



Lucilene Vieira Pires Pena

**A NUTRIÇÃO NO CUIDADO DA ENDOMETRIOSE: uma revisão
narrativa**

Juiz de Fora
2024

Lucilene Vieira Pires Pena

**A NUTRIÇÃO NO CUIDADO DA ENDOMETRIOSE: uma revisão
narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca
Examinadora da Universidade
Presidente Antônio Carlos, como
exigência parcial para obtenção
do título de Bacharel em Nutrição.
Orientador: Marcela Melquiades
de Melo

Juiz de Fora
2024

Lucilene Vieira Pires Pena

**A NUTRIÇÃO NO CUIDADO DA ENDOMETRIOSE: uma revisão
narrativa**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Ms. _____

Prof. Dr. _____

A NUTRIÇÃO NO CUIDADO DA ENDOMETRIOSE: uma revisão narrativa

NUTRITION IN THE CARE OF ENDOMETRIOSIS: a narrative review

LUCILENE VIEIRA PIRES PENA¹, MARCELA MELQUIADES DE MELO²

Resumo

Introdução: A endometriose é uma doença crônica, benigna, estrogênio-dependente e de natureza multifatorial, acomete cerca de 70 milhões de mulheres no mundo todo, sendo 20% delas em período fértil; esta é considerada impactante devido aos avanços e dores abruptas. **Objetivo:** Relatar os benefícios da nutrição na melhora dos sintomas e da qualidade de vida das pacientes diagnosticadas com endometriose. **Métodos:** Foi realizado uma revisão com busca nas bases de dados Scielo, PubMed, google acadêmico Biblioteca Virtual de Saúde e sites governamentais. **Revisão de literatura:** A endometriose é reconhecida como um problema de saúde pública devido ao impacto substancial em termos de saúde física e psicológica, além dos custos socioeconômicos associados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Nesse contexto, ao longo das últimas três décadas, pesquisas têm sido conduzidas para desvendar a complexidade dessa doença, visando compreender os diversos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos envolvidos, bem como desenvolver novas abordagens terapêuticas. **Considerações finais:** A nutrição se faz importante mediante ao processo de desinflamação da paciente, e a melhora da sintomatologia e na qualidade de vida.

Descritores: endometriose, saúde da mulher, nutrição e endometriose, processo inflamatório na endometriose, alimentação saudável.

Abstract

Introduction: Endometriosis is a chronic, benign, estrogen-dependent and multifactorial disease, affecting about 70 million women worldwide, 20% of them in the fertile period; This is considered impactful due to the abrupt advances and pains. **Objective:** To report the benefits of nutrition in improving symptoms and quality of life in patients diagnosed with endometriosis. **Methods:** A review was conducted with a search in the databases Scielo, PubMed, Google Scholar, Virtual Health Library and government websites. **Literature review:** Endometriosis is recognized as a public health problem due to the substantial impact in terms of physical and psychological health, in addition to the socioeconomic costs associated with diagnosis, treatment, and follow-up. In this context, over the last three decades, research has been conducted to unravel the complexity of this disease, aiming to understand the various etiopathogenic and pathophysiological mechanisms involved, as well as to develop new therapeutic approaches. **Final considerations:** Nutrition is important through the process of

de-inflammation of the patient, and the improvement of symptoms and quality of life

Keywords: endometriosis, women's health, nutrition and endometriosis, inflammatory process in endometriosis, healthy eating.

INTRODUÇÃO

A endometriose é classificada como uma afecção crônica e benigna, de caráter estrogênio-dependente e de etiologia multifatorial.¹ Essa condição é caracterizada pela presença de tecido funcional análogo ao endométrio, localizado fora da cavidade uterina, afetando, comumente, os ovários e o septo retovaginal, e, em casos mais raros, podendo ser identificado no pericárdio, pleura e sistema nervoso central.²

Esta patologia é reconhecida como impactante devido à sua elevada incidência, afetando aproximadamente 70 milhões de mulheres globalmente, sendo que cerca de 20% dos casos ocorrem em mulheres em idade reprodutiva, e entre 30 a 50% durante o período infértil. Além disso, a endometriose impõe significativo impacto devido à sua associação com o progressivo avanço da doença, frequentemente demandando intervenções cirúrgicas para auxiliar no tratamento. Em diversos casos, a abordagem terapêutica pode envolver a necessidade de remover o útero, os ovários, as tubas uterinas e o intestino.³

A etiologia da endometriose ainda não foi completamente elucidada; no entanto, há indícios que apontam para uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e imunológicos, os quais podem contribuir para a formação e desenvolvimento dos focos ectópicos desta patologia.² Uma teoria adicional, denominada de Sampson ou da menstruação retrógrada, fundamenta-se na observação de 70 a 90% das mulheres apresentando fluido livre na cavidade pélvica durante o período menstrual. Esta teoria sugere a ocorrência de um refluxo tubário,¹ no qual há retrocesso do tecido endometrial através das trompas de falópio, seguido de implantação e crescimento no peritônio e ovários.²

Esta afecção acarreta significativas transformações e impactos relevantes na vida das mulheres afetadas, exercendo influência inclusive em suas interações sociais. Em algumas circunstâncias, a endometriose pode se tornar

incapacitante devido à intensidade das dores, resultando na restrição da participação em atividades físicas, na impossibilidade de manter relações sexuais e na limitação no desempenho de tarefas domésticas e profissionais. As dores associadas a esta condição têm conduzido diversas mulheres ao desenvolvimento de sintomas depressivos.³ Adicionalmente, há a consideração das incertezas inerentes ao diagnóstico, relacionadas à evolução da doença, à possibilidade de infertilidade, à presença de dismenorreia severa, à dispareunia profunda, à dor pélvica crônica, à dor ovulatória, a sintomas evacuatórios ou urinários, bem como à fadiga crônica.²

Diversas modalidades terapêuticas, que incluem intervenções farmacológicas e procedimentos cirúrgicos, são empregadas para o tratamento da endometriose, sendo a escolha entre elas influenciada pela localização e extensão da doença.² No âmbito terapêutico, destaca-se a nutrição como uma aliada, sendo a reeducação alimentar uma estratégia benéfica no manejo da endometriose. Nesse contexto, diversos nutrientes anti-inflamatórios desempenham um papel relevante no cuidado dessa condição.⁴ A intervenção dietética comprovou-se promissora no tratamento da endometriose, ainda que precisem ser consideradas com cautela.⁹

Não obstante, a presente pesquisa teve como propósito discorrer sobre os benefícios proporcionados pela intervenção nutricional no aprimoramento da qualidade de vida de indivíduos afetados pela endometriose e melhora significativa da sintomatologia.

MÉTODOS

Efetou-se uma análise bibliográfica narrativa abrangente, utilizando as bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde e fontes governamentais, no período compreendido entre 2010 e 2024. O propósito desse estudo consistiu em delinear a qualidade de vida de mulheres afetadas pela endometriose, estabelecendo correlações com a dimensão nutricional.

REVISÃO DE LITERATURA

Inicialmente, a endometriose é uma condição clínica recorrente que se caracteriza pela presença de tecido endometrial funcional localizado fora da cavidade uterina e miométrio.¹ Embora tenha sido reconhecida como entidade clínica desde o século XVII, sua descrição detalhada remonta a 1860, quando Von Rokitansky a delineou pela primeira vez. No entanto, sua concepção moderna emergiu com Sampson em 1927.² A prevalência estimada da endometriose abrange 6% a 10% das mulheres em idade reprodutiva, 50% a 60% das adolescentes e adultas com dores pélvicas e até 50% das mulheres com infertilidade. Contudo, nos estágios iniciais e em mulheres assintomáticas ou oligossintomáticas e inférteis, a condição pode ser subdiagnosticada. Embora seja classificada como benigna, ocasionalmente, a endometriose está associada a tumores ovarianos malignos, particularmente endometrioides e adenocarcinomas de células claras, dependendo da progressão da doença, órgãos adjacentes afetados e recorrência.³

A endometriose é reconhecida como um problema de saúde pública devido ao impacto substancial em termos de saúde física e psicológica, além dos custos socioeconômicos associados ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento. Nesse contexto, ao longo das últimas três décadas, pesquisas têm sido conduzidas para desvendar a complexidade dessa doença, visando compreender os diversos mecanismos etiopatogênicos e fisiopatológicos envolvidos, bem como desenvolver novas abordagens terapêuticas.⁴

A busca pela participação da nutrição nos casos de endometriose, está associada a redução do processo inflamatório que ocorrem no corpo da mulher acometida, e conseqüente redução dos sintomas ligados a mesma durante o ciclo menstrual.^{5,6}

Etiopatogenia da endometriose

Na segunda metade do século XX, diversas teorias foram propostas para explicar a histogênese da endometriose, embasadas em evidências clínicas e experimentais. Estas teorias, revistas por Ridley, podem ser categorizadas em

três principais abordagens: Transplantação, Metaplasia celômica e Indução metaplásica mediada por fatores bioquímicos e endógenos presentes na cavidade peritoneal. Contudo, nenhuma dessas teorias, quando considerada isoladamente, é capaz de justificar consistentemente a localização das lesões observadas em todos os casos descritos na literatura.⁵ Neste viés, a teoria mais amplamente aceita remonta a 1927 e é a proposta por Sampson, sugerindo a aderência de tecido endometrial pós-menstrual na cavidade peritoneal e em outros órgãos como resultado do fluxo tubário retrógrado.¹

Aproximadamente 90% das mulheres com tubas uterinas pérvias manifestam fluxo retrógrado; entretanto, apenas 10% delas apresentam endometriose. Dessa forma, outros fatores associados a esse fluxo são suscetíveis de facilitar a implantação do tecido endometrial fora da cavidade uterina. A metaplasia das células da linhagem peritoneal oferece uma explicação para a ocorrência de endometriose em homens, pré-púberes e mulheres que ainda não menstruaram, bem como para a presença de lesões em locais atípicos, como cavidade pleural e meninges.^{4,5} A detecção de células endometriais viáveis na luz de vasos sanguíneos e linfáticos sugere que os focos endometrióticos distantes podem surgir devido à disseminação dessas células por meio de vias hematogênicas e linfáticas, o que justifica a presença de lesões na pleura, cicatriz umbilical, espaço retroperitoneal, vagina e colo do útero.⁴

Em suma, a predisposição de mulheres afetadas pela endometriose está condicionada à interação de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais.⁴⁻⁶ Diante disso, depara-se com uma condição patológica enigmática e de compreensão desafiadora, cuja etiopatogenia complexa demanda um profundo entendimento de diversos aspectos fisiopatológicos.⁶

Quadro clínico e diagnóstico

A endometriose pode manifestar-se de forma assintomática em 2% a 22% das mulheres. Contudo, na maioria dos casos, a sintomatologia associada engloba dismenorreia, dispareunia, dor pélvica não cíclica, disquesia, disúria, alterações nos hábitos intestinais e, frequentemente, infertilidade.⁶ A apresentação clínica, entretanto, é altamente variável, e nenhum desses

sintomas demonstrou especificidade para a endometriose, o que dificulta o processo diagnóstico.⁴

A priori, a investigação da endometriose se baseia na história clínica da paciente, incluindo questionamentos sobre sintomatologias, antecedentes pessoais e familiares, e no exame físico.⁵ Entretanto, devido à diversidade de sintomas, à semelhança de manifestações entre diversas condições ginecológicas, à ausência de achados clínicos patognomônicos, à elevada prevalência de endometriose assintomática e à fraca correlação entre essa e a gravidade da doença, essa abordagem diagnóstica apresenta limitações e muitas vezes é inconclusiva.⁵

A identificação da endometriose pode ser indicada com significativa eficácia através de métodos como a ultrassonografia transvaginal e a ressonância magnética. No entanto, é pertinente destacar que esses procedimentos diagnósticos não exibem níveis satisfatórios de sensibilidade e especificidade.^{4,6}

Certamente, até o momento, o método de referência para o diagnóstico da endometriose é a laparoscopia, acompanhada do diagnóstico histológico fundamentado nas lesões, sendo este último objeto de controvérsia em termos de relevância.⁴ Nesse sentido, a identificação visual ou histológica do tecido endometriótico na cavidade pélvica durante o procedimento cirúrgico não apenas representa o teste mais eficaz disponível, mas também é o único método diagnóstico para a endometriose que é regularmente empregado na prática clínica.^{3,6}

Ademais, um fator que complica a abordagem diagnóstica da endometriose é a temporalidade, uma vez que, até o presente momento, o intervalo médio decorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico cirúrgico continua variando entre cinco a dez anos.⁷ Tal demora acarreta implicações significativas para a evolução da doença, uma vez que prejudica a aplicação de intervenções terapêuticas precoces, as quais são cruciais para a atenuação dos níveis de dor, bem como para o restabelecimento do funcionamento físico e psicológico.^{5,7}

Tratamento da endometriose

O tratamento da endometriose deve ser personalizado, considerando sempre os sintomas apresentados pela paciente e o impacto da doença e de

suas modalidades terapêuticas em sua qualidade de vida. É recomendável a participação de uma equipe multidisciplinar especializada sempre que possível, com o intuito de oferecer um tratamento abrangente que contemple todos os aspectos biopsicossociais da paciente.⁷

Por conseguinte, um dos métodos utilizados para tratamento da endometriose se baseia na utilização de terapias medicamentosas, que é fundamentada na responsividade da condição aos hormônios. Dois estados fisiológicos associados comumente à redução da dor provocada pela endometriose são a gravidez e a menopausa. Diante disso, há a possibilidade do uso de agentes farmacológicos que simulam essas condições, que incluem progestagênios e contraceptivos orais combinados (COCs), induzindo estados hormonais semelhantes aos observados durante a gravidez, além de androgênios e agonistas do GnRH (GnRHa), que promovem a supressão do estrogênio endógeno, para o alívio dos sintomas.^{5,8}

A abordagem clínica medicamentosa para a dor pélvica associada à endometriose demonstra uma notável eficácia, apresentando taxas de sucesso que variam entre 80% e 100%, resultando em melhoria e intervalos livres de sintomas que podem persistir por até dois anos.⁸ As drogas hormonais testadas nas análises, como progestagênios isolados, anticoncepcionais orais combinados, gestrinona, danazol e agonistas do GnRH, exibem eficácia similar na mitigação da dor. Entretanto, é imperativo considerar os efeitos adversos associados e os custos diferenciados durante a seleção terapêutica.^{4,5,8}

Intervenção nutricional na endometriose

Observa-se uma crescente mudança no padrão alimentar, verificando um elevado consumo de alimentos refinados, enlatados, processados, com extensa quantidade de agrotóxicos, corantes, conservantes, acidulantes, estabilizantes e aromatizantes. Toda essa mudança alimentar somada ao estilo de vida sedentário, gerou desequilíbrios no organismo, e conseqüente aumento dos radicais livres circulantes, levando ao aumento da demanda nutricional associada ao estresse oxidativo.⁴

O estresse oxidativo tem ligação direta na patogênese quanto a fisiopatologia da endometriose, acrescidos dos fatores genéticos e ambientais,

como também o estilo de vida.^{4,5} Nas lesões típicas da endometriose, as células crescem e diferenciam-se fora do útero mantendo sua capacidade de responder aos estímulos proliferativos. Com o estrogênio em alta, ocorre estímulo de formação em grande quantidade de prostaglandinas, o que leva a inflamação e consequentemente estímulo doloroso.^{6,7,9} Em resposta, o nutricionista deve se ater a indicação de alimentos ricos de enxofre, como as cebolas, vegetais de folhas verdes, alho, gemas de ovos e frutas cítricas.^{5,7}

No período menstrual, ocorre queda nos níveis de progesterona já na fase secretora, quando então percebe-se um aumento de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e de MMPs⁷ (importante grupo de enzimas proteolíticas zinco-dependentes responsáveis pela degradação de matriz extracelular e membranas basais),⁸ que prepara o organismo para o intenso processo inflamatório da menstruação.⁷ Diante desse pressuposto, a suplementação do mineral zinco, produzirá resposta na redução desse processo inflamatório; visto que o mesmo também atua na formação de proteínas.^{9,11,12}

Outro ponto de extremo cuidado, está relacionado aos complexos PCBs/TCDD + AhR que podem vir a gerar genes pró-inflamatórios de citocinas e quimiocinas como a IL-1, IL-8, TNF-alfa, iminente permitindo um padrão crônico de sinalização pró-inflamatória que levaria a uma interrupção da função endometrial normal.^{7,9}

Os hábitos nutricionais têm papel importante no controle do processo inflamatório corporal e das células, sendo o alimento um aliado na proteção para endometriose. A intervenção dietética é comprovadamente promissora no tratamento e redução dos sintomas da endometriose.⁹

Um fator a ser considerado, é o estroboloma, que é definido como a comunidade de genes bacterianos entéricos que possuem capacidade de metabolizar estrogênios, se tornando um fator de grande importância na saúde hormonal, já que ele irá modular, excretar e biotransformar o estrogênio durante sua atividade biológica. Contudo, influencia diretamente no risco e progressão da endometriose e outras doenças hormônio-dependentes.¹⁵

É de suma importância, intervir de maneira modulatória o estroboloma, através do uso de probióticos, prebióticos, moduladores seletivos do receptor de estrogênio e mudanças no estilo de vida, visando otimizar a saúde hormonal.¹⁵

A alimentação não possui a capacidade de tratar a endometriose, porém tem o poder de trazer alívio nos sintomas e melhoras no tratamento, se tornando um parceiro importante. As recomendações estão em torno de uma dieta balanceada, rica em substâncias anti-inflamatórias, antioxidantes e antiproliferativas, das quais podem ser encontrados nos: ácidos graxos poli-insaturados (como ômega 3), vitaminas A, C, D e E, como também as do complexo B, minerais como magnésio, selênio e zinco, polifenóis, N-acetilcisteína, que se trata de uma forma de aminoácido cisteína; seguida da ingestão de fibras que elevam a produção de estrogênio, tal hormônio tem importância para reduzir o risco de endometriose.^{9,11,12}

Pode ser considerada a suplementação das vitaminas citadas anteriormente, de acordo com a necessidade individual de cada caso, como também a indicação em todos os casos, da ingestão diária de ômega 3.¹¹

Seguindo o mesmo pressuposto, existem os alimentos que levam a complicações relacionadas à endometriose, como o consumo de gorduras saturadas e trans, que provocam a diminuição da liberação do estrogênio; o uso em excesso do ômega 6, que leva ao aumento da inflamação crônica, portanto deve ser ingerido com cautela e em quantidades proporcionais as recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS).^{11,12}

Em geral, reitera-se que a mudança do estilo de vida com a prática de atividade física, alimentação saudável, suplementação de determinados nutrientes e a exclusão dos alimentos inflamatórios, levam a melhoras significativas na qualidade de vida das portadoras de endometriose. Essas melhorias vão desde o estado clínico até mesmo na redução e controle dos sintomas, como as dores crônicas, seguido do progresso associado a saúde mental, com expressiva diminuição dos sintomas depressivos e estresse, e ainda evolução imunológica.¹³

Determinados alimentos exercem forte influência no desenvolvimento e prognóstico da endometriose, afetando no manejo da patologia; alimentos como a carne vermelha e embutidos, quando consumidos mais de uma vez ao dia, podem levar a diminuição da globulina^{9,14} de ligação ao hormônio sexual (SHBG), uma glicoproteína que se conecta aos hormônios sexuais estradiol e testosterona, o que leva a alta da concentração destes, imbuindo no aumento das prostaglandinas e, por conseguinte, piora da inflamação e agravamento da dor,¹⁴

o consumo desses alimentos ademais podem aumentar o risco de expender endometriose em até 48% conforme comprovação em estudos.¹³

Estudos que comprovaram a associação do consumo lácteo na adolescência, em suma ao menor risco de endometriose, este alimento aparece na lista dos alimentos que devem ser evitados, devido ao grande risco de processo inflamatório ligado a endometriose, com isso há a oposição com a restrição para tal cuidado e redução dos sintomas associados a essa enfermidade.^{9,14}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição dessa doença de caráter inflamatório, leva a busca e indicação da mudança alimentar e nutricional da mulher com endometriose, sendo o profissional nutricionista fundamental para o controle dos sintomas, tratamento e prognóstico da doença. Uma alimentação baseada em compostos antioxidantes, como também a suplementação dos mesmos, como vitamina C, vitamina E, vitamina D e ômega-3, zinco, magnésio, têm mostrado bons resultados na diminuição da dor pélvica além de redução dos marcadores inflamatórios; de modo que, sua suplementação reduziu efetivamente a gravidade da dismenorreia, melhora da dispareunia e na qualidade de vida.

Em vista, o indicado para mulheres com endometriose, e o consumo regular de frutas, verduras e legumes, seguido da redução no consumo de carnes vermelhas, e a inserção de atividade física monitorada por profissional qualificado.

REFERÊNCIAS

- 1- Petta CA, Lino CAPC, Castro CLA, Schor E, João Neto N, João Filho SLC, et. al. Febrasgo. 2021; 1(78):1-16.
- 2- Nácul AP, Spritzer PM, Aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da endometriose. [tese doutorado]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010.

- 3- Bento PASS, Moreira MCM. Quando os olhos não veem o que as mulheres sentem: a dor nas narrativas de mulheres com endometriose. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2018; 28 (3):280-309.
- 4- Halpern G, Shor E, Kopelman A. Nutritional Aspects Related to Endometriosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2015; 61(6):519-23.
- 5- Gonçalves DS, Silva Y, Neves CE, Marinho CMM. Influência da nutrição em mulheres com endometriose: revisão de literatura. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. 2021; 17(6):73-108.
- 6- Zheng SH, Chen XX, Chen Y, Wu ZC, Chen XQ, Li XL. Efeito antioxidante na dor pélvica em mulheres com endometriose: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2023; 21 (79):1-16.
- 7- Bellellis P, Podgaec S, Abrão MS. Fatores ambientais e endometriose. *Ver Assoc Med Bras*. 2011; 57 (4): 456-61.
- 8- Navarro VP, Nelson Filho P, Silva LAB, Freitas AC. A participação das metaloproteinases da matriz nos processos fisiopatológicos da cavidade bucal. *Revista de Odontologia da UNESP*. 2016; 35(4):233-38.
- 9- Matheus OS. Eficácia das intervenções dietéticas no tratamento da endometriose: uma revisão sistemática. *Revista Científica Integrada*. 2023; 6(1):202-312.
- 10- Porfírio GP, Irie GRF, Batista LC, Marqui ABT. O papel da dieta na etiologia da endometriose. *BRASPEN*. 2017; 32(2):183-8.
- 11- Maillard JL Alimentação e endometriose: qual é a relação? *Fecondare* [periódico na internet]. 2021; [citado 2024 abr 20]. Disponível em: <https://fecondare.com.br/artigos/alimentacao-e-endometriose-qual-e-a-relacao/#:~:text=Qual%20%C3%A9%20a%20rela%C3%A7%C3%A3o%20entre,qual%20%C3%A9%20uma%20importante%20coadjuvante>.
- 12- Rabelo DS, Moura IS, Martin SR, Albuquerque ALC. O impacto da alimentação na redução dos sintomas da endometriose. *Revista Científica de Alto Impacto*. 2023; 28 (138).
- 13- Neumann R, Farias NL, Rizzi T, Pretto ADB. Influência da Alimentação em Indivíduos com Endometriose: Uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2023; 17(106):21-36.
- 14- Frota LA, Franco LJ, Almeida SG. A Nutrição e suas Implicações na Endometriose. *Research, Society and Development*. 2022; 11(5):1-14.
- 15- Ervim SM, Li H, Lim L, Roberts LR, Liang X, Mani S, et al. Gut microbial B-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome

that reactivate estrogens. *Jornal of Biological Chemistry*. 2019; 294 (49): 18586-99.