Surgery**, v. 3, n. 2, p. 245-323, 1921.

SAMPSON, John A. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. **The American journal of pathology**, v. 3, n. 2, p. 93, 1927.

SAUNDERS, Philippa TK; HORNE, Andrew W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. **Cell**, v. 184, n. 11, p. 2807-2824, 2021.

SCIACCHITANO, Salvatore et al. Galectin-3: one molecule for an alphabet of diseases, from A to Z. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 2, p. 379, 2018.

SCHJOLDAGER, Katrine T. et al. Global view of human protein glycosylation pathways and functions. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 21, n. 12, p. 729-749, 2020.

SILVA, Julio Cesar Rosa et al. Endometriose: aspectos clínicos do diagnóstico ao tratamento. **Femina**, p. 134-141, 2021.

SILVA, Carla Marins et al. Experiências das mulheres quanto às suas trajetórias até o diagnóstico de endometriose. **Escola Anna Nery**, v. 25, 2021.

SILVA, Maria Paula Custódio; MEDEIROS, Beatriz de Queiroz; MARQUI, Alessandra Bernadete Trovó de. Depressão e ansiedade em mulheres com endometriose: uma revisão crítica da literatura. **Interação Psicol.**, Curitiba, v. 20, n. 2, p. 226-233, 2016.

SHARON, Nathan; LIS, Halina. How proteins bind carbohydrates: lessons from legume lectins. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 50, n. 22, p. 6586-6591, 2002

SHARON, Nathan; LIS, Halina. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules. **Glycobiology**, v. 14, n. 11, p. 53R-62R, 2004.

SHIH, Tsung-Chieh et al. Galectin-1 inhibition induces cell apoptosis through dual suppression of CXCR4 and Ras pathways in human malignant peripheral nerve sheath tumors. **Neuro-oncology**, v. 21, n. 11, p. 1389-1400, 2019.

SINGH, Ram Sarup et al. Immunomodulatory and therapeutic potential of a mucin-specific mycelial lectin from *Aspergillus panamensis*. **International journal of biological macromolecules**, v. 96, p. 241-248, 2017.

SOARES, Renan Mesquita; COSTA, Jesus Irajacy Fernandes da. Achados ultrassonográficos da endometriose: principais apresentações e aspectos atípicos—ensaio iconográfico. 2018.

SOLKIEWICZ, Katarzyna et al. The alterations of serum IgG fucosylation as a potential additional new diagnostic marker in advanced endometriosis. **Journal of Inflammation Research**, p. 251-266, 2022.

SONG, Lin et al. Galectin-3 in cancer. **Clinica chimica acta**, v. 431, p. 185-191, 2014.

SUSZCZYK, Dorota et al. Expression of Gal-9 on dendritic cells and soluble forms of TIM-3/Gal-9 in patients suffering from endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 6, p. 5948, 2023.

SZYMANOWSKI, Krzysztof et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) and transforming growth factor-beta2 (TGF-beta2) expression in

eutopic endometrium of women with peritoneal endometriosis. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 23, n. 4, 2016.

TANBO, Tom; FEDORCSAK, Peter. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. **Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica**, v. 96, n. 6, p. 659-667, 2017.

TEMPEST, Nicola et al. Histological 3D reconstruction and in vivo lineage tracing of the human endometrium. **The Journal of pathology**, v. 251, n. 4, p. 440-451, 2020.

TERÄVÄ, Joonas et al. Lectin nanoparticle assays for detecting breast cancer-associated glycovariants of cancer antigen 15-3 (CA15-3) in human plasma. **PLoS One**, v. 14, n. 7, p. e0219480, 2019.

THIJSEN, Victor L. et al. Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer**, v. 1855, n. 2, p. 235-247, 2015.

VANNUCCINI, Silvia et al. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 23, n. 3, p. 333-355, 2022.

VAN DAMME, Els JM et al. Novel concepts about the role of lectins in the plant cell. **The molecular immunology of complex carbohydrates-3**. p. 271-294, 2011

VAN DER HOEVEN, Nina W. et al. The emerging role of galectins in cardiovascular disease. **Vascular pharmacology**, v. 81, p. 31-41, 2016.

VARROT, Annabelle; BASHEER, Soorej M.; IMBERTY, Anne. Fungal lectins: structure, function and potential applications. **Current Opinion in Structural Biology**, v. 23, n. 5, p. 678-685, 2013.

VOGAZIANOU, Artemis. Anatomy and physiology of the female reproductive system. **Advanced Practice in Endocrinology Nursing**, p. 739-752, 2019.

WANG, Yeh; NICHOLAS, Kristen; SHIH, Ie-Ming. The origin and pathogenesis of endometriosis. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 15, n. 1, p. 71-95, 2020.

WDOWIAK, Kamil et al. Galectin targeted therapy in oncology: Current knowledge and perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 1, p. 210, 2018.

WEIGEL, Marion T. et al. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 160, n. 1, p. 74-78, 2012.

WIERMSMA, Valerie R. et al. Therapeutic potential of Galectin-9 in human disease. **Medicinal research reviews**, v. 33, n. S1, p. E102-E126, 2013.

WITZ, Craig A. et al. Pathogenesis of endometriosis—current research. **Human Fertility**, v. 6, n. 1, p. 34-40, 2003.

XIE, Yiran et al. Maternal-derived galectin-1 shapes the placenta niche through Sda terminal glycosylation: Implication for preeclampsia. **PNAS nexus**, v. 2, n. 8, p. pgad247, 2023.

XIE, Yiran et al. Fetal growth restriction induced by maternal gal-3 deficiency is associated with altered gut-placenta axis. **Cell Death & Disease**, v. 15, n. 8, p. 575, 2024.

YAMAGUCHI, Manako et al. Three-dimensional understanding of the morphological complexity of the human uterine endometrium. **Isience**, v. 24, n. 4, 2021.

YANG, Guimin et al. Galectin-3 promotes fibrosis in ovarian endometriosis. **PeerJ**, v. 12, p. e16922, 2024.

YEO, Seung Geun et al. Differences in C-type lectin receptors and their adaptor molecules in the peritoneal fluid of patients with endometriosis and gynecologic cancers. **International Journal of Medical Sciences**, v. 15, n. 4, p. 411, 2018.

ZHANG, Q. et al. The influence of age at menarche, menstrual cycle length and bleeding duration on time to pregnancy: a large prospective cohort study among rural Chinese women. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 11, p. 1654-1662, 2017.

ZHANG, Linyu et al. The Sweet Relationship between the Endometrium and Protein Glycosylation. **Biomolecules**, v. 14, n. 7, p. 770, 2024.