

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO**  
**Curso de Biomedicina**

**Eduardo de Souza Honsnejmann**

**Raquel Marina Botura**

**TA-01**

**IMPACTO DOS LACTOBACILOS E DA REGULAÇÃO EPIGENÉTICA NA  
IMPLANTAÇÃO E MANUTENÇÃO DA GESTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**São Paulo**  
**2024**

**Eduardo de Souza Honsnejmann**

**Raquel Marina Botura**

**IMPACTO DOS LACTOBACILOS E DA REGULAÇÃO EPIGENÉTICA NA  
IMPLANTAÇÃO E MANUTENÇÃO DA GESTAÇÃO: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Professor Fábio Mitsuo Lima, como requisito parcial para obtenção do título de Biomédico.

**São Paulo  
2024**

## RESUMO

Apesar de existir diversas maneiras de explorar os motivos do insucesso de uma gravidez, muitos ainda precisam ser aprofundados e correlacionados para uma investigação cada vez mais precisa. O conhecimento mais abrangente da composição da microbiota endometrial fez com que ela fosse colocada como um importante indicador de uma gravidez bem-sucedida. Ou seja, quando sua composição majoritária é dominada por bactérias do gênero *Lactobacillus*, esse microambiente é considerado mais favorável para uma boa fixação e implantação do embrião. Assim como a regulação epigenética tem mostrado cada vez mais ser crucial para a manutenção da gravidez. A metilação, os mecanismos de inflamação e as predisposições hereditárias podem contribuir para definir a etiopatogenia de uma perda gestacional. O objetivo dessa revisão bibliográfica é revisar estudos atuais que abordam fatores que possam contribuir com uma investigação mais profunda sobre a possível causa de um aborto espontâneo, insucesso de uma fertilização *in vitro* ou um cenário de falhas repetidas de implantação, como a influência positiva dos *Lactobacilos* e da regulação epigenética no processo embrionário e gestacional, que serão os fatores em foco do presente estudo. Apesar da escassez de estudos que abordam a regulação epigenética do embrião mediada pelos *Lactobacilos*, podemos ter um panorama amplo do que já está descrito. Os *Lactobacilos* desempenham um papel crucial na microbiota endometrial, assim como permitem um melhor funcionamento da maquinaria de reparo, por auxiliar na descompactação dos octômeros de histonas, aumentando a taxa de transcrição de genes fundamentais para a fisiologia humana.

**PALAVRAS-CHAVE:** microbiota endometrial, falhas de implantação, *Lactobacilos*, regulação epigenética, expressão gênica, fertilização *in vitro*, FIV, aborto espontâneo

## **ABSTRACT**

While there are various ways to explore the reasons for unsuccessful pregnancies, many aspects remain to be investigated and correlated for increasingly precise assessments. A more comprehensive understanding of the composition of the endometrial microbiota has established it as an important indicator of a successful pregnancy. Specifically, when the predominant composition is dominated by *Lactobacillus* species, this microenvironment is considered more favorable for proper embryo attachment and implantation. Additionally, epigenetic regulation has increasingly proven to be crucial for maintaining pregnancy. Methylation, inflammatory mechanisms, and hereditary predispositions may contribute to defining the etiopathogenesis of pregnancy loss. The aim of this literature review is to examine current studies addressing factors that may contribute to a deeper investigation into the possible causes of spontaneous abortion, failures in in vitro fertilization, or scenarios of repeated implantation failure. It will focus on the positive influence of *Lactobacillus* and epigenetic regulation in embryonic and gestational processes. Despite the scarcity of studies addressing the epigenetic regulation of embryos mediated by *Lactobacillus*, a broad overview of the existing literature can be obtained. *Lactobacillus* plays a crucial role in the endometrial microbiota, facilitating the proper functioning of the repair machinery by assisting in the decompaction of histone octamers, thereby enhancing the transcription rates of genes fundamental to human physiology.

**KEY-WORDS:** endometrial microbiota, implantation failure, lactobacilli, epigenetic regulation, gene expression, in vitro fertilization, IVF, miscarriage

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	
.....	6
2. OBJETIVO.....	
.....	7
3. REVISÃO	DE
LITERATURA.....	
.8	
3.1.	
EPIGENÉTICA.....	
.....	9
3.2.	
LACTOBACILOS.....	
.....	10
4. CONCLUSÃO.....	
.....	14
5. REFERÊNCIAS.....	
.....	15
6. AGRADECIMENTOS.....	
.....	17

## INTRODUÇÃO

O desenvolvimento embrionário é um processo delicado e suscetível a múltiplas influências externas e internas. Desde a formação do zigoto até a implantação e evolução do embrião, diversos fatores como tabagismo, idade materna avançada, má alimentação, entre outros, podem influenciar o processo. Para garantir uma gravidez saudável é necessário que todos os fatores positivos estejam a seu favor. O embrião, mesmo com mecanismos de autocorreção, depende de condições específicas para seu desenvolvimento, como a compatibilidade do ambiente uterino e a interação precisa entre o óvulo e o espermatozóide. Tal complexidade é ainda maior em um cenário de fertilização *in vitro*, onde fatores adicionais podem impactar significativamente os resultados.<sup>[1,2]</sup>

A microbiota endometrial desempenha um papel central no sucesso reprodutivo, influenciando diretamente a interação entre mãe e embrião. Estudos apontam que a predominância de lactobacilos na microbiota está associada a uma maior taxa de fixação e implantação embrionária, devido à produção de ácido lático, que modula o pH do ambiente uterino, e à regulação epigenética que favorece a estabilidade genética do embrião. Essas descobertas indicam o potencial do microbioma como biomarcador na fertilização *in vitro*, destacando sua relevância na otimização de diagnósticos e tratamentos.<sup>[3,4,5,6]</sup>

Além da microbiota, mecanismos epigenéticos desempenham um papel crítico na regulação do desenvolvimento embrionário, influenciando processos como divisão celular e proliferação do trofoblasto. Alterações na metilação do DNA, por exemplo, podem comprometer a

viabilidade do embrião e contribuir para desfechos negativos, como abortos espontâneos. A interação entre microbiota e epigenética, embora pouco explorada, apresenta um campo promissor na compreensão da etiologia de complicações gestacionais e na busca por estratégias que ampliem as chances de sucesso reprodutivo.<sup>[7,8,9,10]</sup>

## **OBJETIVO**

Já está muito citada na literatura, tanto internacional quanto nacionalmente, a importância da microbiota endometrial e das bactérias presentes nela para o desenvolvimento de uma gestação saudável, embora os mecanismos por trás dessa relação ainda precisem ser aprofundados. Além disso, a epigenética também se mostra cada vez mais presente, sendo cada dia mais colocada como objeto de estudo sobre como os fatores externos podem afetar a expressão de genes importantes para a fisiologia humana. Portanto, o objetivo geral do presente trabalho é realizar um levantamento bibliográfico consolidando informações voltadas para os metabólitos de uma das principais bactérias presentes na microbiota endometrial, os Lactobacilos, e para a regulação epigenética da expressão de genes fundamentais para a implantação e manutenção da gestação. Esse levantamento bibliográfico beneficiará tanto a comunidade científica e profissionais da área da saúde quanto mulheres que buscam conhecimento e direcionamento para uma investigação mais profunda e menos convencional sobre os motivos por trás de uma gestação não bem-sucedida.

## REVISÃO DE LITERATURA

A teoria da seleção natural, descrita por Darwin no livro “A Origem das Espécies” de 1859, que foi muito questionada no início, mas que atualmente é uma das - se não a mais - aceita mundialmente, parte do princípio de que o indivíduo só sobrevive se conseguir se adaptar às alterações do meio em que vive, e assim o ambiente escolhe os organismos mais adaptados para fazer parte daquele ecossistema. Tendo essa base, podemos explicar a epigenética, que diz como a seleção acontece a nível molecular, ou seja, como o nosso DNA se adapta e se modifica com base naquilo que somos expostos diariamente. Por exemplo, uma bactéria halófila não sobreviveria no mar morto se não tivesse enzimas e proteínas que se estabilizam com altas concentrações de íons de sal, e para isso acontecer, uma série de genes teve que ser modificado (mutado, alterado, deletado).<sup>[11,12]</sup>

A mesma lógica se aplica para um embrião se desenvolvendo no endométrio com uma microbiota nociva que secreta metabólitos tóxicos e faz com que ocorram erros na sua divisão celular, podendo gerar uma aneuploidia, e, conseqüentemente, um aborto espontâneo por causa do meio em que ele foi implantado. Estudos já demonstraram a importância da composição da microbiota endometrial e como todos os fatores que a envolvem influenciam de maneira positiva no desenvolvimento embrionário e gestacional. Por exemplo, com uma comunidade bacteriana de lactobacilos predominante nesse microambiente, o cenário se torna muito mais favorável para resultar em uma gestação saudável quando comparado a um cenário diferente ou oposto.<sup>[5,6,7,8,9]</sup>

É esse conjunto de fatores que ainda não são explorados de maneira convencional na investigação de um aborto espontâneo ou de um insucesso em tratamentos para fertilidade que serão aprofundados ao decorrer desse artigo e que em condições específicas e favoráveis podem direcionar cada vez mais o caminho desse grande e complexo processo, que é a gestação, para o sucesso.

## **EPIGENÉTICA**

O principal mecanismo epigenético que é estudado é a alteração das histonas por meio da acetilação ou da metilação, que altera o grau de compactação dos octâmeros, permitindo um melhor funcionamento da maquinaria, aumentando a taxa de transcrição de um gene ou diminuindo outra. <sup>[4,10,13]</sup>

Se o ambiente em que um indivíduo adulto vive pode alterar as taxas de transcrição de um gene para melhor se adaptar, quando falamos de um embrião no útero que inicia sua formação com alguns pares de células, o ambiente em que ele está se torna fundamental para sua proliferação celular. Um embrião saudável pode se autocorrigir, excluindo aquelas células com alterações cromossômicas da sua massa celular, mas para que a maquinaria de reparo consiga identificar o erro na sequência de bases, a acetilação e metilação das histonas também precisa estar ocorrendo conforme o esperado para que essas histonas consigam ficar descompactadas e a maquinaria funcionar. <sup>[10,13,14]</sup>

As enzimas histonas acetiltransferases e histonas desacetilases são as responsáveis por regular o processo de compactação das fitas de DNA, e podem fazer isso de várias maneiras, como depender de NAD<sup>+</sup> ou de Zn<sup>2+</sup>, ambos esses fatores são muito sensíveis a variações de pH, funcionando melhor em um pH fisiológico normal de 7,0 a 7,5. Isso quer dizer que conforme o pH do meio diminui, a efetividade das enzimas cai significativamente, visto pelo lado da biologia molecular, diminuir a atividade de uma enzima que faz a desacetilação dos octâmeros - compacta

eles - têm uma influência positiva para o aumento da transcrição, fator importante quando o embrião está em fase proliferativa (Figura 1). Os lactobacilos se mostram presentes nesse momento, inibindo as histonas desacetilases e diminuindo a compactação da cromatina. [12,10,13]

Assim como a acetilação das histonas é fundamental para a descompactação da heterocromatina, a metilação das histonas também é de extrema importância. Quanto mais grupos metil forem colocados na cromatina, mais condensada ela fica, impedindo a transcrição de genes importantes para o sucesso da gestação. A hiper metilação pode impedir o funcionamento adequado de genes que precisam ser expressos em momentos específicos durante o desenvolvimento embrionário, mas a hipometilação em excesso também pode ser prejudicial, como por exemplo a hipometilação do retrotransposon LINE-1, já existindo fortes pesquisas sobre seu papel com o insucesso da gestação. O LINE-1 é um retrotransposon e pode se inserir e sobrepor sua sequência sobre outros genes essenciais. Então, sua hipometilação está relacionada com casos de abortos repetidos. Os casos de hipometilação se fazem tão presentes na literatura, que há indícios de como influenciam no desenvolvimento de alguns tipos de câncer, quadros de Síndrome de Down (47, XX+21// 47, XY+21) e Diabetes tipo II, por isso é altamente recomendado para gestantes a ingestão de folato, visto que o metil usado para a metilação das histonas provém do ciclo do folato, um dos principais doadores de grupo metil. [4,10,12]

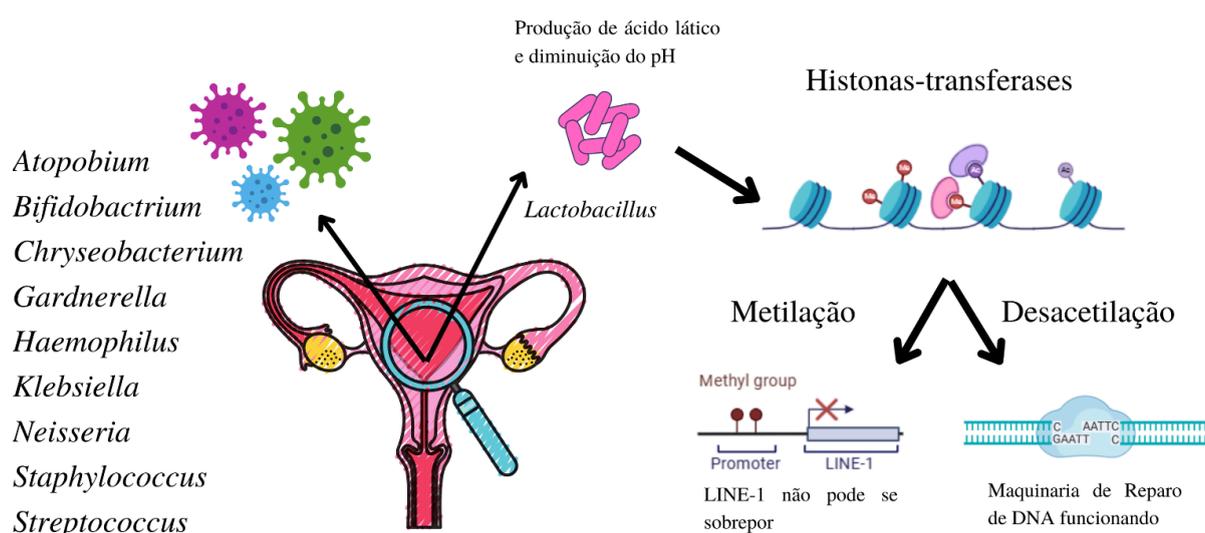


Figura 1. (Imagem autoral) Esquema simplificado sobre a relação dos lactobacilos na microbiota endometrial e seu efeito epigenético

## LACTOBACILOS

Como já descrito na literatura, os lactobacilos habitam a microbiota vaginal e produzem o ácido lático, que acidifica a mucosa e impede o crescimento de microrganismos patogênicos, mas seu papel vai além dessa função. Quando presente em quantidade superior à de outras bactérias na microbiota endometrial, pode elevar a taxa de implantação do embrião, isso porque seus metabólitos desempenham um papel fundamental tanto no controle de inflamações como na regulação e expressão de genes essenciais para a divisão celular do embrião. Foi visto também que outros gêneros de bactérias podem influenciar nesse processo (Figura 2, 3 e 5). Porém, acabam por afetar o microambiente de forma negativa, a microbiota endometrial apresenta uma maior gama de bactérias, principalmente pelos hormônios que são secretados que aumentam a produção de glicogênio nas células endometriais, o que favorece a proliferação bacteriana. Algumas bactérias como *Gardnerella*, *Atopobium* e *Prevotella* já são vistas como patógenos que podem causar um desequilíbrio relevante para o insucesso da gestação [5,9,12]

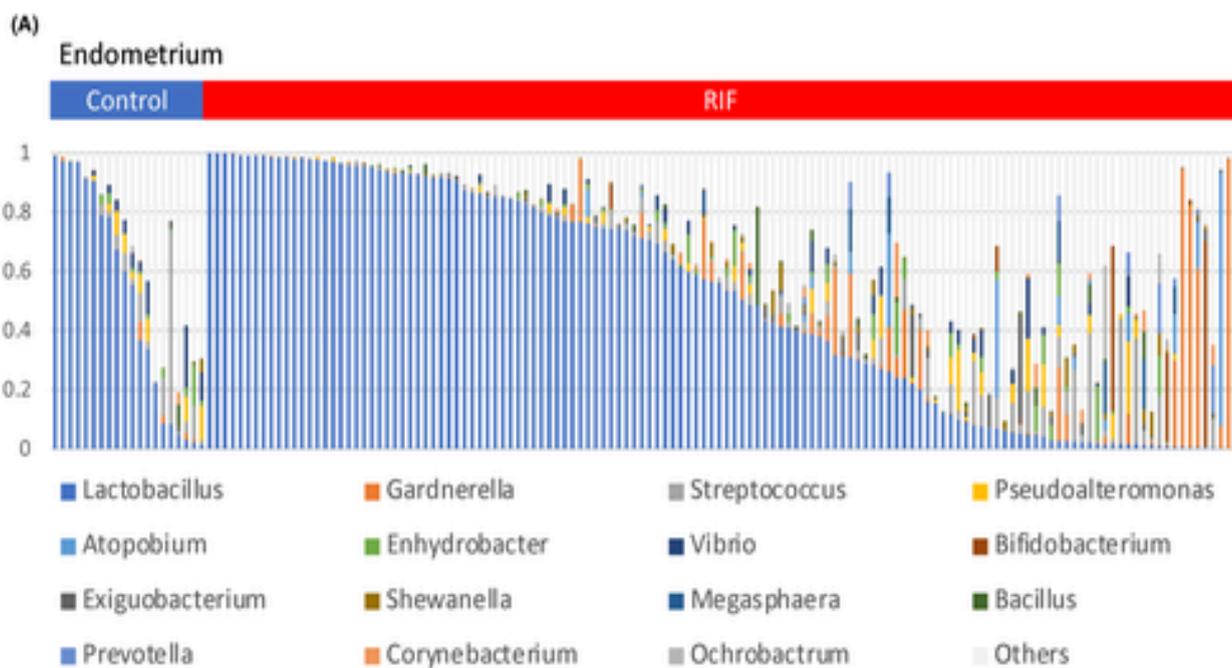


Figura 2. ICHIYAMA, T., et al. Gráfico em barras apresentando a composição da microbiota endometrial de 166 pacientes que participaram do estudo.

Microbiome. BMC, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34262402> [16]

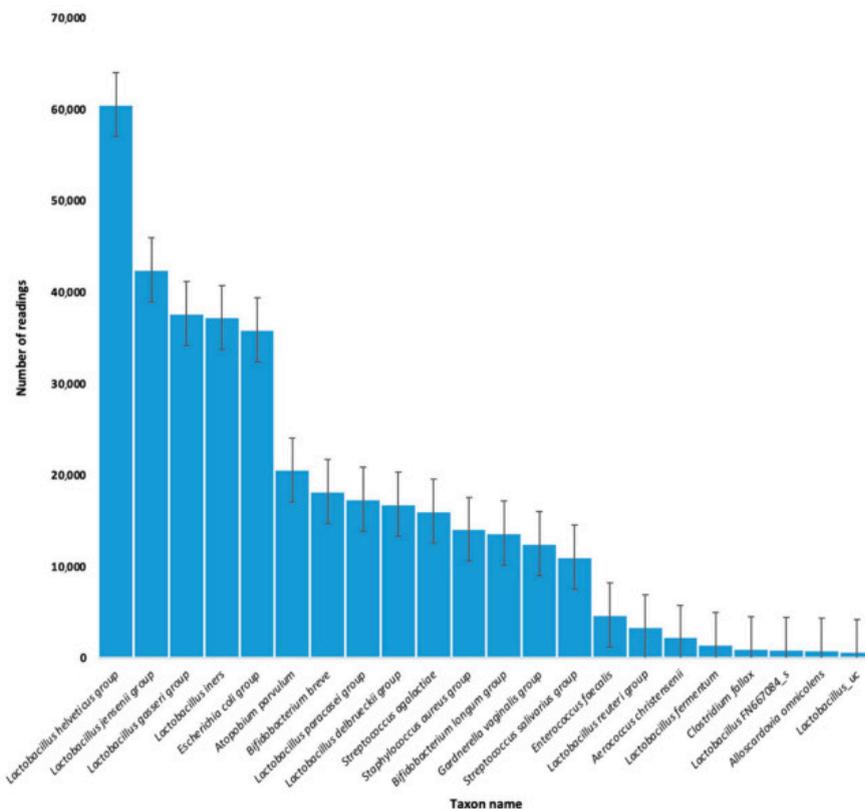


Figura 3. BEDNARSKA-CZERWINSKA, A., et al... Gráfico em barras apresentando o número de cepas bacterianas individuais colonizando o endométrio e

o colo do útero de pacientes qualificadas para o procedimento de FIV. Journal of Clinical Medicine, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35743414/>. [9]

A microbiota saudável exerce um papel fundamental em todo o corpo, sendo ele estimular o sistema imune e criar uma tolerância aos patógenos que eventualmente infectam o sistema, basicamente uma modulação imunológica. Os lactobacilos no endométrio produzem ácido láctico, um composto já conhecido por diminuir o pH do meio e inibir o crescimento de patógenos sensíveis, visto que a maioria é mais adaptado ao pH neutro ou alcalino. Tudo isso já é tido como conhecimento geral na microbiota vaginal, sendo o principal exemplo as infecções causadas pela *Gardnerella spp.* uma das causadoras da vaginose. Quando o número de lactobacilos cai por algum fator adverso, a bactéria começa sua proliferação pelo aumento do pH e dá início ao processo infeccioso. [5,6, 8, 12,17,18]

Relacionando, agora, o aumento de infecções causado pela queda do número de lactobacilos com o aumento de inflamações. Na fisiologia normal, os lactobacilos estimulam os peptídeos-antígenos-específicos das membranas celulares da mucosa endometrial. Esses peptídeos são responsáveis por ativar as células NK presentes na mucosa do endométrio. As células NK, por sua vez, secretam INF $\gamma$  e o fator de crescimento endotelial, estimulando o crescimento do

trofoblasto. Quando o embrião começa a se desenvolver, as células NK e os linfócitos T, por meio do complexo HLA, modulam a imunotolerância da mãe, para que assim o sistema imunológico não desenvolva uma resposta contra o próprio embrião. Esse processo é alterado quando outros antígenos se ligam nos receptores peptídicos dessas células de defesa. Essa ligação errada ativa uma via de sinalização diferente que faz com que os linfócitos T aumentem a produção de citocinas pró-inflamatórias e que as células NK reduzam a tolerância materno-fetal. A alteração do processo causada pela disbiose, então, pode ser a causa de abortos espontâneos e de repetição. [7,9,18] (Figura 4 e 5)

### A microbiota endometrial e abortos espontâneos

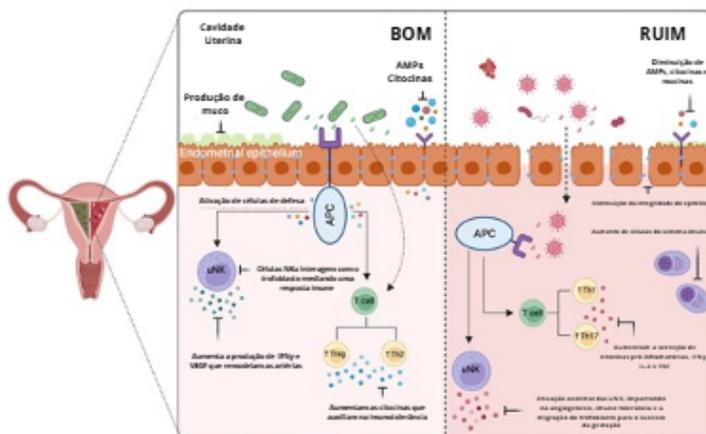


Figura 4. (ODENDAAL, J. et al.) Esquema descrevendo como a microbiota endometrial interfere em quadros de aborto através da imunomodulação,

Human Reproduction, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38195891/>. [7]

Algumas bactérias que estão presentes tanto no intestino quanto no endométrio, como os lactobacilos em si, também tem seu papel de imunomoduladores através da produção de ácidos graxos de cadeia curta que provém da fermentação, como os butiratos, propionatos e acetatos, que são reconhecidos por sua atividade anti-inflamatória porque auxiliam na regulação da liberação de citocinas. [18,19,21,22]

Além do mecanismo descrito, a irritação das células por antígenos patogênicos com inúmeros fatores de virulência aumenta a produção dos radicais superóxidos que em excesso levam a uma degeneração celular por causar danos na membrana lipídica das células. [3,7]

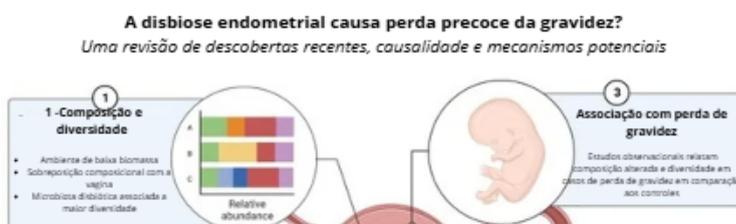


Figura 5. (ODENDAAL, J. et al.) A disbiose endometrial causa perda precoce da gravidez? Um Resumo sobre descobertas recentes, a causa, e potenciais mecanismos, Human Reproduction, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38195891/> [7]

## CONCLUSÃO

Apesar de ser uma grande e recente descoberta, a relação entre a microbiota endometrial e a influência positiva dos lactobacilos sobre o desenvolvimento e manutenção da gestação ainda carece de estudos para ser bem consolidada e de uso na prática clínica. Por meio de um panorama dos estudos levantados, é possível criar hipóteses de que as bactérias presentes na mucosa endometrial podem alterar o prognóstico de uma gestação, principalmente quando há uma predominância de lactobacilos que através de seus metabólitos podem melhorar o funcionamento de mecanismos essenciais na manutenção de uma gestação.

Além dos metabólitos secretados, os lactobacilos também desempenham um papel crucial na criação da imuno tolerância da mãe com o embrião. Os efeitos positivos de sua ação imunomoduladora e na melhoria da maquinaria de reparo do DNA são essenciais para um futuro em que a suplementação com lactobacilos possa se tornar uma prática clínica importante para pacientes que estão tentando engravidar. Embora mais estudos experimentais sejam necessários, o conhecimento sobre a etiopatogenia da perda precoce de gravidez abre caminho para uma perspectiva promissora. Isso não apenas facilita a identificação de biomarcadores prognósticos e alvos terapêuticos eficazes, mas também contribui para uma compreensão mais abrangente das causas da perda gestacional, oferecendo estratégias de prevenção que podem reduzir o número de tentativas necessárias para a concepção bem-sucedida.

## REFERÊNCIAS

1. Schneider I, Ellenberg J. Mysteries in embryonic development: How can errors arise so frequently at the beginning of mammalian life?. PLOS Biology [Internet]. 2019;17(3):e3000173. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000173>
2. Martins PL, Menezes RA. Gestação em Idade Avançada e Aconselhamento Genético: Um Estudo Em Torno das Concepções de Risco. Physis. 2022;32(2). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312022320218>
3. Reschini M, Benaglia L, Ceriotti F, Borroni R, Ferrari S, Castiglioni M, et al.. Endometrial Microbiome: Sampling, assessment, and possible Impact on Embryo Implantation. Scientific Reports. 2022; 12(1)
4. Tisato V, Silva JA, Scarpellini F, Capucci R, Marci R, Gallo I, et al.. Epigenetic role of LINE-1 methylation and key genes in pregnancy maintenance. Scientific Reports. 2024;14(1).
5. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, et al.. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome. 2022;10(1).
6. Garmendia JV, De Sanctis CV, Hajdúch M, De Sanctis JB. Microbiota and Recurrent Pregnancy Loss (RPL); More than a Simple Connection. Microorganisms. 2024;12(8):1641.
7. Odendaal J, Black N, Bennett PR, Brosens J, Quenby S, Macintyre DA. The endometrial microbiota and early pregnancy loss. Human Reproduction. 2024;39(4):638–46.
8. GREWAL K, DAVID, PHILLIP. THE REPRODUCTIVE TRACT MICROBIOTA IN PREGNANCY. BIOSCIENCE REPORTS. 2021;41(9).

9. Bednarska-Czerwińska A, Czerwiński M, Morawiec E, Łach A, Ziaja A, Kusaj A, et al.. Marking the Profile of the Microflora of the Endometrium and Uterine Cervix in Women as a Potential Factor Determining the Effectiveness of In Vitro Fertilization. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(12):3348.
10. Fawad JA, Luzader DH, Hanson GF, Moutinho TJ, McKinney CA, Mitchell PG, et al. Histone Deacetylase Inhibition by Gut Microbe-Generated Short-Chain Fatty Acids Entrains Intestinal Epithelial Circadian Rhythms. *Gastroenterology*. 2022 Nov 1;163(5):1377-1390.e11.
11. Darwin C, Daniel Moreira Miranda, Nelio Bizzo. *A Origem das Espécies*. EDIPRO; 2019.
12. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. *Biologia Molecular da Célula*. Artmed Editora; 2017.
13. Fan W, Zhang L, Jiang Q, Song W, Yan F, Zhang L. Histone deacetylase inhibitor based prodrugs. Vol. 203, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson SAS; 2020.
14. Rodrigo L, Clemente-Císcar M, Campos-Galindo I, Peinado V, Simón C, Rubio C. Characteristics of the IVF Cycle that Contribute to the Incidence of Mosaicism. *Genes*. 2020;11(10):1151.
15. France M, Alizadeh M, Brown S, Ma B, Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. Vol. 7, *Nature Microbiology*. Nature Research; 2022. p. 367–78.
16. Ichiyama T, Kuroda K, Nagai Y, Urushiyama D, Ohno M, Yamaguchi T, et al.. Analysis of vaginal and endometrial microbiota communities in infertile women with a history of repeated implantation failure. *Reproductive Medicine and Biology*. 2021;20(3):334–44.
17. Baker JM, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders?. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2018;9. Available from: <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
18. Leoni C, Ceci O, Manzari C, Fosso B, Volpicella M, Ferrari A, et al.. Human Endometrial Microbiota at Term of Normal Pregnancies. *Genes*. 2019;10(12):971.
19. Su W, Gong C, Zhong H, Yang H, Chen Y, Wu X, et al.. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with adverse embryo transfer outcomes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024;22(1).
20. Recharla N, Geesala R, Shi X-Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients*. 2023;15(10):2275.

21. Nelson DL, Cox MM. Princípios de Bioquímica de Lehninger. Artmed Editora; 2022.
22. Zhu N, Yang X, Liu Q, Chen Y, Wang X, Li H, et al.. “Iron triangle” of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Frontiers in Immunology*. 2022;13.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao longo da graduação, descobrimos que, assim como na epigenética, nosso comportamento também é influenciado pelo meio e pelas pessoas inseridas nele. Por sorte, nos encontramos ao longo dessa jornada e construímos um relacionamento de confiança, troca de conhecimento, aprendizado, motivação e companheirismo. Nossas ambições e qualidades se intersectaram de maneira fluida, o que fez com que nos sentíssemos felizes e leves durante o processo de desenvolvimento deste trabalho de conclusão de curso. De fato, não teria sido tão proveitoso se fosse diferente.

Sempre apreciando e seguindo as orientações do professor PhD. Fábio Mitsuo, que, ao longo de nossa graduação, esteve presente, nos ouviu, nos prestigiou com seus ensinamentos e nos conduziu na elaboração deste artigo. Sua expertise e dedicação foram essenciais para a conclusão desta pesquisa e para o nosso crescimento acadêmico. Agradecemos imensamente pela troca e pela contribuição em nossa trajetória acadêmica.

Por fim, gostaríamos de expressar nossa gratidão à base de tudo: nossas famílias e amigos, que nos mantiveram fortes e compreenderam a importância e o papel desse projeto em nossas vidas. Sem o apoio deles, essa jornada teria sido muito mais desafiadora.