

Efeitos das Terapias Hormonais na Microbiota Humana: uma Revisão Integrativa

Effects of Hormonal Therapies on the Human Microbiota: An Integrative Review

Eduardo Felipe Alves Santos Fonseca

Laura Kamille de Aguiar

Luis Fernando Rodrigues Mendes

Samara Vieira Safatle

Rosana de Cássia Oliveira

e-mail: eduardovzt2016@gmail.com

DOI: [10.47224/revistamaster.v11i21.865](https://doi.org/10.47224/revistamaster.v11i21.865)

Resumo

Introdução: As terapias hormonais são utilizadas em diferentes contextos clínicos e podem estar associadas a modificações na microbiota humana. Estudos recentes têm identificado alterações na composição, diversidade e função das microbiotas intestinal e vaginal após diferentes intervenções hormonais. **Objetivo:** Analisar as evidências científicas sobre os efeitos de diferentes terapias hormonais na composição e diversidade da microbiota humana, considerando as alterações observadas na microbiota intestinal e vaginal. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025. Sete estudos compuseram o corpus final da revisão. **Resultados:** As terapias hormonais apresentaram efeitos distintos sobre a microbiota conforme a intervenção e o sítio analisado. Na microbiota intestinal, foram observadas alterações na abundância de táxons específicos e em vias metabólicas, enquanto as modificações na diversidade não foram uniformes. Na microbiota vaginal, a terapia hormonal da menopausa e o estrogênio vaginal foram associados ao aumento da abundância de *Lactobacillus* e à redução da diversidade microbiana. **Conclusão:** As evidências indicam que diferentes terapias hormonais estão associadas a modificações na microbiota intestinal e vaginal, embora não exista um padrão único de resposta entre as intervenções avaliadas.

Palavras-chave: Microbiota; Terapia hormonal; Estrogênio; Microbiota intestinal; Microbiota vaginal.

Abstract

Introduction: Hormone therapies are used in different clinical contexts and may be associated with changes in the human microbiota. Recent studies have identified changes in the composition, diversity, and function of the gut and vaginal microbiota following different hormonal interventions. **Objective:** To analyze scientific evidence on the effects of different hormone therapies on the composition and diversity of the human microbiota, considering changes observed in the gut and vaginal microbiota. **Methods:** An integrative literature review was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, including studies published between 2020 and 2025. Seven studies comprised the final review corpus. **Results:** Hormone therapies showed different effects on the microbiota according to the intervention and site analyzed. In the gut microbiota, changes were observed in the abundance of specific taxa and metabolic pathways, whereas changes in diversity were not uniform. In the vaginal microbiota, menopausal hormone therapy and vaginal estrogen were associated with increased *Lactobacillus* abundance and reduced microbial diversity. **Conclusion:** Evidence indicates that different hormone therapies are associated with changes in the gut and vaginal microbiota, although there is no single pattern of response across the interventions evaluated.

Keywords: Microbiota; Hormone Therapy; Estrogen; Gut Microbiota; Vaginal Microbiota.

1 INTRODUÇÃO

A relação entre os hormônios sexuais e a microbiota humana tem despertado interesse crescente, especialmente diante da ampla utilização de terapias hormonais em diferentes contextos clínicos. Evidências indicam que os microrganismos intestinais interagem com os hormônios sexuais e que modificações dos níveis hormonais podem repercutir sobre a composição e a função do microbioma. Nesse contexto, estudos recentes têm investigado as alterações microbianas associadas à administração de hormônios exógenos, considerando tanto a microbiota intestinal quanto a vaginal (Harris *et al.*, 2024).

Na microbiota intestinal, os efeitos das terapias hormonais têm sido avaliados em diferentes populações. Em indivíduos transgêneros submetidos ao tratamento com testosterona, Harris *et al.* (2024) observaram impacto modesto na estrutura da comunidade microbiana, mas identificaram alterações funcionais nas vias metabólicas relacionadas ao glutamato. Em outro estudo com terapia hormonal de afirmação de gênero, Liwinski *et al.* (2024) não encontraram alterações na diversidade alfa e beta após 12 semanas de tratamento, embora tenham sido verificadas mudanças na abundância de espécies específicas e na função potencial da microbiota, particularmente em vias relacionadas ao metabolismo de ácidos graxos.

Outras intervenções hormonais também têm sido relacionadas a modificações na microbiota intestinal. Em mulheres pós-menopáusicas, Xiong *et al.* (2025) encontraram diferenças significativas na diversidade alfa e beta entre aquelas submetidas ou não à terapia hormonal da menopausa, além de diferenças na abundância de táxons específicos. No grupo que recebeu terapia hormonal, *Coprococcus*, *Eubacterium_ruminantium_group* e *Lachnospiraceae_UCG-010* foram mais abundantes e apresentaram correlação com níveis mais elevados de estrogênio e menores níveis de marcadores do metabolismo ósseo.

Também foram observadas alterações da microbiota intestinal em outros contextos terapêuticos. Em pacientes com endometriose, o tratamento com dienogeste foi associado à redução da razão Bacillota/Bacteroidota e de *Staphylococcus* spp., além do aumento de *Lactobacillus* spp. e *Collinsella aerofaciens*, enquanto os índices de riqueza e diversidade alfa apresentaram tendência de aumento sem significância estatística (Pronina *et al.*, 2025). Em pacientes com câncer de mama com receptores hormonais positivos, a análise longitudinal realizada por Tsai *et al.* (2025) identificou aumento significativo de *Blautia* após terapia hormonal e tratamento com inibidor de aromatase, além de alterações específicas associadas ao uso de agonista de LHRH.

Além da microbiota intestinal, estudos têm investigado a influência das terapias hormonais sobre a microbiota vaginal. Em mulheres pós-menopáusicas com atrofia vaginal e incontinência urinária de esforço, Moore *et al.* (2024) observaram que 12 semanas de tratamento com estrogênio vaginal foram associadas à redução do pH vaginal e da diversidade alfa, além do aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. A resposta foi mais acentuada entre as participantes que apresentavam microbiota vaginal deficiente em lactobacilos antes do tratamento.

Resultados semelhantes foram observados por Lan *et al.* (2024) ao compararem mulheres na pré-menopausa, mulheres na pós-menopausa sem terapia hormonal e mulheres na pós-menopausa submetidas à terapia hormonal oral. As participantes pós-menopáusicas em tratamento apresentaram maior abundância de *Lactobacillus* e menor diversidade microbiana em comparação com aquelas que não utilizavam terapia hormonal. Os autores também observaram menor abundância de *Lactobacillus* e maior diversidade entre mulheres com sintomas moderados a graves da síndrome geniturinária da menopausa.

Os resultados disponíveis demonstram, portanto, que diferentes terapias hormonais podem estar associadas a modificações na composição, diversidade ou função da microbiota, mas essas alterações não se apresentam de maneira uniforme entre as intervenções e os sítios analisados. Enquanto alguns estudos identificam diferenças na diversidade microbiana, outros encontram predominantemente modificações taxonômicas ou funcionais, evidenciando a heterogeneidade das respostas observadas nos diferentes contextos terapêuticos.

Diante desse cenário, o presente estudo tem como objetivo analisar as evidências científicas sobre os efeitos de diferentes terapias hormonais na composição e diversidade da microbiota humana, considerando as alterações observadas na microbiota intestinal e vaginal.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que possibilita reunir e sintetizar estudos com diferentes delineamentos, permitindo analisar as evidências disponíveis sobre os efeitos de diferentes terapias hormonais na microbiota humana. A condução da revisão seguiu as etapas metodológicas propostas por Whitemore e Knafl (2005): identificação do problema, formulação da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, busca e seleção dos estudos, extração dos dados e síntese das evidências. Para conferir transparência ao processo de identificação e seleção dos estudos, foram consideradas também as recomendações do PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

2.1 Questão de pesquisa

A questão norteadora foi estruturada com base na estratégia PECO:

P (População): indivíduos submetidos a diferentes terapias hormonais em contextos clínicos distintos, incluindo menopausa, endometriose, terapia endócrina do câncer de mama e terapia hormonal de afirmação de gênero.

E (Exposição/Intervenção): terapias hormonais, incluindo terapia hormonal da menopausa, estriol vaginal, dienogeste, testosterona, estradiol associado ao acetato de ciproterona e terapias endócrinas utilizadas no câncer de mama.

C (Comparação): indivíduos não expostos à terapia hormonal, grupos submetidos a diferentes regimes hormonais ou comparação antes e após a intervenção, conforme o delineamento dos estudos.

O (Desfecho): alterações na microbiota intestinal e/ou vaginal, incluindo diversidade alfa e beta, composição taxonômica, abundância diferencial de microrganismos e alterações funcionais do microbioma, quando avaliadas.

Com base nessa estrutura, formulou-se a seguinte questão de pesquisa:

Quais são os efeitos de diferentes terapias hormonais na composição e diversidade da microbiota humana, considerando as alterações observadas na microbiota intestinal e vaginal?

2.2 Estratégia de busca e fontes de dados

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science.

Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados às terapias hormonais e à microbiota humana, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Entre os termos empregados, incluíram-se *Hormone Replacement Therapy*, *Menopausal Hormone Therapy*, *Endocrine Therapy*, *Testosterone*, *Estradiol*, *Dienogest*, *Gut Microbiota*, *Gastrointestinal Microbiome* e *Vaginal Microbiota*.

As estratégias foram adaptadas às particularidades de cada base consultada, utilizando-se combinações entre os termos referentes às diferentes terapias hormonais e aqueles relacionados à microbiota intestinal e vaginal.

Foram considerados os seguintes filtros: período de publicação entre 2020 e 2025; texto completo disponível; artigos científicos revisados por pares; idiomas português, inglês ou espanhol; estudos envolvendo seres humanos.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

1. Critérios de inclusão

Foram incluídos: a) estudos originais com delineamento observacional, experimental ou quase experimental; b) pesquisas realizadas com seres humanos submetidos a terapias hormonais; c) estudos que avaliassem diretamente a relação entre a exposição à terapia hormonal e alterações da microbiota; d) trabalhos que apresentassem resultados referentes à microbiota intestinal e/ou vaginal; e) publicações entre 2020 e 2025; f) artigos com texto completo disponível.

2. Critérios de exclusão

Foram excluídos: a) estudos duplicados; b) editoriais, cartas ao editor, comentários e artigos de opinião; c) revisões narrativas, revisões sistemáticas e meta-análises; d) estudos realizados exclusivamente em animais ou *in vitro*; e) pesquisas sem exposição a uma terapia hormonal; f) estudos que não avaliassem a microbiota intestinal ou vaginal; g) publicações anteriores a 2020; h) estudos com dados insuficientes para extração dos desfechos de interesse.

2.4 Seleção dos estudos

A busca bibliográfica identificou 186 registros nas bases consultadas. Após a remoção de 54 duplicatas, permaneceram 132 registros, que foram submetidos à triagem por título e resumo. Nessa etapa, 103 registros foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade, permanecendo 29 artigos para tentativa de recuperação e leitura na íntegra.

Dois artigos não foram recuperados em texto completo, resultando em 27 estudos avaliados integralmente. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 20 artigos foram excluídos por não atenderem ao recorte definido para a revisão. Ao final do processo de seleção, 7 estudos originais compuseram o corpus da revisão integrativa e foram incluídos na síntese qualitativa.

O processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos foi representado em fluxograma elaborado com base nas recomendações do PRISMA 2020.

3 RESULTADOS

Seleção dos artigos

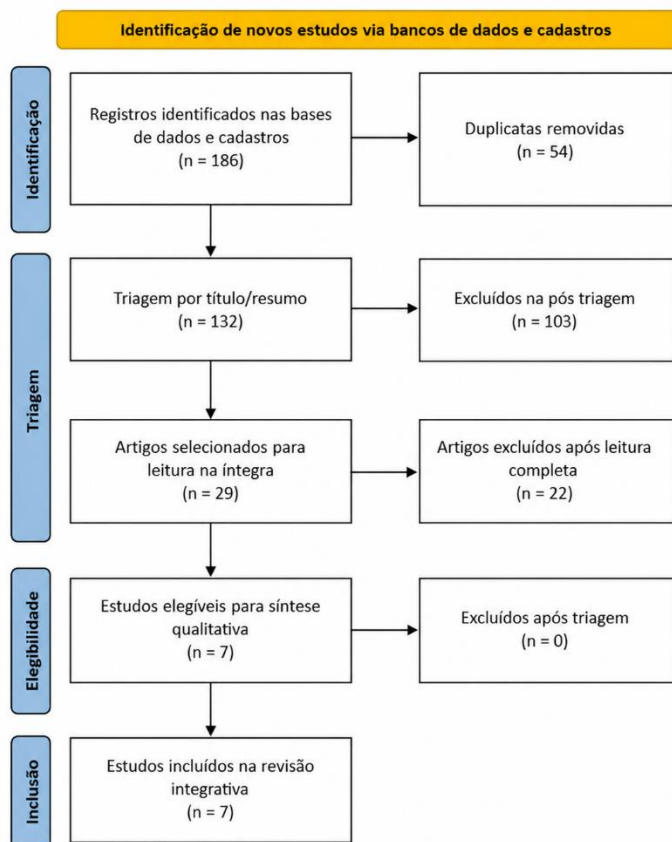


Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção das publicações de acordo com o *PRISMA Statement*

Características dos artigos incluídos na revisão

Autor (ano)	Desenho	População/amostra	Terapia hormonal	Microbiota avaliada	Principais resultados
Xiong et al. (2025)	Coorte comparativa	31 mulheres pós-menopausa: MHT+ (n=17) e MHT- (n=14)	Terapia hormonal da menopausa	Intestinal	Houve diferenças significativas nas diversidades alfa e beta. No grupo MHT+, observaram-se maiores abundâncias de Coprococcus, Eubacterium ruminantium group e Lachnospiraceae; Escherichia-Shigella apresentou maior abundância no grupo sem MHT. Os SCFAs não diferiram entre os grupos.
Tsai et al. (2025)	Coorte prospectiva longitudinal	Subcoorte longitudinal de 52 pacientes com câncer de mama HR+	Terapia endócrina: tamoxifeno e/ou inibidores de aromatase; parte recebeu LHRH	Intestinal	Após correção por FDR, houve aumento de Blautia na terapia geral e com inibidores de aromatase e de Dialister e Megaspheara no grupo LHRH+. A diversidade alfa não se modificou ao longo do acompanhamento.
Pronina et al. (2025)	Prospectivo antes-depois	17 mulheres com endometriose	Dienogeste 2 mg/dia por ≥6 meses	Intestinal	Houve redução da razão Bacillota/Bacteroidota, principalmente pela diminuição de Bacillota, incluindo redução de Staphylococcus spp., S. aureus e S. epidermidis. Observou-se aumento de Collinsella aerofaciens e tendência de maior detecção.
Harris et al. (2024)	Coorte antes-depois	9 indivíduos; 26 amostras fecais	Testosterona exógena, com seguimento de até 8 meses	Intestinal	A testosterona apresentou pouco efeito sobre a estrutura da microbiota. Houve aumento das vias de produção de glutamato e redução das vias de consumo. Nenhuma espécie apresentou associação com a duração da terapia.
Liwski et al. (2024)	Coorte prospectiva multicêntrica	36 participantes: 17 mulheres trans e 19 homens trans	Terapia hormonal de afirmação de gênero com testosterona ou estradiol + acetato de ciproterona	Intestinal	Não houve mudanças significativas nas diversidades alfa e beta, embora tenha aumentado a variabilidade entre homens trans. Foram observados aumento de Parabacteroides goldsteinii e Coprococcus spp., redução de Escherichia coli e alterações funcionais em até 184 vias.
Moore et al. (2024)	Intervenção pré-pós	22 mulheres pós-menopáusicas; o número de amostras variou conforme o controle de qualidade e a análise	Creme vaginal de estriol por 12 semanas	Vaginal	O pH vaginal diminuiu significativamente de 5,5 para 5,0. Entre as respondedoras, houve redução significativa da diversidade alfa, associada à redução do pH; entre as não respondedoras, não foram observadas mudanças.

Lan et al. (2024)	Transversal	94 mulheres: pré-menopausa (n=32), pós-menopausa sem MHT (n=30) e pós-menopausa com MHT (n=32)	Terapia hormonal da menopausa oral	Vaginal	Na pós-menopausa houve menor abundância de <i>Lactobacillus</i> (18% vs. 69%), aumento de anaeróbios e maior diversidade. Com MHT, <i>Lactobacillus</i> aumentou para 54% e a diversidade diminuiu, aproximando o perfil daquele observado na pré-menopausa.
-------------------	-------------	--	------------------------------------	---------	--

Quadro 1. Síntese dos artigos selecionados

4 DISCUSSÃO

Os estudos analisados demonstram que diferentes terapias hormonais estão associadas a modificações na composição e na diversidade da microbiota humana, embora a natureza dessas alterações varie conforme a intervenção, a população estudada e o sítio analisado. Entre os sete estudos incluídos, cinco avaliaram a microbiota intestinal e dois investigaram a microbiota vaginal, permitindo observar respostas distintas às terapias hormonais nesses dois ambientes.

Na microbiota intestinal, Xiong *et al.* (2025) avaliaram mulheres na pós-menopausa submetidas ou não à terapia hormonal da menopausa (THM) e identificaram diferenças significativas tanto na diversidade alfa quanto na diversidade beta entre os grupos. A THM esteve associada a maior abundância de *Streptococcus salivarius* e *S. vestibularis* e menor abundância de *Escherichia coli* e *Shigella sonnei*. Os autores também observaram correlações entre determinados táxons bacterianos, níveis de estradiol e marcadores do metabolismo ósseo, indicando uma relação entre as diferenças da microbiota intestinal e os parâmetros avaliados no estudo.

Alterações na microbiota intestinal também foram observadas durante a terapia endócrina em mulheres com câncer de mama receptor hormonal positivo. Tsai *et al.* (2025) acompanharam longitudinalmente as participantes e verificaram modificações específicas ao longo do tratamento, entre elas aumento da abundância relativa de *Blautia*. Entretanto, as alterações observadas não permaneceram significativas após a correção para múltiplas comparações, aspecto que exige cautela na interpretação desses resultados.

Em mulheres com endometriose, Pronina *et al.* (2025) observaram modificações na composição da microbiota intestinal após seis meses de tratamento com dienogeste. Houve redução de *Staphylococcus* spp. e *Enterococcus* spp., enquanto *Lactobacillus* spp. e *Collinsella aerofaciens* aumentaram durante o tratamento. Os resultados demonstram, portanto, alteração da composição bacteriana após a exposição ao dienogeste, embora o estudo não permita estabelecer que essas modificações sejam responsáveis pelos efeitos terapêuticos do medicamento.

Os estudos envolvendo terapia hormonal de afirmação de gênero acrescentam outra perspectiva sobre a resposta da microbiota intestinal às modificações hormonais. Harris *et al.* (2024) observaram que o tratamento com testosterona alterou a estrutura da comunidade microbiana intestinal. Além das modificações taxonômicas, foram identificadas alterações funcionais relacionadas ao metabolismo de glutamato e arginina. Os próprios autores propõem que essas modificações possam estar relacionadas aos efeitos metabólicos da testosterona, mas essa interpretação foi apresentada como hipótese e não como relação causal demonstrada.

Liwinski *et al.* (2024), por sua vez, avaliaram longitudinalmente indivíduos submetidos à terapia hormonal de afirmação de gênero e observaram que o tratamento modificou a composição e o potencial funcional do microbioma intestinal. As alterações ocorreram de maneira distinta de acordo com o regime hormonal

utilizado e foram acompanhadas por mudanças em vias metabólicas microbianas. O estudo demonstra, assim, que a exposição hormonal foi acompanhada por uma reorganização do microbioma intestinal, com diferenças relacionadas ao tipo de terapia administrada.

Os dois estudos direcionados à microbiota vaginal mostram igualmente modificações associadas às terapias hormonais. Moore *et al.* (2024) avaliaram mulheres na pós-menopausa antes e depois do uso de creme vaginal de estriol e identificaram alterações na composição microbiana após o tratamento. A resposta foi mais evidente entre participantes que apresentavam, inicialmente, menor predominância de *Lactobacillus*, demonstrando que as características basais da microbiota estiveram relacionadas à magnitude das modificações observadas após a intervenção.

Lan *et al.* (2024) compararam mulheres na pré-menopausa, mulheres na pós-menopausa sem terapia hormonal e mulheres na pós-menopausa em uso de THM. A composição da microbiota vaginal diferiu entre os grupos, com associação entre o estado menopausal, o uso da terapia hormonal e a distribuição das comunidades bacterianas. Os resultados mostram, portanto, que tanto a menopausa quanto a exposição à THM estiveram relacionadas às características da microbiota vaginal observadas na população estudada.

Considerados em conjunto, os sete estudos mostram que os efeitos das terapias hormonais sobre a microbiota não seguem um padrão único. Na microbiota intestinal, foram identificadas alterações na diversidade, na abundância relativa de táxons específicos, na estrutura das comunidades e, em alguns estudos, no potencial funcional microbiano. Na microbiota vaginal, as diferenças estiveram relacionadas à terapia estrogênica e à THM, com respostas que também variaram conforme as características iniciais da comunidade microbiana. Essa heterogeneidade é compatível com a diversidade das próprias intervenções e populações avaliadas nos estudos incluídos.

A interpretação conjunta das evidências, entretanto, deve considerar as características metodológicas dos trabalhos analisados. Os estudos apresentam diferentes populações, terapias hormonais, períodos de acompanhamento e formas de avaliação da microbiota. Além disso, alguns resultados foram obtidos em amostras reduzidas e nem todas as diferenças inicialmente identificadas permaneceram significativas após análises estatísticas mais rigorosas, como ocorreu no estudo de Tsai *et al.* (2025). Dessa forma, os estudos sustentam a ocorrência de alterações da microbiota intestinal e vaginal associadas a diferentes terapias hormonais, mas não permitem estabelecer um padrão universal de resposta nem relações causais entre essas modificações e outros efeitos clínicos das terapias.

5 CONCLUSÕES

A presente revisão integrativa evidenciou que diferentes terapias hormonais estão associadas a alterações na microbiota humana, com resultados distintos conforme a intervenção e o sítio analisado. Na microbiota intestinal, foram observadas modificações na composição taxonômica, na abundância de microrganismos e, em alguns estudos, no potencial funcional do microbioma, enquanto as alterações na diversidade alfa e beta não ocorreram de forma uniforme entre as terapias avaliadas.

Na microbiota vaginal, a terapia hormonal da menopausa e o uso de estriol vaginal estiveram associados a modificações na composição e na diversidade microbiana. Os resultados também indicaram que a resposta à intervenção pode variar de acordo com as características da microbiota antes do tratamento.

Em conjunto, os estudos demonstram que não existe um padrão único de modificação da microbiota em resposta às terapias hormonais. As diferenças entre intervenções, populações e delineamentos, além do número reduzido de participantes em alguns estudos, limitam a comparação direta dos resultados. Assim, embora as evidências indiquem associação entre terapias hormonais e alterações nas microbiotas intestinal e vaginal, são necessários estudos com maior número de participantes e acompanhamento longitudinal para esclarecer a consistência e a extensão dessas modificações.

Nota sobre o uso de ferramentas de IA: Este manuscrito contou com o apoio de ferramentas de Inteligência Artificial de forma assistiva, exclusivamente para revisão textual, organização do conteúdo e tradução do resumo para o abstract. As ferramentas não foram utilizadas para a geração de resultados, análise de dados ou formulação de conclusões. Todo o conteúdo foi revisado criticamente pelos autores, que assumem integral responsabilidade pela interpretação dos dados encontrados, pelo rigor científico e integridade acadêmica do trabalho.

6 REFERÊNCIAS

- HARRIS, R. M. *et al.* Testosterone treatment impacts the intestinal microbiome of transgender individuals. **mSphere**, Washington, v. 9, n. 10, e00557-24, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1128/msphere.00557-24>. Acesso em: mar. 2026.
- LAN, Y. *et al.* Vaginal microbiota, menopause, and the use of menopausal hormone therapy: a cross-sectional, pilot study in Chinese women. **Menopause**, v. 31, n. 11, p. 1014–1023, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002432>. Acesso em: mar. 2026.
- LIWINSKI, T. *et al.* Gender-affirming hormonal therapy induces a gender-concordant fecal metagenome transition in transgender individuals. **BMC Medicine**, v. 22, art. 346, 2024. Disponível em: [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/). Acesso em: mar. 2026.
- MOORE, K. H. *et al.* Change in microbiota profile after vaginal estriol cream in postmenopausal women with stress incontinence. **Frontiers in Microbiology**, 2024. Disponível em: [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/). Acesso em: mar. 2026.
- PRONINA, V. *et al.* Gut microbial composition on dienogest therapy in patients with endometriosis. **Microbiology Research**, v. 16, n. 8, p. 169, 2025. DOI: <https://doi.org/10.3390/microbiolres16080169>. Acesso em: mar. 2026.
- TSAL, C. *et al.* Longitudinal changes in gut microbiota composition during endocrine therapy in hormone receptor-positive breast cancer patients. **npj Breast Cancer**, v. 11, 2025. Disponível em: [Nature](https://www.nature.com/articles/s41525-025-00000-0). Acesso em: mar. 2026.
- XIONG, J. *et al.* Effects of menopausal hormone therapy on gut microbiota in postmenopausal women and the relationship with bone metabolism. **Frontiers in Medicine**, 2025. Disponível em: [PubMed Central](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/). Acesso em: mar. 2026.