



REVISÃO

Transplante de células tronco hematopoiéticas em pacientes falciformes

Hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell patients

Trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con drepanocitosis

Ricardo Villela Neto¹, Yago Fortunato Marques², Matheus Tobias Costa³, Celso Bicalho Campos da Fonseca Júnior⁴, Marita de Novais Costa Salles de Almeida⁵

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão integrativa sobre o uso de TCTH na DF. **Método:** revisão bibliográfica integrativa utilizando a base de dados PUBMED, e os seguintes descritores, hematopoietic stem cell transplantation e sickle cell disease. **Resultado:** TCTH é seguro e eficaz para pacientes falciformes na idade pediátrica, para os que não possuem doador aparentado HLA-idêntico há a possibilidade de realizar o TCTH haploidêntico. Em pacientes adultos ou com sequelas graves da DF condicionamentos de intensidade reduzida estão sendo estudados para melhorar os desfechos. Estudos com células mesenquimais tem potencial para melhorar resultados de pacientes submetidos ao TCTH. **Conclusão:** para a população pediátrica falciforme com sintomas graves o TCTH deve ser ofertado para melhora da qualidade de vida, inclusive com doador haploidêntico. Para a população adulta é necessária avaliação individualizada levando em consideração experiência da equipe transplantadora e condições clínicas do paciente. **Descritores:** anemia falciforme; transplante de células tronco hematopoiéticas; transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Objective: to carry out an integrative review on the use of HSCT in the DF. **Method:** integrative bibliographic review using the PUBMED database, and the following descriptors, hematopoietic stem cell transplantation and sickle cell disease. **Results:** HSCT is safe and effective for pediatric sickle cell patients who do not have an apparent HLA-identical donor and there is the possibility of performing haploidentical HSCT. In adult patients or patients with severe DF sequelae, reduced intensity conditions are being trained to improve the stages. Studies with mesenchymal cells have the potential to improve outcomes for patients undergoing HSCT. **Conclusion:** for the pediatric sickle cell population with severe symptoms, HSCT should be offered to improve quality of life, including with a haploidentical donor. For the adult population, individualized assessment will be necessary, taking into account the experience of the transplant team and the patient's clinical conditions. **Descriptors:** sickle cell anemia; hematopoietic stem cell transplantation; bone marrow transplant.

RESUMEN

Objetivo: realizar una revisión integrativa sobre el uso del TCMH en el AF. **Método:** revisión bibliográfica integrativa utilizando la base de datos PUBMED, y los siguientes descriptores, hematopoietic stem cell transplantation e sickle cell disease. **Resultados:** el TCMH es seguro y eficaz para pacientes pediátricos con AF, los que no tienen un donante HLA idéntico y existe la posibilidad de realizar un TCMH haploidéntico. En pacientes adultos o con secuelas severas del AF, se están entrenando condiciones de intensidad reducida para mejorar los estadios. Los estudios con células mesenquimales tienen el potencial de mejorar los resultados de los pacientes sometidos a TCMH. **Conclusión:** para la población pediátrica falciforme con síntomas graves, se debe ofrecer el TCMH para mejorar la calidad de vida, incluso con un donante haploidéntico. Para la población adulta será necesaria una valoración individualizada, teniendo en cuenta la experiencia del equipo trasplantador y las condiciones clínicas del paciente. **Descritores:** anemia falciforme; trasplante de células madre hematopoyéticas; trasplante de médula ósea.

¹Acadêmico do curso de Medicina da AFYA- Faculdade de Medicina de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

²Acadêmico do curso de Medicina da AFYA- Faculdade de Medicina de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

³Acadêmico do curso de Medicina da AFYA- Faculdade de Medicina de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

⁴Acadêmico do curso de Medicina da AFYA- Faculdade de Medicina de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

⁵Médica. Especialista em Hematologia e Hemoterapia pelo Hospital Felício Rocho - BH. Mestre em Infectologia e Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Docente do curso de Medicina da AFYA - Faculdade de Medicina de Ipatinga, Minas Gerais, Brasil

INTRODUÇÃO

A Doença Falciforme (DF) pertence ao conjunto de doenças conhecidas como hemoglobinopatias hereditárias, afeta a beta-globina da hemoglobina. Acomete mais de 3 milhões de pessoas em todo o mundo e aproximadamente 30.000 pessoas no Brasil, com 3.500 novos pacientes nascidos a cada ano (Mahesri; Schneeweiss; Globe, 2021).

Os pacientes com DF são heterogeneos, há pacientes com doença leve, poucas hospitalizações e sem necessidade de tratamento contínuo e pacientes criticamente enfermos, com alta demanda transfusional, necessidade frequente de internações e sequelas de doenças vasculares (Engel, *et al.*, 2020). É caracterizada por anemia hemolítica crônica, crises agudas e/ou recorrentes de dor e danos progressivos aos órgãos-alvo que ocorrem ao longo da vida, podendo ocorrer sequelas graves nos pacientes. O tratamento envolve diversas abordagens destinadas a aliviar os sintomas e controlar as complicações associadas à doença. Dentre as opções terapêuticas, o transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) permanece como a única abordagem capaz de proporcionar uma cura efetiva para a DF (Stenger; *et al.*, 2017; Brandow; Liem, 2022;).

O TCTH é um procedimento altamente complexo, que desempenha um papel pioneiro nas terapias celulares. Envolve a substituição da medula óssea doente ou danificada por células-tronco saudáveis. Há dificuldades a serem superadas para a realização de TCTH em DF, devido os riscos de morbidade associada ao TCTH e as dificuldades relacionadas para encontrar o melhor doador a definição de quais pacientes se beneficiariam do procedimento e em qual idade é uma discussão ainda em evolução (Krishnamurti, *et al.*, 2019). Avanços nos cuidados do TCTH, modificações nos regimes de condicionamento e uso de doadores haploidênticos tornaram o TCTH um tratamento viável para mais pacientes com DF

(Eapen, *et al.*, 2019; Dovert, *et al.*, 2023). Por conseguinte, o número de TCTH para DF está aumentando em diversos países, inclusive no Brasil (Santis, *et al.*, 2020).

Diante da importância da DF, visto sua prevalência em todo o mundo e a possibilidade de cura por meio de TCTH, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre o uso de TCTH na população falciforme, com ênfase nos riscos e benefícios do procedimento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa sobre TCTH em pacientes falciformes. Os dados utilizados foram levantados por meio de pesquisa na base de dados PubMed utilizando os seguintes descritores do MESH em inglês: Hematopoietic Stem Cell Transplantation e Sickle cell disease.

Ao realizar a pesquisa avançada no PUBMED utilizando os descritores em inglês, 883 artigos foram selecionados, com o filtro do tipo de artigo; metanálise, ensaio clínico e ensaio clínico randomizado; 61 artigos foram selecionados; com o recorte temporal; 2019 a 2024; 21 artigos foram selecionados. Os 21 artigos foram avaliados inicialmente pelo título e após pelo resumo, quatro artigos foram excluídos por não tratar de TCTH em pacientes com DF, quatro artigos foram excluídos por se tratar de coleta autóloga de células tronco para terapia gênica e não para TCTH, dois artigos foram excluídos por avaliar pacientes falciformes pós-TCTH sem descrever o procedimento e quatro foram excluídos por não ter acesso ao artigo completo. Portanto, foram utilizados sete artigos para a discussão e elaboração do Quadro 1, uma síntese dos estudos.

O estudo não foi submetido ao comitê de ética em pesquisa por se tratar de uma revisão, entretanto, foram respeitadas as normas vigentes no Brasil relacionadas a ética na pesquisa com seres humanos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Quadro 1: síntese dos artigos selecionados na metodologia

N	Autor/ Periódico/ Ano	Título	Objetivo	Amostra /média de idade	Resultados
1	Nickel, R. S., <i>et al.</i> British Journal of Haematology , v.189, n.1, p. 162-170, 2020.	Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease	Avaliar se pacientes pediátricos portadores de DF e de anticorpos anti HLA tipo 1, necessitam de maior quantidade de transfusão de plaquetas durante o TCTH em relação a pacientes sem anticorpos anti HLA tipo 1.	45 pacientes pediátricos 8.3 anos (1.3 - 23.2)	Pacientes pediátricos portadores de DF e anticorpo anti-HLA tipo 1 necessitaram de maior aporte de transfusão de plaquetas durante o TCTH HLA compatível, entretanto não ficou claro se a necessidade transfusional foi relacionada diretamente a depuração imunomediada de anticorpos HLA. E houve correlação com maior DECH aguda nesses pacientes.
2	De Santis, G. C., <i>et al.</i> British Journal of Haematology , v.190, n.1, p. 289-321, 2020.	Blood transfusion support for sickle cell patients during haematopoietic stem cell transplantation: a single-institution experience	Avaliar o impacto dos AIE nos pacientes com DF e incompatibilidade ABO entre doador e receptor do TCTH na sobrevida global e necessidade transfusional dos dias 30 a 180 do TCTH.	48 pacientes 15.5 anos (7-38)	Pacientes portadores de DF e presença de AIE possuem SG menor. A AIE pode ser considerada um marcador prognóstico para TCTH em pacientes DF. A incompatibilidade ABO é associado com maior necessidade transfusional.
3	Iqbal, M., <i>et al.</i> Transplantation and Cellular Therapy , v.27, n.1, p. 12-24, 2021.	Systematic Review/Meta-Analysis on Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: An International Effort on Behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium	Apresentar através de revisão metanálise/revisão sistemática as evidências pertinentes à eficácia ou a falta dela, no TCTH para pacientes com AF.	2853 pacientes nos 33 estudos selecionados O artigo não definiu média de idade de todos os artigos analisados, separou entre população pediátrica e adultos e relacionou média de idade de cada artigo.	O TCTH é uma terapia curativa eficaz para a DF em todas as idades, com taxas de SG e SLE agrupadas de 96% e 90% respectivamente. Essas taxas SG e SLE foram avaliadas de 1 ano a 11 anos após TCTH. Apesar de limitações anteriores, esse estudo mostra taxas encorajadoras de TCTH em pacientes adultos comparados a população pediátrica, exceto por uma taxa mais elevada de falha do enxerto.
4	Aydin, M., <i>et al.</i> Transplantation and Cellular Therapy , v.27, n.1, p. 1-8, 2021.	Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis	Avaliar os resultados do TCTH haploidentico (haplo-TCTH) para a DF. Os efeitos da intensidade do condicionamento e modos de depleção de células T nos resultados nos haplo- TCTH.	179 pacientes nos 14 artigos selecionados	O halo-TCTH está se mostrando um alternativa curativa e segura para pacientes com DF, alguns autores tiveram uma maior falha no enxerto, porém com SG, SLE e DECH sem diferença em relação ao TCTH aparentado com HLA idêntico. Houve dificuldades na comparação dos grupos, pois foram usados alguns regimes de condicionamentos, em desuso atualmente.

Transplante de células tronco...

5	Alzahrani, M., <i>et al.</i> British Journal of Haematology , v.192, n.4, p. 1-17, 2021.	Non-myeloablative human leukocyte antigen-matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres	Relatar o resultado de 3 centros transplantadores independentes empregando o regime de condicionamento não mieloablativo idêntico, livre de quimioterapia.	122 pacientes 29 anos de idade média 9% com idade inferior a 18 anos	Alemtuzumab, baixa dose de irradiação corporal e sirolimos foram aplicados ao maior grupo de adultos com DF. Os resultados foram seguros em pacientes com funções orgânicas comprometidas, e sem DECH significativa, houve 13% de falha do enxerto. Necessário estudos adicionais para verificar se a imunossupressão pode ser interrompida mais cedo ou com quimerismo CD3 < 50%.
6	Shah, N. C., <i>et al.</i> Transplantation and Cellular Therapy , v.28, n.1, p. 1-5, 2022.	Granulocyte Colony-Stimulating Factor Is Safe and Well Tolerated following Allogeneic Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease	Descrever as toxicidades encontradas dentro de 100 dias após TCTH e investigar a correlação com uso de G-CSF.	62 pacientes Média de idade 10 anos (1 a 20)	O uso de G-CSF não teve impacto adverso no TCTH em pacientes com DF, mesmo em uso prolongado. Não houve efeito adverso mesmo em pacientes que evoluíram com falha do enxerto. É uma opção segura em pacientes com DF e citopenias secundárias no pós-TCTH, como as encontradas por infecção e uso de imunossupressores.
7	Furstenau, D., <i>et al.</i> Pharmacotherapy , v. 42, n.1, p. 1-17, 2022.	Alemtuzumab clearance, lymphocyte count, and T-cell chimerism after hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease	Analisar a farmacocinética e a farmacodinâmica do alemtuzumab em pacientes adultos com DF que foram submetidos ao TCTH e determinar se a depuração droga afeta o transplante.	22 pacientes Média de idade 32 (16 - 50)	Entre 2 e 4 meses após o transplante, foram medidos níveis mais elevados de alemtuzumab 14 dias após o TCTH correlacionou-se com pacientes com melhor enxerto, sugerindo que mais linfodepleção pode ser necessária para reduzir a falha do enxerto nesses regimes de TCTH não mieloablativos com doadores relacionados.

Legenda: HLA: antígeno leucocitário humano, TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas, DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro, haplo-TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas haploidentico, DF: doença falciforme, AIE: anticorpos irregulares eritrocitários, SG: sobrevida global, SLE: sobrevida livre de eventos, G-CSF: estimulador de colônia de granulócitos.
Fonte: Pesquisa direta

Analisando os artigos resumidos no Quadro 1, nota-se que Nickel *et al.* (2019) e De Santis *et al.* (2020) discutem complicações do TCTH na população pediátrica, sabe-se que os resultados do TCTH em pacientes mais jovens tem melhor resultado, já que essa população tem menos sequelas de lesão de órgão alvo da DF e foi demonstrado que pacientes com aloimunização seja por anticorpos HLA ou eritrocitários têm risco de maiores complicações no TCTH, devendo essa ser uma variável avaliada no período pré-TCTH. E Shah, *et al.* (2022) mostraram ser seguro o uso de G-CSF na população pediátrica até a pega e, mesmo em caso de citopenias por imunossupressão ou infecção.

Para solucionar a dificuldade de realização do TCTH na população falciforme em decorrência da idade adulta e/ou da presença de sequelas da DF, Alzahrani, *et al.* (2021) e Furstenau, *et al.* (2022), descrevem condicionamentos de intensidade reduzida, não mieloablativos, baseado em alemtuzumab; anticorpo monoclonal anti-CD52, utilizado para tratamento de doenças autoimunes; e irradiação corporal total ou doses baixas de quimioterápicos, com resultados promissores no quimerismo, porém ainda com taxas elevadas de falha de enxerto, necessitando de estudos adicionais para definir o melhor esquema de condicionamento tendo em conta a linfodepleção do receptor, falha de de enxerto e maior risco de DECH pela presença de células T do doador.

A metanálise conduzida por Aydin, *et al.* (2021), avalia os resultados de haplo-TCTH em pacientes com DF, a realização de TCTH haploidênticos facilita a busca pelo doador, diminuindo o tempo de espera pelo TCTH. Foram 14 estudos analisados com resultados promissores com SG e SLE semelhantes a TCTH aparentados com HLA idêntico. E a metanálise conduzida por Iqbal, *et al.* (2021), analisou 33 artigos corroborando os bons resultados do TCTH na população pediátrica e as limitações do procedimento na população adulta, com maior falha de enxertia.

Há estudos promissores com uso de células estromais mesenquimais, que são células progenitoras multipotentes presentes na medula

Transplante de células tronco... óssea que promovem hematopoiese e tem propriedades imunoreguladoras. Os trabalhos de Stenger, *et al.* (2017), Ribeiro, *et al.* (2019) e Tang, *et al.* (2021) estudaram a funcionalidade das células mesenquimais de pacientes com doença falciforme em modelos murinos ou in vitro e obtiveram resultados animadores, com a possibilidade do uso das células mesenquimais para diminuir a falha de enxerto do halo-TCTH e, inclusive, essa terapia tem potencial para substituir o TCTH no tratamento de pacientes com DF.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o TCTH em pacientes falciformes quando realizado no paciente pediátrico com um doador aparentado HLA idêntico, é uma opção eficaz e segura, proporcionando uma chance de mitigar as complicações debilitantes associadas à doença. Para os pacientes que não apresentem doador aparentado HLA idêntico, o haplo-TCTH deve ser ofertado, com diminuição do tempo de espera pelo TCTH e resultados comparáveis de sobrevida global e sobrevida livre de eventos.

Entretanto, para pacientes adultos e/ou portadores de sequelas incapacitantes há estudos promissores com regime de condicionamento reduzido para oferecer a essa população qualidade de vida e diminuição de complicações pós-TCTH, portanto, para esses pacientes a indicação de TCTH deve ser individualizada, avaliando a experiência da equipe transplantadora nesse procedimento e nas condições clínicas do paciente.

Mais estudos sobre TCTH em pacientes falciformes são importantes para melhorar a oferta desse procedimento com maior segurança e com protocolos definidos.

REFERÊNCIAS

ALZHRANI, M.; DAMIAJ, M.; JEFFRIES, N.; ALAHMARI, B.; SINGH, A.; RONDELLI, D.; *et al.* Non-myeloablative human leukocyte antigen-

matched related donor transplantation in sickle cell disease: outcomes from three independent centres. **British Journal of Haematology**, v.192, n.4, p. 1-17, 2021. Acesso em 30 jan. 2024.

AYDIN, M.; DOVERN, E.; LEEFLANG, M.M.G.; DE LA FUENTE, J.; KASSIM, A.A.; BIEMOND, B.J.; NUR, E. Haploidentical Allogeneic Stem Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Transplantation and Cellular Therapy**, v.27, n.1, p. 1-8, 2021. Acesso em 01 fev. 2024.

BRANDOW, A. M.; LIEM, R. I. Advances in the diagnosis and treatment of sickle cell disease. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 1-13, 2022. Acesso em: 09 fev. 2024

DE SANTIS, G.C.; COSTA, T.C.M.; SANTOS, F.L.S.; SILVA-PINTO, A.C.; STRACIERI, A.B.P.L.; PIERONI, F.; *et al.* Blood transfusion support for sickle cell patients during haematopoietic stem cell transplantation: a single-institution experience. **British Journal of Haematology**, v.190, n.1, p. 289-321, 2020. Acesso em 30 jan. 2024.

DOVERN, E.; NIJLAND, A.J.A.M.; MUILEKON, M.M.; SUIJK, L.M.J.; HOOGEDOON, G.M.; MEKELAKAMP, H.; *et al.* Physical, Mental, and Social Health of Adult Patients with Sickle Cell Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Mixed-Methods Study. **Transplantation and Cellular Therapy**, v.29, n.1, p. 1-9, 2023. Acesso em 01 fev. 2024.

EAPEN, M.; BRAZAUSKA R.; WALTERS M. C.; BERNAUDIN, F.; BO-SUBAIT, K. FITZHUGH, C.D.; *et al.* Effect of Donor Type and Conditioning Regimen Intensity on Allogeneic Transplantation Outcomes in Patients With Sickle Cell Disease: a Retrospective Cohort Study. **Lancet Haematol.**, v. 6, n. 11, p. 1-22, 2019. Acesso em: 29 jan. 2024

ENGEL, E. R.; HOWARD, A. L.; ANKUS, E.J.; RICO, J. F. Advances in Sickle Cell Disease Management. **Advances in Pediatrics**, v. 67, p. 57-71, 2020. Acesso em: 30 jan. 2024.

FURSTENAU, D.; PEER, C.J.; HUGHES, T.E.; UCHIDA, N.; TISDALE, J.; HALL, O.M.; *et al.* Alemtuzumab clearance, lymphocyte count, and T-cell chimerism after hematopoietic stem cell transplant in sickle cell disease. **Pharmacotherapy**, v. 42, n.1, p. 1-17, 2022. Acesso em 30 jan. 2024.

IQBAL, M.; RELJIC, T.; CORBACIOGLU, S.; DE LA FUENTE, J.; GLUCKMAN, E.; KUMAR, A.; YASSINE, F.; *et al.* Systematic Review/Meta-Analysis on Efficacy of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Sickle Cell Disease: An International Effort on Behalf of the Pediatric Diseases Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation and the Sickle Cell Transplantation International Consortium. **Transplantation and Cellular Therapy**, v.27, n.1, p. 12-24, 2021. Acesso em 01 fev. 2024.

KRISHNMURTI, L.; NEUBERG, D.S.; SULLIVAN, K.M.; KAMANI, N.R.; ABRAHAM, A. CAMPIGOTTO, F.; *et al.* Bone Marrow Transplantation for Adolescents and Young Adults with Sickle Cell Disease: Results of a Prospective Multicenter Pilot Study. **American Journal of Hematology**, v.94, n.4, p. 1-19, 2019. Acesso em 30 jan. 2024.

MAHESRI, M.; SCHNEEWEISS, S.; GLOBE, D.; LEVIN, R.; MCKERRACHER, K.; MUTEBI, A.; *et al.* Clinical Outcomes Following Bone Marrow Transplantation in Patients With Sickle Cell Disease: A Cohort Study of US Medicaid Enrollees. **European Journal of Haematology**, v. 106, n. 2, p. 273-280, 2021. Acesso em: 30 jan. 2024.

NICKEL, R.S.; HORAN, J.T.; ABRAHAM, A.; QAYED, M.; HAIGHT, A.; NGWUBE, A.; *et al.* Human leukocyte antigen (HLA) class I antibodies and transfusion support in paediatric HLA-matched haematopoietic cell transplant for sickle cell disease. **British Journal of Haematology**, v.189, n.1, p. 162-170, 2020. Acesso em 30 jan. 2024.

RIBEIRO, T.O.; SILVEIRA, B.M.; MEIRA, M.C.; CARREIRA, A.C.O.; SOGAYAR M.C.; MEYER, R.; FORTUNA, V. Investigating the potential of the secretome of mesenchymal stem cells derived from sickle cell disease patients. **Plos One**, v. 14, n. 10, p. 1-19, 2019. Acesso em 07 de mar. 2014.

SHAH, N.C.; BHOOPATIRAJU, S.; ABRAHAM, A.; ANDERSON, E.; ANDREANSKY, M.; BHATIA, M.; *et al.* Granulocyte Colony-Stimulating Factor Is Safe and Well Tolerated following Allogeneic Transplantation in Patients with Sickle Cell Disease. **Transplantation and Cellular Therapy**, v.28, n.1, p. 1-5, 2022. Acesso em 30 jan.. 2024.

STENGER, E.O.; CHINADDURAI, R., YUAN, S.; GARCIA, M.; ARAFAT, D.; GIBSON, G.; KRISHNAMURTI, L.; GALIPEAU, J. Bone Marrow derived Mesenchymal Stromal cells from sickle cell disease patients display intact functionality. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 23, n. 5, p. 1-21, 2017. Acesso em 07 de mar. 2024.

TANG, A.; STRAT, A.N.; RAHMAN, M.; ZANGH, H.; BAO, W.; LIU, Y.; SHI, D.; *et al.* Murine bone marrow mesenchymal stromal cells have reduced hematopoietic maintenance ability in sickle cell disease. **Blood**, v. 138, n. 24, p. 2570-252, 2021. Acesso em 07 de mar. 2024.