

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA- UNIFEV
NUTRIÇÃO

JUCILENE MENEZES COSTA SOUZA
JUSSARA ZUQUETO MARTINS

A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

VOTUPORANGA-SP

2024

JUCILENE MENEZES COSTA SOUZA
JUSSARA ZUQUETO MARTINS

A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE

Artigo apresentado à Unifev – Centro Universitário de Votuporanga – para a obtenção do grau de Nutrição, sob a orientação da professora Dra. Lidiane Silva Rodrigues Telini

VOTUPORANGA-SP

2024

Souza, Jucilene Menezes Costa.

A importância da nutrição no tratamento da endometriose. / Jucilene Menezes Costa Souza; Jussara Zuqueto Martins. - Votuporanga. Ed. do Autor, 2024.

22 p., 30cm.:

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação - Bacharelado) - UNIFEV - Centro Universitário de Votuporanga, Curso de Nutrição, 2024.

Orientadora: Prof^a. Dra. Lidiane Silva Rodrigues Telini.

1.Endometriose. 2. Infertilidade. 3. Microbiota e endometriose. 4. Nutrição na endometriose. I. Martins, Jussara Zuqueto. II. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unifev.

Dados fornecidos pelo autor(a). Essa ficha

não pode ser modificada.

Bibliotecária Responsável: Marcia Faria Cavalcante - CRB-8/ 10706

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOTUPORANGA- UNIFEV
NUTRIÇÃO

JUCILENE MENEZES COSTA SOUZA
JUSSARA ZUQUETO MARTINS

Artigo apresentado à Unifev – Centro Universitário de Votuporanga – para a obtenção do grau de Nutrição sob a orientação da professora Dra. Lidiane Silva Rodrigues Telini

Aprovado: 21/11/2024

Letícia Aparecida Barufi Fernandes
Centro Universitário de Votuporanga- UNIFEV

Vanessa de Castro Gomes Araújo
Centro Universitário de Votuporanga- UNIFEV

Prof. Orientadora
Lidiane Silva Rodrigues Telini

VOTUPORANGA-SP

2024

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE NUTRIÇÃO

Aos vinte e um dias do mês de novembro de dois mil e vinte e quatro, às oito horas, realizou-se no local: AUDITÓRIO CAMPUS CENTRO, do Centro Universitário de Votuporanga - Unifev, nas formas e termos regulamentais desta Instituição, a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, intitulado A importância da nutrição no tratamento da endometriose de autoria de JUCILENE MENEZES COSTA SOUZA E JUSSARA ZUQUETO MARTINS. A sessão de defesa do trabalho deu-se sob o julgo da Banca Examinadora composta pelos docentes: Prof.ª Dra. LETICIA APARECIDA BARUFI FERNANDES, Prof.ª Dra. LIDIANE SILVA RODRIGUES TELINI E Prof.ª Ma. VANESSA DE CASTRO GOMES ARAÚJO, e presidida por Prof.ª Dra. LIDIANE SILVA RODRIGUES TELINI. Iniciado os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e aos candidatos sobre as normas que regem a defesa do TCC e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para a arguição. A seguir, os candidatos passaram à defesa do trabalho. Encerrada a defesa, procedeu-se ao julgamento reservado, tendo sido o trabalho **APROVADO**. O parecer da banca examinadora, anunciado publicamente, ficou registrado conforme segue: O trabalho foi aprovado conforme parâmetros estabelecidos no regulamento do Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição. Nada mais tendo a tratar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos membros da banca e autores do trabalho.

Votuporanga, 21 de novembro de 2024.

Assinaturas (5 pessoas)

| Usuário | Função | Instituição | Lido em | Assinado em | IP |
|------------------------------------|------------|-------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Jussara Zuqueto Martins | Aluno | UNIFEV | 25/11/2024 20:48:14 | 25/11/2024 20:48:35 | 177.26.233.78 |
| Jucilene Menezes Costa Souza | Aluno | UNIFEV | 25/11/2024 20:48:50 | 25/11/2024 20:49:18 | 189.40.90.247 |
| Leticia Aparecida Barufi Fernandes | Banca | UNIFEV | 25/11/2024 15:35:13 | 25/11/2024 15:35:17 | 177.26.248.100 |
| Vanessa de Castro Gomes Araújo | Banca | UNIFEV | 26/11/2024 08:29:09 | 26/11/2024 08:29:49 | 177.26.253.16 |
| Lidiane Silva Rodrigues Telini | Presidente | UNIFEV | 25/11/2024 15:36:19 | 25/11/2024 15:36:33 | 177.70.216.245 |

*Banca realizada presencialmente e assinaturas coletadas via aceite eletrônico.

A Deus, as nossas famílias pelo apoio e compreensão com o tempo despendido para este estudo e aos professores e amigos da turma pelo companheirismo e auxílio durante a nossa jornada.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa sincera gratidão a Prof. Dra. Orientadora Lidiane Silva Rodrigues Telini, pela orientação, apoio e confiança ao longo de todo o desenvolvimento deste trabalho. Suas contribuições e sua dedicação foram essenciais para o nosso crescimento acadêmico e pessoal. Agradecemos, também, nossas professoras pela paciência e generosidade em compartilhar seu conhecimento, sempre nos incentivando a seguir em frente.

A IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NO TRATAMENTO DA ENDOMETRIOSE¹

THE IMPORTANCE OF NUTRITION IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS¹

JUCILENE MENEZES COSTA SOUZA²

JUSSARA ZUQUETO MARTINS²

LIDIANE SILVA RODRIGUES TELINI³

1. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Votuporanga- UNIFEV, com exigência para obtenção do título de Bacharel em Nutrição. Ano de obtenção 2024.
2. Graduandas do Curso de Nutrição do Centro Universitário de Votuporanga- UNIFEV.
3. Professora Doutora Orientadora do Curso de Nutrição do Centro Universitário de Votuporanga- UNIFEV.

RESUMO

Introdução: A endometriose é uma doença crônica multifatorial que impacta mulheres em idade fértil. Ela é caracterizada pela localização de tecido endometrial fora da cavidade uterina, podendo se desenvolver nos ovários, na cavidade abdominal, e até mesmo no sistema nervoso central e periférico, levando a desenvolver sintomas de dor pélvica, dismenorreia, dispareunia, infertilidade e problemas gastrointestinais. Uma alimentação equilibrada desempenha um papel na regulação do sistema imunológico e hormonal diminuindo a inflamação e fatores ligados à sua progressão. **Objetivo:** revisar como o padrão alimentar pode influenciar no tratamento da endometriose. **Metodologia:** foram selecionados artigos publicados entre 2014 à 2024, nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Scielo*, *Google Acadêmico* e *Lilacs*. **Desenvolvimento:** Os sintomas dessa doença podem afetar bastante a qualidade de vida das mulheres. A causa exata da endometriose ainda não é clara, mas teorias sugerem fluxo menstrual retrógrado, disfunções do sistema imunológico, fatores genéticos,

depressão, estresse. A dieta tem um papel crucial no controle dessa patologia, pois uma alimentação rica em ômega-3 e fibras podem reduzir sintomas e inflamação. Todavia o consumo de carne vermelha e gorduras saturadas aumentam o risco devido à alta produção de estrogênio e prostaglandinas. Além disso, o resveratrol, a vitamina D, a curcumina e o açaí modula a resposta imunológica e diminui o crescimento de endometriomas. **Conclusão:** A endometriose é uma condição inflamatória e uma dieta balanceada pode contribuir significativamente para uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: endometriose, infertilidade, microbiota e endometriose, nutrição na endometriose.

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is a chronic, multifactorial disease that impacts women of reproductive age. It is characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, which may develop in the ovaries, abdominal cavity, and even in the central and peripheral nervous systems, leading to symptoms such as pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility, and gastrointestinal problems. A balanced diet plays a role in regulating the immune and hormonal systems, reducing inflammation and factors related to its progression. **Objective:** To review how dietary patterns can influence the treatment of endometriosis. **Methodology:** Articles published between 2014 and 2024 were selected from the following databases: PubMed, SciELO, Google Scholar, and Lilacs. **Development:** The symptoms of this disease can significantly affect the quality of life of women. The exact cause of endometriosis is still unclear, but theories suggest retrograde menstruation, immune system dysfunctions, genetic factors, depression, and stress. Diet plays a crucial role in controlling this condition, as a diet rich in omega-3 fatty acids and fiber may reduce symptoms and inflammation. However, the consumption of red meat and saturated fats increases the risk due to high production of estrogen and prostaglandins. Additionally, resveratrol, vitamin D, curcumin, and acai modulate the immune response and reduce the growth of endometriomas. **Conclusion:** Endometriosis is an inflammatory condition, and a balanced diet can significantly contribute to a better quality of life. **Keywords:** endometriosis, infertility, microbiota and endometriosis, nutrition in endometriosis.

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma patologia crônica multifatorial, que impacta mulheres em idade fértil, caracterizada pela presença de tecido endometriótico, fora da cavidade uterina, podendo mutar-se nos ovários, trompas de falópio, cavidade abdominal, bexiga, ureteres, alças intestinais, até mesmo no sistema nervoso central e periférico (Saunders; Horne, 2021).

Há vários sintomas dessa doença, incluindo dor pélvica intensa no período menstrual, dismenorreia, dispareunia, infertilidade, fadiga, dor lombar, distensão abdominal, prisão de ventre e diarreia (Chadchan et al., 2023).

Em relação aos dados epidemiológicos, observa-se que não é uma condição rara, pois na Europa, América do Norte e na Austrália de 1 a 5% sofrem com a endometriose (Barnard et al., 2023). No Brasil a prevalência dessa doença é ainda maior, pois afeta de 1 em cada 10 mulheres. Em 2021 foram realizados 26,4 mil atendimentos no Sistema Único de Saúde (Martins, 2022).

Há vários fatores que influenciam a origem dessa doença, que vão desde aspectos ambientais como os poluentes do ar, comportamentos como ansiedade, estresse, depressão, sedentarismo, até biológicos como metaplasia celular e menstruação irregular. Ademais, outro fator que contribui para esta doença é o padrão alimentar, que é de grande relevância. Evidências relatam que uma dieta rica em gorduras saturadas aumenta o estrogênio circulante, visto que é um hormônio produzido através do colesterol. Assim sendo, há um aumento de radicais livres no organismo favorecendo o estresse oxidativo e conseqüentemente, a inflamação celular (Ciebiera et al., 2021; Frota; Franco, 2021).

Evidências apontam que há uma relação entre microbiota intestinal e o desenvolvimento da endometriose. A Síndrome do Intestino Irritável (SII) pode ser confundida com os sintomas da patologia, pois também causa distúrbios gastrointestinais como, diarreia, prisão de ventre e distensão abdominal. Porém, a coexistência dessas duas condições em um único indivíduo pode complicar ainda mais o quadro clínico, o que torna o diagnóstico e o tratamento mais complexo. Entretanto é de extrema importância a manutenção de uma barreira microbiana intestinal saudável para a prevenção e o manejo da endometriose, nutrientes adequados, onde irá garantir uma microbiota diversificada e equilibrada, evitando o aparecimento de tais doenças (Kobayashi, 2023; Baker, Al-Nakkash, Herbst-Kralovetz, 2017).

A relação entre saúde e alimentação tem sido muito estudada, pois uma dieta equilibrada desempenha um papel importante na regulação do sistema imunológico, regulação hormonal e redução da inflamação, fatores que estão ligados à progressão da endometriose, sendo assim o objetivo deste trabalho foi revisar como o padrão alimentar pode influenciar positivamente no tratamento da endometriose.

1.0 METODOLOGIA

1.1 Fontes de Informações

Foi realizada uma revisão de artigos científicos sobre a fisiologia patológica que leva o surgimento da endometriose, quais alimentos são indicados e objetivos específicos como prevenção, e tratamento da patologia. Foi utilizado como base de pesquisa os sites: *Pubmed*, *SciELO*, *Google Acadêmico* e *Lilacs*.

1.2 Estratégias de Busca

As palavras utilizadas nas buscas foram: “endometriose”, “infertilidade”, “microbiota e endometriose”, “nutrição na endometriose”.

1.3 Seleção dos Estudos

Foram selecionados artigos entre os anos de 2014-2024, dando preferência aos artigos mais recentes de 2020 em diante. Os critérios de inclusão para os estudos encontrados foram referentes às pesquisas que analisaram o papel da dieta no tratamento da endometriose, como os nutrientes e antioxidantes atuam diminuindo a inflamação e quais estratégias usar para amenizar os sintomas.

2.0 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Panorama da Endometriose

A endometriose é uma doença crônica multifatorial caracterizada como o tecido endometriótico fora da cavidade uterina, com focos endometriais geralmente na região pélvica incluindo ovários, trompas de falópio, intestino grosso, bexiga, ureteres ou septo retovaginal, bolsa de Douglas. Entretanto há casos na parte superior do abdômen como no diafragma, pleura, peritônio, sistema respiratório e até mesmo no sistema nervoso central (Signorile, Viceconte, Baldi, 2022), ou seja, os fragmentos do endométrio instalam-se fora da cavidade uterina, através do fluxo menstrual retrógrado, ultrapassando a cavidade peritoneal atingindo outros focos (Gomes, Rocha, Lima, 2022).

Incluem-se como os sintomas dessa patologia uma variedade de manifestações, que podem afetar a qualidade de vida das mulheres. A dispneúria, caracterizada pela dor ao ato sexual, é uma das queixas frequentes. A metrorragia, que é o excesso de menstruação, muitas vezes vem associada à dismenorreia que se descreve como a dor intensa no período menstrual, bem como um sintoma preocupante que pode implicar em complicações subjacentes e requer investigação cuidadosa (Szukiewicz, 2023).

Problemas intestinais, como a doença inflamatória intestinal, vêm associada a doença, incluindo constipação e sensação de esvaziamento incompleto e/ou a diarreia, exacerbando ainda mais o quadro clínico da paciente (Jiang et al., 2021).

Além desses sintomas vale ressaltar a dificuldade de gravidez, tendo em vista que a endometriose é uma doença inflamatória, pelo fato de se ter concentrações aumentadas de prostaglandinas, proteases e citocinas no líquido peritoneal, incluindo citocinas inflamatórias,

como Interleucina-1, Interleucina-6, citocina pro-inflamatória com potente atividade quimiotática para monócitos e macrófagos e fator de necrose tumoral do tipo alfa, e citocinas angiogênicas, como interleucina-8 e fator de crescimento endotelial vascular produzidas por macrófagos (Haydardedeoglu, Zeyneloglu, 2015).

Em relação à etiologia dessa patologia, é desconhecida. As principais teorias compreendem que o fluxo menstrual retrógrado, a disfunção imunológica e a metaplasia celular. Estudos relataram a influencia genética em sua causa inflamatória. Há fatores que contribuem para o aparecimento dessa doença, como menarquia precoce, ciclos menstruais irregulares, sedentarismo, depressão, estresse e o padrão alimentar inadequado (Scarella-Chamy, Miranda-Mendonza, 2023).

Nas ultimas décadas o avanço no diagnóstico para a endometriose tem sido de grande relevância. O processo de técnicas de imagenologia como ultrassom transvaginal e ressonância magnética, têm se mostrado altamente eficazes para a identificação da doença. O ultrassom transvaginal é uma ferramenta valiosa que permite a identificação detalhada de órgãos pélvicos, como ovário, bexiga, região retrocervical, assim como detecta a presença de cistos endometrióticos, conhecidos como endometriomas, além de outras características da doença (Oliveira et al., 2019).

Outro exame de alta eficácia para a detecção de doença é a ressonância magnética, pois ela permite alta resolução e avaliação mais precisa da extensão da doença e a identificação de locais de difícil acesso como a parede intestinal, ainda é capaz de adicionar informações importantes como a adeniose e leiomiomas. A ressonância magnética demonstrou trabalhos de alta acurácia e faz parte de um diagnóstico diferencial, merecendo uma melhor investigação (Ferreira et al., 2022).

Por ser uma patologia multifatorial, a endometriose deve ser tratada com acompanhamento multiprofissional, desde a abordagem cirúrgica e hormonal até o aconselhamento psicológico e nutricional. A abordagem cirúrgica, frequentemente é necessária em casos mais graves, procedimentos minimamente invasivos, como a laparoscopia, permite a remoção de endometriomas com menor tempo e recuperação menos complicada. A nutrição desempenha um papel importante no manejo da endometriose. Dietas anti-inflamatórias, rica em frutas, legumes, hortaliças, grãos integrais, ácidos graxos poli-insaturados como o ômega-3 e antioxidantes pode contribuir para redução da inflamação e conseqüentemente a redução da dor (Frota, Franco, 2021; Cirino et al., 2023;)

2.2 Tipos de Endometriose

A endometriose pode ser classificada como:

Endometriose peritoneal/superficial: Lesões teciduais semelhantes ao endométrio envolvendo a superfície peritoneal. Para endometriose peritoneal ou superficial, alguns casos só podem ser identificados após cirurgia e avaliação histológica microscópica. Podem ser encontradas de diversos tipos e cores como placas brancas no peritônio, defeitos peritoneais, focos vermelhos, marrons, preto-azulados e pretos, vesículas brilhantes incolores e vasos sanguíneos dilatados focais e petéquias (Smolarz, Szylo, Romanowicz, 2021; Santos, 2024)

Endometriose ovariana cística: Neste tipo, os implantes de tecido endometrial afetam principalmente os ovários. Eles podem formar cistos cheios de sangue chamados cistos de invaginação ou cistos verdadeiros. Os cistos de invaginação: Estes são cistos endometrióticos nos quais o tecido endometrial cresce dentro da parede do ovário, formando um cisto. Os cistos verdadeiros: Estes são cistos endometrióticos que se desenvolvem quando o tecido endometrial se implanta na superfície do ovário e forma um cisto. A presença de sangue antigo nos cistos endometrióticos pode dar ao líquido dentro do cisto uma cor escura, semelhante ao chocolate, daí o termo "cistos de chocolate" (Yahya et al., 2022).

Endometriose profunda: Esta forma envolve a penetração profunda do tecido endometrial nas camadas dos órgãos pélvicos, como a bexiga, o intestino ou a parede do útero. Pode causar sintomas mais graves, como dor intensa durante o sexo ou defecação. Uma extensão de 5 mm abaixo da superfície peritoneal é um critério para definir a endometriose profunda, outros fatores como presença de aderências, gravidade dos sintomas também tem que ser levados em conta, sendo que a avaliação da profundidade da infiltração não pode ser medida com precisão (Guerriero et al., 2016).

Endometriose intestinal: É a endometriose situada dentro da parede intestinal. Embora afetem principalmente a área reta sigmoide, as lesões também podem ser encontradas em outras partes do sistema gastrointestinal, incluindo o apêndice, cólon, reto, sigmoide. Tendo uma variedade de sintomas, como dor abdominal, cólicas, constipação, diarreia, sangramento retal e desconforto durante a evacuação. Lesões na superfície peritoneal do intestino são consideradas endometriose peritoneal (Tomassetti et al., 2021).

3.0 Nutrição e Endometriose

O tratamento da endometriose tem como objetivo reduzir a dor e tratar a infertilidade, podendo envolver medicação, cirurgia, ajustes nutricionais ou, frequentemente uma abordagem multidisciplinar. Mudanças de hábitos alimentares estão associadas ao tratamento

e a prevenção da endometriose, diminuindo a inflamação na patogênese e progresso da doença (Gomes, Rocha, Lima, 2022).

3.1 Ácidos Graxos

São classificados em monoinsaturados e poli-insaturados e encontrados em diversas fontes alimentares. Os ácidos graxos monoinsaturados como o ácido oleico, encontrado no azeite de oliva são conhecidos por seus benefícios para a saúde cardiovascular, por reduzir o colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL), diminuindo o risco de doenças cardíacas, além disso, possuem propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Os ácidos graxos poli-insaturados podem ter efeitos benéficos na redução da dor da endometriose, sendo encontrados em fontes alimentares como nos peixes, classificados em eicosapentaenoico (EPA) e decosaheptaenoico (DHA) que são contidos no ômega-3 (Gomes, Rocha, Lima, 2022).

O ômega-3 tem potencial para redução do tamanho da lesão e da dor em relação a endometriose, visto que diminuem a ação de prostaglandinas e citocinas, ponto crucial para células endometrióticas (Abokhrais et al., 2020).

Dessa forma, os ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados, tem função protetora do sistema imunológico e atua na diminuição da dor e da lesão.

3.2 Carne

A carne vermelha tem sido objeto de estudo para a endometriose. Ela está associada a um maior risco à doença. Pesquisas recentes apresentam que mulheres que consomem duas porções de carne vermelha diariamente enfrentam um risco alarmante de 56% maior risco de desenvolver a endometriose, em comparação com as que consomem uma porção por semana, pois aumenta a globulina, conseqüentemente os hormônios sexuais aumentam as concentrações de estradiol e prostaglandinas, favorecendo ao quadro inflamatório (Jurkiewicz-Przondziona et al., 2017).

O ferro heme é o ferro encontrado em fontes animais, que está presente na hemoglobina e mioglobina, enquanto o ferro não heme é encontrado nos vegetais. Embora o ferro heme contribua para uma maior absorção de ferro, ele está ligado a um estresse oxidativo maior. Os eritrócitos liberam hemoglobina e seus subprodutos, ferro heme, na cavidade peritoneal, levando então a menstruação retrógrada, se o ferro heme não for quelato ele forma uma espécie de radical livre levando ao quadro inflamatório (Gomes et al, 2022).

Em contrapartida, outros tipos de proteína como os peixes, mariscos e ovos agem como um efeito protetor contra o desenvolvimento da endometriose. Essas fontes de proteínas são ligadas em antioxidantes, ácidos graxos ômega-3, nos quais são fatores que auxiliam na prevenção e crescimento anormal do tecido endometrial (Yamamoto, 2018).

3.3 Frutas e Vegetais

Mulheres que consumiam 3, 4, 5 e ≥ 6 porções por dia de frutas e vegetais tiveram redução ao risco, compensatoriamente mulheres que consumiam cerca de 2 porções por dia tiveram maior risco de desenvolver a patologia. Além do mais quando analisado o grupo de frutas cítricas, foram associadas a um menor risco de endometriose. (Harris et al., 2018).

3.4 Vitamina D

A vitamina D, é uma vitamina multipotente, semelhante a um hormônio, pois dentre as suas funções têm a função de modulação imunológica (Cho et al., 2019). É adquirida no organismo humano, por meio da pele, pela exposição solar e pela dieta através da ingestão de alimentos. Em seguida é metabolizada no fígado, resultando em 25-hidroxivitamina D₃ e pelos rins em 1,25-di-hidroxivitamina D₃. As ações da vitamina D são mediadas pelo seu receptor, para que atue em seus tecidos alvos, pelo qual participa na homeostase do cálcio e fósforo, diminuição da proliferação e inflamação celular e resposta imunológica (Cermisoni et al., 2018; Kalaitzopoulos et al., 2022).

Para a endometriose, estudos com a 1,25-di-hidroxivitamina D₃, notou-se uma redução de invasão e proliferação celular, visto que a endometriose é uma doença proliferativa e inflamatória, porém a vitamina D não está ligada em redução da dor, e sim em sua atividade imunológica para diminuição de citocinas inflamatórias (Cermisoni et al., 2018).

3.5 Açaí

A *Euterpe oleracea*, popularmente conhecido como "açaí", encontrado na região amazônica, especificamente na região de Belém do Pará, tem mostrado efeitos positivos no tratamento da endometriose. Estudos realizados em 20 camundongas, onde foram separadas em dois grupos, sendo que um grupo recebeu a admissão de 200mg/kg do extrato de *Euterpe oleracea*, por sonda gástrica por 30 dias, e o outro grupo recebeu concentração semelhante de soro fisiológico, notou-se que o grupo que recebeu o extrato de açaí, houve diminuição do fator de crescimento endotelial vascular, e diminuição das lesões endometrióticas, de proteína ciclooxigenase 2 e conseqüentemente de prostaglandinas. Foi notório que houve redução dos

sintomas relacionados a dor. Sendo assim, o açaí possui potencial antiangiogênico e antiinflamatório, pois contém uma vasta gama de compostos polifenólicos antioxidantes, flavonóides e antocianinas (Machado et al., 2016).

3.6 Curcumina

A curcumina é um composto bioativo, classificado como polifenol lipofílico, extraído da *Cúrcuma longa L*, encontrada no açafrão. Atua como anticancerígeno, antibiótico, anti-inflamatório e antienvhecimento (Kotha, Luthria, 2019).

Na endometriose, a curcumina foi associada à redução na regressão de endometriomas, e à ativação de apoptose, atenuou a secreção de Interleucina-6, Interleucina-8, também reduziu a atividade quimiotática de monócitos e macrófagos e reduziu a expressão de fator de crescimento endotelial vascular, além disso, a curcumina diminuiu o nível de estrogênio circulante (Cao et al., 2017).

Um ensaio clínico intervencionista randomizado, realizado na Universidade Médica de Viena, recrutou pacientes com endometriose, onde receberam 42 mg de curcumina em duas cápsulas, duas vezes ao dia, por quatro meses. Após o tratamento, definiram que houve diminuição dos dias com dor, alívio da dispareunia, disúria, disquezia e alteração na qualidade de vida e função sexual (Golabek, Kowalska, Olejnik, 2021).

3.7 Resveratrol

O resveratrol é um polifenol fitoalexina, encontrado em frutas vermelhas, legumes, gramíneas, amendoim, especialmente em uva e vinho tinto. É um antioxidante cardioprotetor e anticancerígeno, a fim de suprimir todas as fases carcinogênicas. Em relação à endometriose, o efeito terapêutico do resveratrol pode reduzir o tamanho das células endometrióticas, reduzir a expressão do fator de crescimento semelhante à insulina-1 e do fator de crescimento de hepatócitos em células do endométrio, pelo qual são fatores essenciais para a angiogênese endometrial. A ingestão de 30 mg de resveratrol apresentou 82% dos pacientes com relato de diminuição da dor, da dismenorreia e houve diminuição dos níveis do hormônio semelhante a insulina-1 (Golabek, Kowalska, Olejnik, 2021).

3.8 Microbiota e Endometriose

A microbiota humana é composta por trilhões de micro-organismos que se alojam sobre o corpo. A maior concentração destes é encontrada no intestino. A disbiose intestinal é

um desequilíbrio dos micro-organismos, ou seja, ocorre um aumento de micróbios patogênicos ou a perda de probióticos, como consequência ocorre desequilíbrios imunológicos, pois a microbiota modula o sistema imunológico garantindo um bem estar ao indivíduo. Também foram associadas como a doença inflamatória intestinal, psoríase, artrite e câncer (Ogunrinola et al., 2020).

Presume-se que a disbiose pode estar envolvida com a alteração no metabolismo do estrogênio, pois um desequilíbrio nessas bactérias pode resultar em níveis hormonais alterados, contribuindo para o ambiente propício ao desenvolvimento da endometriose. Foram encontradas na microbiota com lesões endometriais em mulheres, bactérias patogênicas do tipo *gardnerella*, *streptococcus*, *escherichia*, *shigella* e *ureaplasma* (Jiang et al., 2021).

A doença inflamatória pélvica é causada por uma infecção do trato reprodutor feminino, ocorre porque as bactérias patogênicas se espalham da vagina para o útero, trompas de falópio e ovários. Pacientes com a doença inflamatória pélvica, aumentaram três vezes o risco de desenvolver a endometriose. Logo uma microbiota saudável atua para evitar infecções defendendo de micro-organismos patogênicos (Tai et al., 2018).

Os probióticos são definidos como micro-organismos vivos que quando em dosagens adequadas conferem a um benefício na saúde do hospedeiro, são encontrados em alimentos como os laticínios, em alimentos funcionais ou em fórmulas farmacêuticas. Os prebióticos são compostos de fibras, originados de vegetais, que não são digeridos pelo organismo humano, e sim pelos micro-organismos vivos. Podem ser usados para um suporte adicional aos probióticos. Os simbióticos implica a sinergia, ou seja, é a combinação do probiótico junto com o prébiotico que atuam sinergicamente garantindo uma microbiota melhor ao organismo humano (Markowiak, Slizewska, 2017).

A disbiose no intestino, consequentemente no trato reprodutor feminino, causa alterações no sistema imunológico, levando a ter respostas inflamatórias e ativando citocinas pró-inflamatórias, podendo se instalar um estado crônico de inflamação e criando um ambiente propício a angiogênese conduzindo a endometriose (Jiang et al., 2021).

3.9 Glúten

O glúten é a proteína encontrada no trigo, centeio e cevada, a aveia não contém glúten em sua composição, porém quando passada na mesma máquina obtém resquícios do glúten, mas quando é denominada ``aveia orgânica`` não tem este processo. É formado por duas frações de gliadina e glutenina, que são ricas em prolina e glutamina. A gliadina é decorrente da digestão de peptídeos, que pode causar reações adversas no intestino. A glutenina é

responsável por dar formação elástica da massa (Schalk, Lexhaller, Scherf, 2017). Peptídeos do glúten não digeridos atravessam o epitélio intestinal, a lâmina própria pela via transcelular ou paracelular e em seguida ocorre a desaminação do peptídeo pela enzima transglutaminase tecidual que como consequência eleva o número de linfócitos intraepiteliais causando danos às vilosidades (Brouns et al., 2023).

Existem ao menos três patologias relacionadas ao consumo de glúten, são elas, a doença celíaca, alergia ao glúten e sensibilidade ao glúten não celíaca. A doença celíaca é caracterizada como uma doença autoimune, pelo qual causa uma atrofia de vilosidades intestinais; a alergia ao glúten é caracterizada como uma reação imunológica contra as proteínas do glúten (gliadina e glutenina) que podem desencadear reações mediadas por imunoglobulina E; a sensibilidade ao glúten não celíaca consiste em sintomas gastrointestinais como pirose, dor abdominal, eructação, flatulência, evacuação incompleta e urgência fecal (Gonçalves et al., 2021).

Um estudo realizado por 5 anos com 11.097 mulheres suecas com doença celíaca, e 54.992 controles pareados, afirmou-se que antes do estudo nenhuma tinha endometriose. Durante esse período, 118 mulheres com doença celíaca e 399 controles pareados desenvolveram a endometriose. Estes números apontam que uma doença sem glúten pode ser benéfica no tratamento para endometriose (Brouns et al., 2023).

4.0 CONCLUSÃO

Conclui-se que o profissional nutricionista exerce um papel crucial na prevenção e no tratamento da endometriose, podendo contribuir significativamente para uma melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

ABOKHRAIS, Ibtisam M.; DENILSON, Fiona C.; WHITAKER, Lucy H. R.; T. et al. A two-arm parallel double-blind randomised controlled pilot trial of the efficacy of Omega3 polyunsaturated fatty acids for the treatment of women with endometriosis-associated pain (PurFECT1). **Plos One**, v. 15, n. 1, p. e0227695, Jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6968860/pdf/pone.0227695.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2024.

BAKER, James M.; AL-NAKKASH, Layla; HERBST-KRALOVETZ, Melissa M. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. **Maturitas**, v. 103, p. 45-53, Jun. 2017. Disponível em: <https://www.maturitas.org/action/showPdf?pii=S0378-5122%2817%2930650-3>. Acesso em: 03 mar. 2024.

BARNARD, Neal D.; HOLTZ, Daniele N.; SCHMIDT, Natalie; et al. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. **Frontiers**, v. 10, Fev. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9983692/>. Acesso em: 03 mar. 2024.

BROUNS, Fred; HAAPS, Annelotte Van; KESZTHELYI, Daniel et al. Diet associations in endometriosis: a critical narrative assessment with special reference to gluten. **Frontiers**, v. 10, Set. 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1166929/full>. Acesso em: 28 set. 2024.

CAO, Hong; WEI, Yu-Xi; ZHOU, Qi; et al. Inhibitory effect of curcumin in human endometriosis endometrial cells via downregulation of vascular endothelial growth factor. **Molecular Medicine Reports**, v. 16, n. 4, p. 5611-5617, Ago. 2017. Disponível em: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/16/4/5611>. Acesso em 20 mai. 2024.

CERMISONI, Greta Chiara; ALTERI, Alessandra; CORTI, Laura; et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 2320, Ago. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122064/pdf/ijms-19-02320.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2024.

CHADCHAN, Sangappa B.; NAIK, Sumanta K.; POPLI, Pooja; et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites promotes endometriosis. **Nature**, v. 9, n. 1, p.1–11. Jan. 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41420-023-01309-0>. Acesso em: 03 mar. 2024.

CHO, Min-Chul; KIM, Jin Hyun; JUNG, Myeong Hee; et al. Analysis of vitamin D-binding protein (VDBP) gene polymorphisms in Korean women with and without endometriosis. **Clinical and Experimental Reproductive Medicine**, v. 46, n. 3, p. 132-139, Mai. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6736509/pdf/cerm-2019-00122.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2024.

CIEBIERA, Michael; ESFANDYARI, Sahar; SIBLINI, Hiba; et al. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1178, Abr. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8065992/>. Acesso em: 03 mar. 2024.

CIRINO, Geovana Aparecida dos Reis; LOIOLA, Samuel Lako; CARVALHO, Thaís Aparecida de; et al. Endometriose e saúde sexual feminina- desafios, tratamento, perfil epidemiológico e impactos biopsicossociais: uma revisão integrativa. **Revista Ciência Plural**, v. 9, n. 3, p. 19, Nov. 2023. Disponível em: <https://periodicos.ufrn.br/rcp/article/view/32957/18047>. Acesso em: 19 abr. 2024.

FERREIRA, Emilli Fraga; SILVA, Raul Emanuel; TAVARES, Eduardo Afonso; et al. Avaliação do perfil clínico e aspectos da ressonância nuclear magnética de pacientes com suspeita de endometriose no sul de Santa Catarina. **Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul**, v. 66, n. 1, p. 226-233, mar. 2022. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2023/03/1424991/39_2542_revista-amrigrs.pdf. Acesso em: 19 mai. 2024.

FROTA, Lia de Almeida; FRANCO, Luíza Jacóme. **A Nutrição e Suas Implicações na Endometriose. Trabalho de Conclusão de Curso- Centro Universitário de Brasília, Brasília-DF, dez. 2021. Disponível em:**

<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15829/1/21851766%2021852406.pdf>
Acesso em: 04 mar. 2024.

GOŁABEK, Agata; KOWALSKA, Katarzyna; OLEJNIK, Anna. Polyphenols as a Diet Therapy Concept for Endometriosis – Current Opinion and Future Perspectives. **Nutrients**, v. 13, p. 1347-1376, Abr. 2021. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074087/pdf/nutrients-13-01347.pdf>. Acesso em: 06 jun. 2024.

GOMES, Máira de Oliveira; ROCHA, Marina Pereira; LIMA, Camila Melo Araújo de Moura e. Os benefícios nutricionais para redução de sintomas e progressão da endometriose. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, p. 13, Jun. 2022. Disponível em:
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/31584/26975>. Acesso em: 20 abr. 2024.

GONÇALVES, Giulienny Maria Antunes; GRANZOTTO, Eduardo Euzieres; NISIHARA, Renato Mitsunori; et al. Analysis of non-ceeliac Gluten sensitivity in patients with endometriosis. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 53254-53268, Mai. 2021. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/30484/23985>. Acesso em 28 set. 2024.

GUERRIERO, S; CONDOUS, G.; BOSCH, T. VAN DEN; et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology**, v. 48, n. 3, p. 318–332, 28, Jun. 2016. Disponível em:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/uog.15955>. Acesso em: 06 jul. 2024.

HARRIS, H. R.; EKE, A. C.; CHAVARRO, J. E.; MISSMER, S. A. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. **Human Reproduction**, v. 33, n. 4, p. 715–727, Fev. 2018. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6018917/pdf/dey014.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2024.

HAYDARDEDEOGLU, Bulent; ZEYNELOGLU, Hulusi Bulent. The Impact os Endometriosis on Fertility. **Sage Journals**, v. 11, n. 5, p. 619-623, Ago. 2015. Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.2217/whe.15.48>. Acesso em: 18 mai. 2024

JIANG, Irene; YONG, Paul J.; ALLAIRE, Catherine; B et al. Intricate Connections between the Microbiota and Endometriosis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 5644, p. 23, Maio 2021. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8198999/pdf/ijms-22-05644.pdf>. Acesso em: 18 maio 2024.

JURKIEWICZ-PRZONDZIONO, Joanna; LEMM, Magdalena; KWIATKOWSKA-PAMUŁA, Anna; et al. Influence of diet on the risk of developing endometriosis. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 2, p. 96-102, Fev. 2017. Disponível em:
https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.a2017.0017/37603. Acesso em: 20 maio 2024.

KALAITZOPOULOS, Dimitrios Rafail; SAMARTZIS, Nicolas; DANIILIDIS, Angelos; LEENERS, et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 20, n. 176, p. 11, Dez, 2022. Disponível em:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9795583/pdf/12958_2022_Article_1051.pdf. Acesso em: 20 mai. 2024.

KOBAYASHI, Hiroshi. Gut and reproductive tract microbiota: Insights into the pathogenesis of endometriosis (Review). **Biomedical Reports**. 19 (1), 43, maio, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10265574/>. Acesso em: 03 mar. 2024.

KOTHA, Raghavendhar R; LUTHRIA, Devanand L. Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. **Molecules**, v. 24, n. 16, p. 2930, Ago. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6720683/pdf/molecules-24-02930.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

MACHADO, Daniel Escorsim; RODRIGUES-BAPTISTA, Karina Cristina; PERINI, Jessica Alessandra; et al. *Euterpe oleracea* Extract (Açaí) Is a Promising Novel Pharmacological Therapeutic Treatment for Experimental Endometriosis. **Plos One**, v. 11, n. 11, p. e0166059, Nov. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5113045/pdf/pone.0166059.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

MARKOWIAK, Paulina; SLIZEWSKA, Katarzyna. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. **Nutrients**, v. 9, n. 9, p. 1021, Set. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/pdf/nutrients-09-01021.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

MARTINS, Fran. Endometriose: uma a cada 10 mulheres sofre com os sintomas. **Ministério da Saúde**. Mar. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/marco/endometriose-uma-a-cada-10-mulheres-sofre-com-os-sintomas>. Acesso em: 03 mar. 2024

OGUNRINOLA, Grace A.; OYEWALE, John O.; OSHAMIKA, Oyewumi O et al. The Human Microbiome and Its Impacts on Health. **International Journal of Microbiology**, v. 2020, p. 7, Jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306068/pdf/ijmicro2020-8045646.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

OLIVEIRA, Jorge Gilmar Amaral de; BONFADA, Vanessa; ZANELLA, Janice de Fátima Pavan; et al. Ultrassonografia transvaginal na endometriose profunda: ensaio iconográfico. **Revista de Radiologia Brasileira**, v. 52, n. 5, p. 337-341, Out. 2019, Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rb/a/QDLJcBvqnssR9mgD6YwCYDM/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 18 mar. 2024.

SANTOS, Beatriz Marino Pena; OLIVEIRA, Maria Júlia Matos Julich de; BASTOS, Mariana Rodrigues Marinho de et al. Endometriose: etiologia, manifestações clínicas, impactos na função sexual e abordagens terapêuticas. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 14, n. 4, p. 01-14, Ago. 2024. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/72097/50539>. Acesso em 28 Set. 2024.

SAUNDERS, Philippa T. K.; HORNE, Andrew W. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. **Cell Press**, v. 184, n.11, p. 2807–2824. Maio 2021. Disponível em: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(21\)005766?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005766%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(21)005766?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867421005766%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 03 mar. 2024.

SCARELLA-CHAMY, Aníbal; MIRANDA-MENDONZA, Ignacio. Avaliação clínica e manejo da endometriose: resumo das Orientações do Ministério da Saúde para o manejo de pessoas com endometriose. **Revista Chilena de Obstetrícia e Ginecologia**, v. 88, n. 2, p.

126-136, Maio 2023, Disponível em:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262023000200126&lng=en&nrm=iso&tlng=en#B22)

[75262023000200126&lng=en&nrm=iso&tlng=en#B22](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262023000200126&lng=en&nrm=iso&tlng=en#B22). Acesso em: 18 jun. 2024.

SCHALK, Kathrin; LEXHALLER, Barbara; SCHERF, Katharina Anne. Isolation and characterization of gluten protein types from wheat, rye, barley and oats for use as reference materials. **Plos One**, v. 12, n. 2, p.e0172819, Fev. 2017. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325591/pdf/pone.0172819.pdf>. Acesso em: 28 set. 2024.

SIGNORILE, Pietro G.; VICECONTE, Rosa; BALDI, Afonso. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. **Frontiers**, v. 9, n. 879015, p. 6, Abr. 2022. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9095948/pdf/fmed-09-879015.pdf> Acesso em 18 mar. 2024.

SMOLARZ, Beata; SZYLLO, Krzysztof; ROMANOWICZ, Hanna. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature).

International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 19, p. 10554, Set. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8508982/pdf/ijms-22-10554.pdf>. Acesso em 28 set. 2024.

SZUKIEWICZ, Dariusz. Insight into the Potential Mechanisms of Endocrine Disruption by Dietary Phytoestrogens in the Context of the Etiopathogenesis of Endometriosis.

International Journal of Molecular Sciences, v. 24, n. 12195, p. 53, Jul. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10418522/pdf/ijms-24-12195.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2024.

TAI, Fei-Wu; CHANG, Cherry Yin-Yi; CHIANG, Jen-Huai; et al. Association of Pelvic Inflammatory Disease with Risk of Endometriosis: A Nationwide Cohort Study Involving 141,460 Individuals. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 11, p. 379, Out. 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6262473/pdf/jcm-07-00379.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2024.

TOMASSETTI, Carla; JOHNSON, Neil P; PETROZZA, John et al. An international terminology for endometriosis, 2021. **Journal of minimally invasive gynecology**, v. 28, n. 11, p. 1849–1859, Out. 2021. Disponível em: [https://www.jmig.org/article/S1553-4650\(21\)01171-7/fulltext](https://www.jmig.org/article/S1553-4650(21)01171-7/fulltext). Acesso em: 20 mai. 2024.

YAHYA, A.; MUSTAPHA, Aisha; KOLAWOLE, Abimbola Omolara et al. Giant ovarian endometrioma: A case report. **Journal of West African College of Surgeons**, v. 11, n. 4, p. 41, jul. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9516747/>. Acesso em: 06 jul. 2024.

YAMAMOTO, Ayae; HARRIS, Holly R.; VITONIS, Allison F. et al. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. **American Journal of Obstetrics e Gynecology**, v. 219, n. 2, p. 178.e1-178.e10, ago. 2018. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6066416/pdf/nihms972607.pdf>. Acesso em: 20 mai. 2024.