

Sarcoma Granulocítico Cutâneo de Apresentação Concomitante ao Diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n4.2703>

Cutaneous Granulocytic Sarcoma Concomitant to the Diagnosis of Acute Promyelocytic Leukemia

Sarcoma Granulocítico Cutâneo de Apresentação Concomitante ao Diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda

Carolina Moreira Feijó¹; Germison Silva Lopes²

RESUMO

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor extramedular raro, composto por células mieloides imaturas. Ocorre em 2% a 14% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). A associação com leucemia promielocítica (LPA) é ainda mais rara, especialmente como manifestação no momento do diagnóstico. O presente estudo expõe o caso de um paciente com SG cutâneo de apresentação concomitante ao diagnóstico de LPA. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 30 anos, encaminhado ao Departamento de Hematologia por febre, odinofagia, intensa adinamia, hiporexia, perda de 5 kg, sudorese noturna, além de dispneia progressiva ao longo de um mês. Realizou exames laboratoriais com evidência de anemia grave, prosseguindo investigação etiológica com mielograma, que evidenciou 84% de blastos, e imunofenotipagem compatível com LPA, *PML-RARA* positivo (90%). Apresentava ainda lesões ulceradas em região genital e coxa direita, cuja biópsia evidenciou proliferação de células redondas suspeita para infiltração por LMA/SG. A imuno-histoquímica confirmou SG. O paciente foi submetido à quimioterapia, com boa resposta ao tratamento e melhora das contagens sanguíneas. As lesões cutâneas evoluíram com cicatrização. Após terceira consolidação, o *PML-RARA* negativou. **Conclusão:** Este relato de caso descreve uma apresentação rara de uma doença hematológica maligna, o SG, também conhecido como cloroma, na pele. Uma estratégia de diagnóstico incluindo imagens, histopatologia, imuno-histoquímica e exames laboratoriais foi necessária para confirmá-lo. O diagnóstico oportuno é essencial para que o tratamento adequado seja instituído logo, beneficiando o paciente em sobrevida e qualidade de vida.

Palavras-chave: sarcoma mieloide; leucemia mieloide aguda; leucemia promielocítica aguda; neoplasias cutâneas.

ABSTRACT

Introduction: Granulocytic sarcoma (GS) is a rare extramedullary tumor, made up by immature myeloid cells. It occurs in 2% to 14% of patients with acute myeloid leukemia (AML). The association with promyelocytic leukemia (APL) is even more rare, especially as manifestation at the time of diagnosis. The present study exposes the case of a patient with cutaneous GS concomitant with a diagnosis of APL. **Case report:** Male patient, 30 years old, referred to the Hematology Department due to fever, odynophagia, intense adynamia, hyporexia, loss of 5 kg, night sweating, in addition to progressive dyspnea over one month. Laboratory exams were run with evidence of severe anemia, proceeding to etiological investigation with myelogram, which showed 84% of blasts, and immunophenotyping compatible with promyelocytic leukemia (APL), *PML-RARA* positive (90%). Also, presented ulcerated lesions in the genital region and right leg, whose biopsy showed proliferation of suspected round cells for infiltration by AML/GS. Immunohistochemistry confirmed GS. The patient underwent chemotherapy, with good response to the treatment and improvement of blood counts. Skin lesions evolved with healing. After the 3rd consolidation, *PML-RARA* was negative. **Conclusion:** This case report describes a rare presentation of a malignant hematological disease, GS, also known as skin chloroma. A diagnostic strategy including images, histopathology, immunohistochemistry and laboratory tests were needed for confirmation. Timely diagnosis is essential, so that appropriate treatment is instituted soon, benefiting the patient regarding survival and quality of life.

Key words: sarcoma, myeloid; leukemia, myeloid, acute; leukemia, promyelocytic, acute; skin neoplasms.

RESUMEN

Introducción: El sarcoma granulocítico (SG) es un tumor extramedular poco frecuente, compuesto por células mieloides inmaduras. Ocorre en 2% a 14% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). La asociación con leucemia promielocítica (LPA) es aún más rara, especialmente como manifestación en el momento del diagnóstico. El presente estudio expone el caso de un paciente con SG cutáneo que presenta un diagnóstico de LPA. **Relato del caso:** Paciente masculino de 30 años, remitido al Servicio de Hematología por fiebre, odinofagia, adinamia intensa, hiporexia, pérdida de 5 kg, sudoración nocturna, además de disnea progresiva a lo largo de un mes. Realizó exámenes de laboratorio con evidencia de anemia severa, continuando investigación etiológica con mielograma, que mostró 84% de blastos, e inmunofenotipificación compatible con LPA, *PML-RARA* positivo (90%). También presentaba lesiones ulceradas en región genital y muslo derecho, en las que la biopsia mostró proliferación de células redondas sospechadas para infiltración por LMA/SG. La inmunohistoquímica confirmó SG. El paciente fue sometido a quimioterapia, con buena respuesta al tratamiento y mejoría de los hemogramas. Las lesiones cutáneas evolucionaron con la curación. Después de la tercera consolidación, el *PML-RARA* fue negativo. **Conclusión:** Este reporte de caso describe una presentación poco común de una enfermedad hematológica maligna, el SG, también conocido como cloroma, en la piel. Se necesitaba una estrategia de diagnóstico que incluyera imágenes, histopatología, inmunohistoquímica y pruebas de laboratorio para confirmarlo. El diagnóstico oportuno es fundamental para que pronto se instaure el tratamiento adecuado, beneficiando al paciente en cuanto a supervivencia y calidad de vida.

Palabras clave: sarcoma mieloide; leucemia mieloide aguda; leucemia promielocítica aguda; neoplasias cutáneas.

^{1,2}Hospital Geral Dr. Cesar Cals de Oliveira (HGCC). Fortaleza (CE), Brasil. E-mails: carolinamfeijo@outlook.com; germison@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6702-5761>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7125-5620>

Endereço para correspondência: Carolina Moreira Feijó. Rua Marcos Macedo, 794, apto. 702 - Aldeota. Fortaleza (CE), Brasil. CEP 60150-190. E-mail: carolinamfeijo@outlook.com



INTRODUÇÃO

Sarcoma granulocítico (SG), sarcoma mielóide ou cloroma são denominações para um tumor extramedular composto por células mielóides imaturas. Acomete mais frequentemente ossos (crânio, seios paranasais, esterno, costelas, vértebras e pele), linfonodos, partes moles e pele. Com menor frequência, compromete o Sistema Nervoso Central (SNC), órbita e trato genitourinário¹.

Ocorre em 2% a 14% dos pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA). Pode preceder ou ocorrer concomitantemente ao diagnóstico de leucemia, como também ocorrer uma manifestação inicial ou de recaída da doença. É encontrado também na leucemia mielóide crônica (LMC) e nas síndromes mielodisplásicas, sendo critério de transformação para leucemia aguda. Como pode acometer qualquer órgão, seu diagnóstico pode ser um desafio e exige alto grau de suspeição. Tem sido associado a algumas alterações morfológicas, como fenótipo mielomonocítico ou monoblástico; genéticas, como translocação cromossômica t(8;21); e laboratoriais, como hiperleucocitose e expressão CD56².

A leucemia promielocítica aguda (LPA) representa um subtipo de LMA que corresponde a 10%-15% dos casos. Caracteriza-se pela presença da translocação cromossômica t(15;17), levando à formação do gene de fusão *PML-RARA*. A proteína codificada por tal gene quimérico promove bloqueio maturativo e proliferação desordenada de promielócitos. A complicação mais temida é a coagulação intravascular disseminada por hiperfibrinólise, podendo causar sangramentos fatais. É tratada com indutores da diferenciação (ácido transretinoico – ATRA; trióxido de arsênio – ATO) associados entre si ou com quimioterapia citorredutora, levando à cura na maioria dos pacientes³.

A associação do SG com LPA é rara, especialmente como manifestação no momento do diagnóstico. Na recidiva, pode estar presente em 3% a 5% dos pacientes. Observou-se um aumento na incidência do SG relacionado à LPA após tratamento com ATRA. Duas hipóteses tentam explicar tal fenômeno: a primeira, pelo efeito da medicação nas moléculas de adesão, levando ao aumento da capacidade infiltrativa das células leucêmicas; a segunda, pela maior sobrevivência dos pacientes com o tratamento. Por estar mais relacionado à recaída, é considerado fator de pior prognóstico⁴⁻⁶.

O objetivo do presente trabalho é relatar o caso de paciente com SG cutâneo de apresentação concomitante ao diagnóstico de LPA. Trata-se de estudo observacional descritivo, tipo relato de caso. A pesquisa foi realizada no Hospital Geral Dr. Cesar Cals de Oliveira (HGCC), instituição hospitalar pública de referência na rede estadual

de saúde no município de Fortaleza – CE. A amostra foi formada por um paciente que esteve internado no Departamento de Hematologia em janeiro de 2020.

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão do prontuário, acesso aos laudos de biópsias e outros exames e aos registros fotográficos das lesões apresentadas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado, concordando com a participação voluntária no estudo. A pesquisa foi conduzida dentro dos padrões éticos e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HGCC, sob número de Parecer 4.527.506 (CAAE: 42724921.4.0000.5041), conforme a Resolução do Conselho Nacional de Saúde n.º 466/2012⁷ e complementares.

RELATO DO CASO

Paciente, 30 anos, sexo masculino, admitido no departamento de Hematologia do HGCC em janeiro de 2020 por febre, odinofagia e secreção purulenta em orofaringe há um mês. Buscou atendimento, fazendo uso de amoxicilina, sem melhora. Evoluiu com febre diária, vespertina e não aferida, associada à dispneia progressiva, tornando-se pior aos pequenos esforços em 20 dias. Ademais, apresentou adinamia, hiporexia, perda de 5 kg em um mês, sudorese noturna e dor em nuca. Assim, procurou novamente atendimento, sendo evidenciada, em exames laboratoriais, anemia grave (hemoglobina 3,0 g/dL). Foi submetido à transfusão de quatro concentrados de hemácias. Foram observadas lesões ulceradas em região genital (corpo peniano e saco escrotal) e coxa direita (Figuras 1 e 2).

Realizou-se mielograma que evidenciou blastos hipergranulares, sugerindo diagnóstico de LPA. A imunofenotipagem corroborou o diagnóstico morfológico, com 84% de blastos, mieloperoxidase (MPO), CD33, CD56 e CD64 positivos fortes, CD13 positivo fraco, além de HLA-DR e CD34 negativos. O cariótipo por banda G identificou a t(15;17); e o FISH (hibridização *in situ* fluorescente) para *PML-RARA*, o rearranjo em 90% das interfases. Nas biópsias das lesões cutâneas, observou-se proliferação de células redondas suspeita para infiltração por LMA/SG. A imuno-histoquímica confirmou: CD117 positivo focal, anti-CD34 positivo focal, anti-MPO positivo, anti-CD3 positivo em linfócitos T, anti-CD20 positivo em linfócitos B e anti-Ki67 positivo (15%-20%).

Iniciou o tratamento com esquema PETHEMA⁸ ainda em janeiro. A terapia de indução foi composta pelo ATRA (45 mg/m²/dia) até remissão completa, além de idarubicina (12 mg/m² nos 2º, 4º, 6º e 8º dias). Evoluiu com boa resposta e melhora das contagens sanguíneas, além de cicatrização das lesões cutâneas após indução

(Figura 3). Após a terceira consolidação, que engloba o novo ciclo de ATRA e idarrubicina, o FISH para *PML-RARA* foi negativo, atingindo remissão molecular. Não houve complicações durante o tratamento.



Figura 1. Lesão ulcerada em corpo peniano



Figura 2. Lesão ulcerada em região lateral da coxa direita



Figura 3. Lesão ulcerada em região lateral da coxa direita, em processo de recuperação

DISCUSSÃO

A associação do SG com LPA é rara e torna-se ainda mais rara como manifestação inicial, sendo mais frequente nas recaídas (3% a 5%)⁹. No caso em estudo, a lesão cutânea surgiu concomitantemente aos sintomas constitucionais, sendo fator desencadeante para procura médica. O SG predomina no sexo masculino (1,2:1,0) e em crianças¹⁰. Yamashita et al.¹¹ revisaram 25 casos de LPA com manifestação extramedular e confirmaram o predomínio no gênero masculino em 19 indivíduos (76%); quanto à idade do diagnóstico, evidenciaram uma média de 33 anos, semelhante ao paciente relatado.

Após o advento da terapia com ATRA, observou-se aumento na incidência do tumor mieloide relacionado à LPA. Por estar mais associado à recaída, é considerado fator de pior prognóstico. No entanto, há estudos sugerindo que a utilização da quimioterapia padrão, seguida de transplante de células-tronco hematopoiéticas, não modifica o curso da doença¹².

O SG pode acometer qualquer órgão, sendo os sítios mais encontrados: ossos, linfonodos, partes moles e pele. Em uma revisão de literatura, foi encontrado predomínio de acometimento ósseo em 11 casos (44%), seguido pelo SNC (28%), trato gastrointestinal (12%), mediastino e sistema genital (8%), pele e língua (4%)¹³. Araújo et al.¹² avaliaram 26 pacientes com LPA e envolvimento extramedular. Em apenas dois casos (7,6%), houve doença extramedular (massa pélvica e mandíbula), ambos com remissão completa após tratamento com ATRA¹⁴.

A lesão cutânea usualmente surge em forma papulonodular firme, com crescimento acelerado, podendo ser única, múltipla ou disseminada. É localmente destrutiva e potencialmente maligna. Uma etapa importante do diagnóstico é a realização de biópsia da lesão. A composição celular varia de uma população de blastos pouco diferenciados até células maduras, incluindo promielócitos e metamielócitos, sendo o SG classificado em três categorias: I - tipo blástico; II - tipo imaturo; e III - tipo diferenciado. Eosinófilos são visualizados principalmente em lesões maduras¹⁵.

A imuno-histoquímica também contribui para o diagnóstico. O marcador mais comumente encontrado é CD68-KPI, além de KI-67/MIBI (50%-95%), MPO, CD117, CD99, CD68/PG-M1, lisozima, CD34, deoxinucleotidil transferase terminal, CD56, CD61, CD30, glicoforina A e CD4. Assim, faz-se o diagnóstico diferencial com linfoma linfoblástico, linfoma de Burkitt e difuso de grandes células B, neoplasia de células blásticas dendríticas, neuroblastoma, rabiomiossarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo e meduloblastoma. Com a citometria de fluxo, é possível distinguir o tumor com

diferenciação mieloide (marcadores CD13, CD33, CD117 e MPO) daquele com diferenciação monoblástica (CD14, CD163 e CD11c)¹⁶.

No paciente em questão, o diagnóstico de LPA se confirmou simultaneamente com o SG cutâneo. Na biópsia, observou-se proliferação de células redondas suspeita para LMA/SG, e a imuno-histoquímica ratificou SG. Dependendo da localização do tumor, é possível complementar a propedêutica com exames de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética).

Em relação ao tratamento do SG, engloba quimioterapia, radioterapia e intervenção cirúrgica se houver compressão tumoral. Quanto ao tratamento quimioterápico, o regime mais utilizado é direcionado à indução de remissão nos casos de leucemia aguda. Na LPA, na década de 1970, observou-se sensibilidade às antraciclina, alcançando remissão completa em mais de 50% dos casos. Em 1985, iniciou-se o uso do ATRA, tratamento revolucionário por modificar a morbimortalidade, atingindo remissão completa em 90%. Apesar do tratamento, 10% dos pacientes evoluem com recaída¹¹.

Yamashita et al.¹¹ resumiram 25 casos de SG como manifestação inicial de LPA. Nove casos não apresentavam doença medular no começo. Em cerca de 80%, não havia anormalidade da coagulação ao diagnóstico, assim como no presente estudo. Três pacientes receberam tratamento de início com ATRA, com os demais evoluindo para acometimento medular após um a 16 meses¹⁰. Dezesesseis foram tratados com ATRA associado ou não à quimioterapia com resposta satisfatória, no entanto, em oito pacientes tratados sem ATRA/ATO, apenas três se encontravam vivos no fim do estudo¹⁷. Assim, uma vez identificada a fusão do gene *PML-RARA*, a orientação é o tratamento baseado no ATRA.

Yamashita et al.¹¹ relataram um caso de lesão cutânea em homem, 34 anos, com envolvimento medular e anormalidades na coagulação ao diagnóstico de LPA. Não recebeu tratamento com ATRA, tendo sobrevida de apenas um mês. Já Collinge et al.⁹ reportaram o caso de uma mulher de 49 anos, com diagnóstico de LPA acompanhado de lesão cutânea abdominal. Recebeu tratamento com ATRA e ATO, evoluindo com remissão completa após 28 dias. No presente artigo, o paciente foi tratado com o esquema PETHEMA⁸. Evoluiu com boa resposta, melhora das contagens sanguíneas e cicatrização das lesões cutâneas. Após a terceira consolidação, atingiu remissão molecular.

Os fatores associados à recidiva extramedular incluem: idade inferior a 45 anos, hiperleucocitose ao diagnóstico, morfologia microgranular, expressão de CD2 e/ou

CD56, presença da isoforma BCR3 do *PML-RARA*, tratamentos em monoterapia e que excluam citarabina⁸. Ademais, vale ressaltar que a evolução com síndrome da diferenciação, ou a síndrome do ATRA, está relacionada com o desenvolvimento de acometimento extramedular, assim como com a recaída.

Quanto à radioterapia, geralmente há boa resposta, porém não previne o comprometimento medular quando o SG surge como apresentação inicial, além de não evitar recaídas. O período de progressão para leucemia aguda é maior quando instituído tratamento sistêmico em comparação à abordagem local isolada (cirurgia ou radioterapia).

CONCLUSÃO

Este relato descreve uma apresentação rara de uma doença hematológica maligna, o SG, na pele. Uma estratégia de diagnóstico incluindo imagens, histopatologia, imuno-histoquímica e exames laboratoriais foi necessária para confirmá-lo. O diagnóstico oportuno é essencial para que o tratamento adequado seja instituído, beneficiando o paciente em sobrevida e qualidade de vida.

CONTRIBUIÇÕES

Ambos os autores contribuíram substancialmente na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

1. Shimizu H, Saitoh T, Hatsumi N, et al. Clinical significance of granulocytic sarcoma in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci*. 2012;103(8):1513-7. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02324>
2. Giralt S, O'Brien S, Weeks E, et al. Leukemia cutis in acute promyelocytic leukemia: report of three cases after treatment with all-trans retinoic acid. *Leuk Lymphoma*. 1994;14(5-6):453-6. doi: <http://doi.org/10.3109/10428199409049703>
3. Silva HF, Benevides VM, Ribeiro RM, et al. Sarcoma granulocítico com apresentação inicial cutânea e ganglionar. *Rev Bras Hematol Hemoter*.

- 2008;30(1):61-9. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842008000100017>
4. Kasinathan G, Sathar J. Extramedullary disease in acute promyelocytic leukaemia: a rare presentation. *SAGE Open Med Case Rep.* 2020;8. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X20926076>
 5. Ko BS, Tang JL, Chen YC, et al. Extramedullary relapse after all-trans retinoic acid treatment in acute promyelocytic leukemia - the occurrence of retinoic acid syndrome is a risk factor. *Leukemia.* 1999;13(9):1406-8. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2401495>
 6. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4023-8. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.20.4023>
 7. Conselho Nacional de Saúde (BR). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. *Diário Oficial da União, Brasília, DF.* 2013 jun 13 [acesso 2022 maio 22]; Seção 1:59. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
 8. PETHEMA Foundation. Treatment of Newly Diagnosed Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (PETHEMA LPA 2005): remission Induction with ATRA + Idarubicin. Risk-adapted Consolidation with ATRA and Anthracycline-based Chemotherapy (Idarubicin/Mitoxantrone) with Addition of Ara-C for High-risk Patients. Maintenance Therapy with ATRA + Low Dose Chemotherapy (Methotrexate + Mercaptopurine. 2006 Dec 6 [last update 2014 Oct 28; cited 2022 May 5]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00408278>
 9. Collinge E, Tigaud I, Balme B, et al. Case report: Purulent transformation of granulocytic sarcoma: an unusual pattern of differentiation in acute promyelocytic leukemia. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(8):e9657. doi: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000009657>
 10. Aguiar TGS, Oliveira IFL, Guimarães CVN, et al. Sarcoma granulocítico multicêntrico como recidiva de leucemia mieloide aguda. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(3):207-10. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000047>
 11. Yamashita T, Nishijima A, Noguchi Y, et al. Acute promyelocytic leukemia presenting as recurrent spinal myeloid sarcomas 3 years before developing leukemia: a case report with review of literature. *Clin Case Rep.* 2019;7(2):316-21. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.1991>
 12. Araújo NS, Dos Santos Júnior CJ, Gomes VMDS, et al. A rare case of relapsed pediatric acute promyelocytic leukemia with skin involvement by myeloid sarcoma. *Am J Case Rep.* 2018;19:438-41. doi: <https://doi.org/10.12659/ajcr.907847>
 13. Magdy M, Karim NA, Eldessouki I, et al. Myeloid sarcoma. *Oncol Res Treat.* 2019;42(4):224-9. doi: <https://doi.org/10.1159/000497210>
 14. Holzwanger EA, Alam Z, Hsu E, et al. A case of granulocytic sarcoma or extramedullary acute myelomonocytic leukemia of the gallbladder. *Am J Case Rep.* 2018;19:1262-6. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.911390>
 15. Wiernik PH, De Bellis R, Muxi P, et al. Extramedullary acute promyelocytic leukemia. *Cancer.* 1996;78(12):2510-4. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19961215\)78:12<2510::AID-CNCR10>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19961215)78:12<2510::AID-CNCR10>3.0.CO;2-Z)
 16. Tomasoni A, Petro K, Marin R, et al. Sarcoma promielocítico en una paciente con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda. *Hematología [Internet].* 2019 [acesso 2019 dez 20];23(1):55-8. Disponível em: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/92>
 17. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(12):2527-41. doi: <https://doi.org/10.1080/10428190600967196>

Recebido em 5/5/2022
Aprovado em 15/7/2022