

Tuberculose miliar como reação adversa grave ao uso do adalimumab na doença de Crohn: um relato de caso

Miliary tuberculosis as a severe adverse reaction to the use of adalimumab in Crohn's disease: a case report

João Eugênio Loureiro Lopes¹, Helena Demuner Vallandro¹, Marina Dadalto Scarpatti¹,
Bruna Barcellos Chaia¹, Vitor Lorencini Bellotti¹, Felipe Bertollo Ferreira¹

Resumo

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal (DII) que inicia um processo inflamatório crônico idiopático intestinal, levando a um quadro clínico variável cujo principal sintoma é a diarreia crônica. O diagnóstico é feito a partir da combinação de dados clínicos, laboratoriais e exames endoscópicos. Após confirmado o diagnóstico, o tratamento pode envolver classes medicamentosas como imunobiológicos. Em relação ao uso de imunobiológicos, como o adalimumab, deve-se ter cautela pelo seu efeito imunossupressor, que pode, em indivíduos susceptíveis, ativar focos latentes de infecção, como os de tuberculose (TB). **Objetivo:** Relatar um caso de tuberculose miliar como reação adversa ao uso de adalimumab e conscientizar a comunidade médica quanto aos riscos da administração de terapia imunobiológica. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 31 anos, com diagnóstico de Doença de Crohn em acompanhamento ambulatorial com terapia imunobiológica com adalimumab, é admitido na emergência com quadro agudo de sintomas respiratórios e sistêmicos. Durante a investigação hospitalar, apesar de pesquisa do bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) no escarro ter apresentado três amostras negativas, a tomografia computadorizada (TC) de tórax apresentava padrão sugestivo de tuberculose miliar, além de um lavado broncoalveolar com pesquisa positiva para *Mycobacterium tuberculosis*. Confirmado o diagnóstico de TB miliar, o tratamento foi iniciado com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. **Conclusão:** Levando em consideração a alta mortalidade e os impactos negativos da

tuberculose miliar, é imprescindível que todos os pacientes com DII em uso de imunobiológicos sejam rastreados para infecção latente, através da radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD). Entretanto, mesmo com o rastreio regular e registro de vacinação prévia, a possibilidade de tuberculose miliar ainda não pode ser descartada em quadros clínicos inespecíficos neste perfil de pacientes.

Palavras chave: Adalimumab, Tuberculose, Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos

Abstract

Introduction: Crohn's disease is an inflammatory bowel disease (IBD) that initiates a chronic idiopathic intestinal inflammatory process, leading to a variety of clinical symptoms with chronic diarrhea as the main one. Diagnosis is built from a combination of clinical, laboratory and endoscopic data. The treatment involves immunobiological drugs, such as adalimumab and due to its immunosuppressive effect, it must be administered with caution, because it is able to activate latent foci of infection, such as tuberculosis (TB), in susceptible individuals. **Objective:** To report a miliary tuberculosis case originated as an adverse reaction to the use of adalimumab and to make the medical community aware of the risks of administering immunobiological therapy. **Case report:** A 31-year-old male, diagnosed with Crohn's Disease, undergoing immunobiological treatment with adalimumab, is admitted in the emergency department with acute respiratory and systemic symptoms. During hospitalization, despite the investigation of alcohol-acid resistant bacillus (BAAR) in sputum showing three different samples with negative results, the computerized tomography (CT) of the chest showed a pattern suggestive of miliary tuberculosis, in addition to a bronchoalveolar lavage with a positive test for *Mycobacterium tuberculosis*. After the diagnosis of miliary TB was confirmed, treatment with rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol was started. **Conclusion:** Considering the high mortality and negative impacts of miliary tuberculosis, it is essential that all patients with IBD on immunobiological treatment are screened for latent infection through chest radiography

1. Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES – Brasil
Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES – Brasil

Trabalho realizado: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM). Curso de Medicina. Vitória – ES – Brasil

Endereço para correspondência: João Eugênio Loureiro Lopes. Av. Nossa Sra. da Penha, 2190 - Bela Vista - 29027-502 - Vitória – ES – Brasil. E-mail: joao.eugenio1@hotmail.com

and PPD. However, even with regular screening and registration of previous vaccinations, the possibility of miliary tuberculosis cannot be ruled out in this profile of patients with unspecific clinical conditions.

Keywords: *Adalimumab, Tuberculosis, Drug-related side effects and adverse reactions*

Introdução

As doenças inflamatórias intestinais (DII) correspondem a um processo inflamatório idiopático crônico intestinal, representadas pela doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). O mecanismo de agressão ocorre através da interação entre fatores genéticos, autoimunes, ambientais e infecciosos que desencadeiam o aparecimento de lesões de características variáveis no intestino, que distinguem a DC da RCU⁽¹⁻²⁾.

O quadro clínico varia com os períodos de atividade e remissão da doença, bem como seu padrão de acometimento, manifestando-se classicamente com diarreia crônica, presente em 70% dos casos, que pode estar associada a outros sintomas como dor abdominal e perda de peso, além de manifestações extraintestinais em 20% dos casos⁽³⁻⁴⁾. O diagnóstico baseia-se na combinação desses dados clínicos, associado a dados laboratoriais e endoscópicos, através da colonoscopia e estudo histopatológico capazes de distinguir as doenças inflamatórias intestinais⁽⁵⁻⁶⁾.

O tratamento das doenças inflamatórias intestinais objetiva a remissão destas, através de critérios clínicos, laboratoriais, como provas inflamatórias que incluem proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal, endoscópicos e histopatológicos⁽⁷⁾. Portanto, a remissão é atingida através de terapia medicamentosa, que inclui classes como aminossalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores e imunobiológicos⁽⁸⁾.

Em relação à terapia imunobiológica, a escolha do medicamento deve ser personalizada e de acordo com a apresentação inicial da DII. Outro fator a ser considerado é o perfil de segurança do imunobiológico, a partir da construção da pirâmide de segurança, cujo topo é representado por drogas como vedolizumabe e ustekinumab, seguido dos agentes anti-TNF alfa⁽⁸⁻⁹⁾.

Os agentes anti-TNF alfa atuam a partir do bloqueio do fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), que possui papel importante no processo inflamatório intestinal⁽¹⁰⁾. Além de interferirem na expressão de proteínas inflamatórias, agem também na migração de células, como macrófagos, e na cicatrização da mucosa intestinal. Destacam-se, entre estes agentes imunobiológicos, infliximabe e adalimumabe⁽¹⁰⁾.

O adalimumabe corresponde a uma imunoglobulina monoclonal humana utilizada de maneira subcutânea aos pacientes com indicação, na primeira

dose de 160mg seguida de 80mg nas duas semanas seguintes⁽¹¹⁾. Devido ao efeito de imunomodulação e imunossupressão, um dos riscos, durante sua administração no tratamento das doenças inflamatórias intestinais, é o aparecimento de infecções oportunistas⁽¹²⁾. Dentre estas, destaca-se reativação de focos latentes de tuberculose o que torna imprescindível realizar um rastreamento nestes pacientes, com radiografia de tórax e teste tuberculínico (PPD) antes da terapia imunobiológica⁽¹³⁾.

Dentre as formas de apresentação da tuberculose, no paciente em uso de terapia imunobiológica, inclui-se a tuberculose miliar, uma forma grave desta doença. Esta corresponde a uma disseminação linfematogênica da *Mycobacterium tuberculosis*, cujo diagnóstico pode ser dificultado pelo quadro clínico inespecífico e achados radiográficos que, em alguns casos, não evidenciam padrão clássico de tuberculose miliar, atrasando o início do tratamento, consequentemente aumentam a mortalidade da doença. Portanto, a combinação de fatores como história clínica, na tentativa de identificar fatores de risco, exame físico, exames laboratoriais e exames de imagem, tais qual tomografia computadorizada (TC) de tórax são capazes de driblar as barreiras que dificultam o diagnóstico⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Descrição do caso

Trata-se de estudo de caso aprovado no Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Escola Superior de Ciências na Santa Casa de Misericórdia de Vitória - Espírito Santo/ES. CAAE: 48946921.5.0000.5065 - Número do Parecer: 4.870.287.

Paciente do sexo masculino, 31 anos, técnico de enfermagem, com diagnóstico de Doença de Crohn com acometimento de íleo terminal, sigmoide e reto há 11 anos, sem demais comorbidades. Fez tratamento medicamentoso prévio com combinação da Sulfassalazina e Azatioprina, quando, em 2016, pela dificuldade de controle dos sintomas e efeitos adversos a essas medicações, o esquema foi substituído pelo imunobiológico Adalimumab (uma ampola a cada 14 dias).

Desde então, o paciente mantinha consultas regulares de acompanhamento, com vigilância do calendário vacinal, incluindo vacinação para o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), e exames de rastreio para infecções latentes, como, por exemplo, teste tuberculínico não-reator (0 mm) em dezembro de 2019 e radiografia de tórax de novembro de 2019 também sem alterações. Exames laboratoriais recentes solicitados para acompanhamento da doença não indicavam sinais de alarme.

Em agosto de 2020 iniciou quadro de dispnéia, astenia, mialgia e febre aferida de 39° C há 8 dias,

quando procurou o Pronto-socorro. Ao exame físico apresentava taquidispneia, esforço respiratório e murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios. Demais sistemas sem alterações. Havia um histórico de infecção recente por COVID-19 (RT-PCR positivo em maio de 2020), que se manifestou de forma branda, sem necessidade de internação hospitalar.

Após análise do caso como uma síndrome febril e levando em consideração a imunossupressão do paciente pelo uso crônico de imunobiológico, foi solicitado internação hospitalar para avaliação complementar. A investigação foi iniciada com solicitação de PCR para Covid-19, hemocultura, urocultura, tomografia de tórax (TC), e outros exames laboratoriais, conforme expostos na Tabela 1. Além disso, foi iniciado o tratamento empírico para pneumonia comunitária com ceftriaxona e azitromicina.

Tabela 1

Exames laboratoriais solicitados na admissão hospitalar

Hemoglobina	12.2 g/L
Hematócrito	37.4 %
Leucócitos	3.930/ μ L
Bastonetes	16 %
Plaquetas	131.000/ mm ³
PCR	83mg/dl
Uréia	13 mg/dL
Creatinina	0.6 mg/dL
Sódio	138 mEq/L
Potássio	4.4 mEq/L
Magnésio	1.7 mEq/L
RT- PCR COVID-19	Negativo

Fonte: Dados da pesquisa.

Com a possibilidade descartada de um novo quadro de COVID-19, as principais hipóteses diagnósticas eram as infecções oportunistas. A TC de tórax revelou consolidação com micronódulos centrolobulares em segmento apical do lobo inferior esquerdo, inespecíficos, porém sugestivos de pneumonia infecciosa em atividade. Também evidenciou infiltrado micronodular difuso, alguns raros, tocando a pleura (perilinfáticos) outros, centrolobulares, que junto aos dados clínicos poderiam ser sugestivos de processo infeccioso por tuberculose miliar (Figura 1).

Foram excluídas patologias relacionadas ao quadro de imunossupressão (como citomegalovírus, criptococose, paracoccidioidomicose e histoplasmose), além da pesquisa negativa do BAAR no escarro em três amostras.

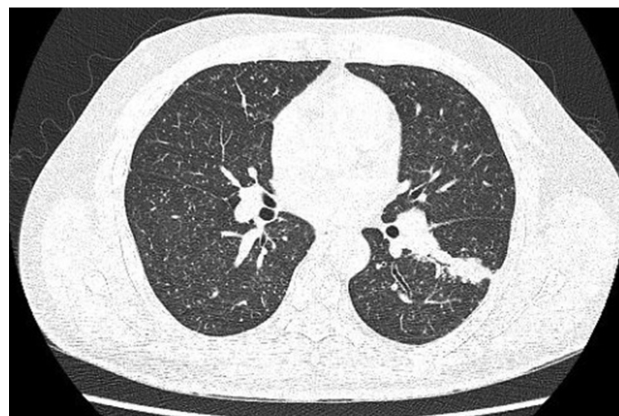


Figura 1 - Tomografia computadorizada de tórax evidenciando infiltrado pulmonar difuso com padrão microreticulonodular.

Durante a internação, dentre várias intercorrências consequentes ao quadro grave do paciente, a principal foi a evolução para insuficiência respiratória aguda hipoxêmica. Após necessidade de intubação orotraqueal, o paciente foi encaminhado à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Durante o recebimento dos cuidados intensivos, foi continuada a investigação de seu quadro de base através da coleta e análise do lavado broncoalveolar, que apresentou RT-PCR positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Portanto, juntamente com os achados clínico-radiológico e laboratorial, foi confirmado o diagnóstico de tuberculose miliar. Os antibióticos foram suspensos e teve início o tratamento com rifampicina, isoniazida, pirazinamida e etambutol. Após dois meses, com o quadro estabilizado, o paciente retornou aos cuidados em enfermaria.

Após longa internação, o paciente recebeu alta hospitalar com orientações, receituário para continuação do esquema RIPE e encaminhamentos para ambulatorios de doença inflamatória intestinal e infectologia. Foi optado pela substituição do adalimumabe pelo ustekinumabe, baseado no maior perfil de segurança para efeitos adversos infecciosos.

Discussão

A DC faz parte do espectro de DII que, quando diagnosticada, deve ter seu tratamento iniciado imediatamente, no intuito de retardar a progressão da doença e prevenir complicações, como estenoses e fístulas ⁽⁵⁾. Das drogas atualmente recomendadas, algumas delas são imunobiológicos, como agentes anti-TNF- α , representados pelo infliximabe e adalimumabe ⁽⁸⁾.

Apesar da grande efetividade terapêutica dos imunobiológicos, os anti-TNF podem causar, dentre seus possíveis efeitos adversos, a reativação de focos latentes de tuberculose, seja ela pulmonar ou extra-

pulmonar, como a forma miliar, sendo a reativação 20 vezes mais comum em paciente em uso de imunobiológicos do que na população geral ⁽¹⁶⁾. Apesar de ser um evento raro, sempre deve ser uma situação a ser suspeita, principalmente em pacientes com um quadro clínico de evolução arrastada e apresentação de sintomas gerais inespecíficos ^(9,15).

A tuberculose miliar é frequentemente diagnosticada de forma tardia pelos seus sinais e sintomas inespecíficos como perda de peso, febre de origem indeterminada (FOI), sudorese noturna, anorexia, visceromegalias e sintomas respiratórios, como dispneia, em 8-100% dos casos, e tosse, em 27-82% dos casos ⁽¹⁴⁾. Alguns sinais mais sugestivos podem ser obtidos através dos exames de imagem, como a radiografia de tórax, que evidencia opacidades reticulomicronodulares difusas, ou através da TC de tórax, que pode revelar nódulos de 1-3mm esparsos pelo parênquima pulmonar, normalmente associados a derrame pleural, linfadenopatia hilar ou mediastinal ⁽¹⁷⁾.

Com esse conjunto de informações obtidas através do exame clínico e métodos complementares, a hipótese de tuberculose miliar deve ser considerada para prosseguir a investigação com exames mais específicos ⁽¹⁴⁾. O escarro, por exemplo, tem a baciloscopia positiva em 41,6% dos casos, seguido da broncoscopia com coleta de lavado broncoalveolar (LBA) que possui um rendimento de 46,8% ⁽¹⁴⁾. Métodos mais invasivos, como biópsia hepática ou a biópsia de nódulo linfático, podem ser úteis quando, mesmo com os exames prévios negativos, se mantém forte suspeita diagnóstica ⁽¹⁴⁾.

O tratamento para a tuberculose miliar, quando não há acometimento de sistema nervoso central e nem osteoarticular, consiste no uso diário, durante 2 meses, do esquema RIPE, comprimidos de doses fixas combinadas de rifampicina (R), isoniazida (I), pirazinamida (P) e etambutol (E). Concluído esse esquema, se mantém um tratamento de manutenção, por mais quatro meses, apenas com o uso da rifampicina e isoniazida ⁽¹⁵⁾.

Levando em consideração a alta mortalidade (25-30%) e os impactos negativos da tuberculose miliar, é imprescindível que todos os pacientes com DII com necessidade de terapia imunobiológica sejam rastreados para infecção latente ⁽³⁾. Esse rastreio é realizado através da radiografia de tórax e do PPD antes de iniciar o tratamento e, idealmente, mantido de forma anual. Além disso, o paciente deve ser orientado sobre a atualização do seu status vacinal, uma vez que, iniciada a terapia imunobiológica, vacinas de microrganismos atenuados, como a vacina BCG, devem ser evitadas ⁽⁹⁾.

Outro fator determinante à evolução do quadro descrito pode ser atribuído à infecção prévia de CO-

VID-19 nos três meses que antecederam sua internação hospitalar pela tuberculose miliar. Estudos recentes observaram que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode levar à uma disfunção imunológica, através da depleção de células T e diminuição na sua funcionalidade, facilitando um estado de imunossupressão e servindo, também, como uma ferramenta facilitadora à reativação de tuberculose ⁽¹⁸⁾.

Como descrito no presente relato de caso, mesmo em pacientes com PPD não reator, radiografia de tórax prévia sem alterações e com cartão vacinal atualizado, a possibilidade de tuberculose miliar ainda não pode ser descartada frente a um quadro clínico inespecífico. Portanto, essa complicação pulmonar oportunista deve ser sempre considerada para que não se perca o diagnóstico, que deve ser feito de forma precoce para estabelecer o tratamento direcionado e efetivo, com possibilidade de recuperação clínica completa e sem sequelas definitivas ⁽¹⁴⁾.

Além disso, a interrupção temporária do tratamento da DII pode ser considerada nos casos graves, pesando o risco-benefício em mantê-la e até que se obtenha a estabilização do quadro da tuberculose miliar. A troca da medicação imunobiológica deve ser discutida para evitar novas reações adversas relacionadas, indicando-se outro imunobiológico de ação diferente daquele implicado na reativação de focos latentes e com base o seu perfil de segurança. Um destes imunobiológicos é o Ustequinumabe, anticorpo monoclonal anti-interleucina 12 e 23, com melhor perfil de segurança e menos comumente associado à reativação de tuberculose ^(9,19).

Conclusão

No manejo de terapia imunobiológica, que inclui fármacos como adalimumabe, seja para a doença de Crohn ou outras afecções que possuem indicação para tal, as infecções oportunistas devem sempre ser consideradas. Dentre elas, a reativação de focos de tuberculose, com potencial de disseminação hematogênica e comprometimento sistêmico (tuberculose miliar), deve ser lembrada para que seu tratamento seja iniciado o mais precocemente possível. Além do mais, a estratégia de prevenção secundária com PPD e radiografia de tórax anuais fazem parte do manejo nesse perfil de pacientes e, ainda que possuam o rastreio negativo para a infecção micobacteriana, seu risco para reativação ainda existe.

Referências

1. Dias AK, Guedes ALV, Leite AZA. Doenças Inflamatórias Intestinais: quadro clínico e diagnóstico. In: Zaterka S, Eisig JN. Tratado de gastroenterologia: da graduação à pós-graduação. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2016. p. 763-72.

2. Arantes JAV, Santos CHM, Delfino BM, Silva BA, Souza RMM, Souza TMM, et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of patients with intestinal inflammatory disease. *J Coloproctol*. [Internet]. 2017 [citado 2021 Mai 10]; 37(4):273-8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jcol/a/ydkjFRqrkdBZDCdWbMxQbHg/?lang=en>
3. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. [Internet]. 2019 [citado 2021 Jun 2]; 35(4):259-64. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000534>
4. Greuter T, Rieder F, Kucharzik T, Peyrin-Biroulet L, Schoepfer AM, Rubin DT, et al. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD. *Gut*. 2021; 70(4):796-802.
5. Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2018 [citado 2021 Jun 23]; 113(4):481-517. Disponível em <https://doi.org/10.1038/ajg.2018.27>
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. [Internet]. 2019 [citado 2021 Jun 2]; 114(3):384-413. Disponível em: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
7. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. Inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. [Internet]. 2016 [citado 2021 Jun 23]; 113(5):72-82. Disponível em: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0072>
8. Abraham BP, Ahmed T, Ali T. Inflammatory bowel disease: pathophysiology and current therapeutic approaches. In: Meerveld BGV. *Gastrointestinal pharmacology. Handbook of experimental pharmacology*. Cham: Springer; 2017. p.115-46. (HEP, volume 239).
9. Click B, Regueiro M. A practical guide to the safety and monitoring of new IBD therapies. *Inflamm Bowel Dis*. [Internet]. 2019 [citado 2021 Jun 6]; 11;25(5):831-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ibd/izy313>
10. Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR. Mechanism of action of anti-tnf therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(8):989-97.
11. Abbass M, Cepek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, et al. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(11):CD012878.
12. Malutta EF, Matos C, Bella CBL, Scolaro B, Souza MCC, May BM. Tuberculose (TB) miliar após o uso de adalimumabe na doença de Crohn (DC): um relato de caso. *ACM Arq Catarin Med*. [Internet]. 2016 [citado 2021 Jun 23]; 45(4):84-90. Disponível em: <http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/140/117>
13. Milenković B, Dudvarski-Ilić A, Janković G, Martinović L, Mijač D. Anti-TNF treatment and miliary tuberculosis in Crohn's disease. *Srp Arh Celok Lek*. 2011; 139(7-8):514-7.
14. Sharma SK, Mohan A. Miliary tuberculosis. *Microbiol Spectr*. [Internet]. 2017 [citado Jun 23 2021]; 5(2). Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0013-2016>
15. Sharma SK, Mohan A, Sharma A. Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res*. 2012; 135(5):703-30.
16. Thomson ABR, Gupta M, Freeman HJ. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(35):4823-54.
17. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, Guy ES, Mortani Barbosa EJ, Shroff GS, et al. Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management. *RadioGraphics*. 2017; 37(1):52-72.
18. Elziny MM, Ghazy A, Elfert KA, Aboukamar M. Case report: development of miliary pulmonary tuberculosis in a patient with peritoneal tuberculosis after covid-19 upper respiratory tract infection. *Am J Trop Med Hyg*. [Internet]. 2021 [citado 2021 Set 6]; 104(5):1792-5. Disponível em <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-1156>
19. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. [Internet]. 2016 [citado 2021 Set 6]; 375(20):1946-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602773>

Trabalho recebido: 10/09/2021

Trabalho aprovado: 29/11/2021

Trabalho publicado: 30/11/2021

Editor Responsável: Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)