

ARTIGO DE REVISÃO

PERSPECTIVAS ATUAIS DO TRANSPLANTE INTESTINAL

JÉSSICA VICTOR DE LACERDA **CABRAL**^{1*}; IVELISE REGINA CANITO **BRASIL**².

1 - Graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (UPE). Filiação: Universidade Estadual do Ceará.

2 - Doutorado em Cirurgia e Anatomia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Filiação: Universidade Estadual do Ceará.

Artigo submetido em: XX/XX/2022

Artigo aceito em: XX/XX/2022

Conflitos de interesse: não há.

Autor Correspondente: jessicalacerdamed@hotmail.com.

RESUMO

A síndrome do intestino curto (SIC) ocorre por diminuição da massa funcional do intestino delgado, causando déficit nutricional. Em adultos, as principais causas de síndrome do intestino curto são as ressecções cirúrgicas amplas ou múltiplas. Após ressecção maciça do intestino delgado o tratamento precoce é direcionado para o controle da diarreia, reposição de líquidos e instituição de nutrição parenteral total (NPT). Inúmeras estratégias cirúrgicas já foram desenvolvidas para tratar os pacientes cronicamente dependentes de NPT. Dentre elas, o transplante de intestino é um dos tratamentos promissores, sendo ainda um procedimento desafiador no Brasil.

Palavras-chave: Transplante; Intestino Delgado/Transplante; Insuficiência Intestinal; Nutrição Parenteral Total.

ABSTRACT

Short bowel syndrome (SBS) occurs due to a decrease in the functional mass of the small intestine, causing nutritional deficit. In adults, the main causes of short bowel syndrome are large or multiple surgical resections. After massive small bowel resection, early treatment is aimed at controlling diarrhea, fluid replacement and institution of total parenteral nutrition (TPN). Numerous surgical strategies have already been developed to treat patients who are chronically dependent on TPN. Among them, bowel transplantation is one of the promising treatments, and it is still a challenging procedure in Brazil.

Keywords: Transplantation; Intestine, Small/Transplantation; Intestinal Failure; Parenteral Nutrition Total.

INTRODUÇÃO

A síndrome do intestino curto (SIC) ocorre por diminuição da massa funcional do intestino delgado, sendo definida pela incapacidade da superfície do intestino em manter as condições adequadas de absorção e digestão de nutrientes, tendo como resultado o déficit nutricional ^(1,25) e sendo a evolução clínica de difícil prognóstico. Em adultos, as principais causas de síndrome do intestino curto são as ressecções cirúrgicas amplas ou múltiplas, estando principalmente relacionadas a infarto mesentérico extenso, doença de Crohn, volvo de intestino delgado, lesão traumática dos vasos mesentéricos superiores e enterite actínica ^(2,14).

A desnutrição secundária decorrente de tais situações clínicas é um dos fatores determinantes da má evolução clínica, aumentando da morbidade e mortalidade ⁽³⁾. A gravidade da desnutrição e das complicações metabólicas depende da doença que causou a necessidade da ressecção, além de fatores

como o comprimento do intestino remanescente, local da ressecção da válvula ileocecal e/ou cólon, tempo decorrente da ressecção, presença de doenças sistêmicas, e idade do paciente. Após ressecção maciça do intestino delgado o tratamento precoce é direcionado para o controle da diarreia, reposição de líquidos e instituição de nutrição parenteral total (NPT) ⁽⁴⁾.

O intestino tem notável capacidade de adaptação após extensas, ressecções, porém isto pode ser dificultado se houver mais de 70% de ressecção ou menos de 200 cm de intestino delgado ⁽⁵⁾. Pacientes com menos de 100 cm de intestino delgado, sem o cólon, provavelmente necessitarão de nutrição parenteral complementar. Entretanto, 50 cm de intestino delgado já são suficientes para a nutrição oral adequada se a maioria do cólon não tiver sido ressecado ⁽⁶⁾. A partir de análise radiológica, pode-se determinar o comprimento crítico de intestino remanescente capaz de evitar a dependência da

NPT em adultos, sendo > 35 cm em pacientes com anastomose jejuno ileal, > 60 cm em anastomoses jejuno cólicas e > 115 cm em pacientes com jejunostomia terminal ⁽¹¹⁾. Já em crianças, a presença da síndrome do intestino ultracurto (<10/20cm de intestino), associada à alteração de motilidade residual, perda parcial do cólon e ausência da válvula ileocecal, tem relação com o uso prolongado de NPT em 100% dos casos ^(17,25).

Após ressecções extensas do intestino delgado, a parte preservada vai apresentando mudanças adaptativas, tais como espessamento da parede, dilatação e diminuição da motilidade ⁽⁷⁾, resultando em progressiva melhora da diarreia, da esteatorreia e da má absorção, o que causa aumento no tempo do trânsito intestinal e consequente melhora na absorção dos nutrientes ⁽⁷⁾.

Em pacientes com menos de 50 cm de intestino delgado, a taxa de mortalidade em 5 anos chega a 40%. Já em pacientes com doença colestática devido à NPT, as taxas de sobrevivência caem para 20% ⁽¹²⁻¹³⁾.

Inúmeras estratégias cirúrgicas já foram desenvolvidas para tratar os pacientes cronicamente dependentes de NPT. Dentre elas, o transplante de intestino é um dos tratamentos promissores, embora a literatura seja deficitária nesse sentido pelo restrito número de pacientes candidatos ao procedimento ^(5,8,9,10). Tal procedimento é uma cirurgia de grande porte, que necessita de preparo adequado no pré-operatório dos pacientes e um acompanhamento pós-operatório intensivo e altamente especializado e individualizado para cada paciente.

A Falência Intestinal (FI) era considerada incompatível com a vida na década de 50, porém o advento da NPT no final da década de 60 possibilitou aumento na sobrevida desses pacientes ⁽¹²⁾. Com o uso prolongado da nutrição parenteral e dos cateteres venosos centrais, também vieram complicações severas, como infecção, trombose e doença hepática colestática induzida pela NPT ⁽¹³⁾. *Sudan et al.* ⁽¹⁵⁾ demonstrou sobrevida de 87% em 5 anos nos pacientes em uso da NPT que não apresentam complicações severas devido às novas tecnologias dos cateteres e manuseio por equipes especializadas, tornando os cateteres venosos com maior duração. Estudos sugerem que 19 a 26% dos pacientes que se encontram dependentes da NPT irão desenvolver alguma complicação e terão de ser encaminhados ao transplante de intestino/multivisceral ⁽¹⁵⁾.

Em torno de 50% dos pacientes que realizam NPT domiciliar necessitarão de hospitalização ⁽²⁵⁾. A complicação mais comum é a infecção de cateter venoso e acontece em cerca de 75% dos pacientes. Estima-se que uma a três pessoas por milhão por ano apresentarão FI, sendo que entre 10 e 15% devem ser candidatos ao transplante intestinal e multivisceral ^(12,16,25).

Atualmente, o transplante de intestino configura a única possibilidade de cura para os pacientes com insuficiência intestinal que apresentem complicações severas relacionadas ao uso prolongado da NPT ^(13,18,21,23), incluindo os pacientes com manifestações de cirrose e hipertensão portal ⁽²³⁾, reestabelecendo a capacidade nutricional por via oral nesses pacientes ⁽¹⁴⁾. O intestino pode ser transplantado de forma isolada ou em combinação com outros órgãos intestinais (multivisceral), sendo o procedimento cirúrgico menos realizado em comparação com o transplante de órgãos sólidos, apresentando maior desafio.

Um importante marco para o sucesso na história do transplante de intestino foi o surgimento do tacrolimus, em 1990, resultando na melhora da integração do enxerto e nas taxas de sobrevivência ⁽¹⁸⁾. A imunossupressão baseada no tacrolimus continua sendo a base da imunossupressão pós-transplante ⁽²²⁾. O sirolimus em combinação com o tacrolimus tem sido utilizado para prevenção precoce de episódios de rejeição esfoliativa ⁽¹⁴⁾.

Os resultados positivos estão também relacionados ao desenvolvimento e treinamento especializado de equipes multidisciplinares no tratamento da FI, o acionamento precoce para a lista de transplantes em grandes centros, ao uso de terapia de indução, por meio dos anticorpos antilinfocíticos mono e policlonal, além de métodos mais agressivos na prevenção e tratamento das infecções virais e detecção e no tratamento precoce da rejeição ^(12,18,20), aumentando assim a sobrevida.

Atualmente, o maior desafio no transplante multivisceral é o intestino. Quando há combinação do fígado ao enxerto é conhecida uma grande proteção imunológica conferida a todos os órgãos enxertados, causando impacto na sobrevida do enxerto de maneira significativa ⁽²⁰⁾.

A escolha dos órgãos a serem utilizados e a indicação do transplante variam de acordo com a doença de base, seja pela presença ou não de doença hepática crônica, número de cirurgias prévias abdominais ⁽¹⁴⁾, assim como a função e a qualidade

dos outros órgãos ^(12,13). O elemento comum em todas as variantes é o intestino delgado, podendo ser transplantado em associação com outros órgãos (fígado, estômago, cólon, pâncreas e baço) ⁽²²⁾.

As indicações de transplante intestinal são definidas pela associação médica internacional, sendo as mais comuns a perda de dois ou mais acessos venosos centrais dos seis principais (jugulares, subclávias e femorais), episódios de infecção associados ao cateter (dois ou mais por ano), fungemia, choque ou síndrome da angústia respiratória do adulto, distúrbios hidroeletrólíticos refratários, doença hepática reversível associada à NPT, déficit de crescimento e desenvolvimento em crianças ⁽¹⁹⁾. Indicações de transplante multivisceral em bloco configuram: trombose extensa mesentérico-portal, catástrofes abdominais, tumores benignos ou malignos de baixo grau ^(12,13,15,19,22), dismotilidade grave do trato gastrointestinal, oclusão do tronco celíaco ou extensa polipose do aparelho digestivo ^(20,24). Quanto às contraindicações, seguem as mesmas para órgãos sólidos, a exemplo da doença cardiopulmonar severa, sepse, doença maligna agressiva, danos neurológicos severos e fatores psicossociais, como impossibilidade de autocuidado e pacientes sem suporte social ^(12,27). O HIV mantém-se como contraindicação relativa.

Além das complicações cirúrgicas (hemorragias, fístulas, deiscências e infecções de parede), podem ocorrer rejeição e infecções oportunistas. O maior obstáculo ao transplante intestinal ainda é a rejeição do enxerto ⁽²⁰⁾. Mesmo assim, a sepse figura como a principal causa de mortalidade entre esses pacientes, estando associada ao uso dos imunossupressores ⁽²²⁾, com taxas de 48% de mortes em pacientes com 5 anos de transplante ⁽²⁷⁾. *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Staphylococcus* e *Enterococcus* estão entre os organismos mais comuns de infecção. O patógeno mais comumente isolado foi a *Pseudomonas* em 19% dos casos, seguidos pelo *Enterococcus* e *E. coli*, com 15% e 13% dos casos, respectivamente ⁽²⁷⁾.

Infecções virais e fúngicas são menos comuns em pacientes que são submetidos a terapia antiviral e antifúngica empírica por pelo menos 1 ano pós transplante ⁽²²⁾. O Citomegalovírus Humano (CMV) é responsável por cerca de 15 a 30% das infecções ⁽²⁷⁾, sendo a infecção mais grave que pode ocorrer por causar perda do enxerto e muitas vezes a morte do paciente.

As drogas imunossupressoras podem contribuir para desenvolvimento de insuficiência renal e doença linfoproliferativa ⁽²⁴⁾. A doença do enxerto contra hospedeiro e a necessidade de novas abordagens cirúrgicas também podem levar ao insucesso do transplante de intestino e do multivisceral ⁽¹⁸⁾. Em se tratando de transplante intestinal, a rejeição celular aguda ainda apresenta uma elevada frequência, comparada ao transplante de outros órgãos sólidos abdominais, sendo a complicação mais comum após transplante intestinal ⁽²²⁾ e ocorrendo entre 50 e 75% dos pacientes, mais comumente nos primeiros três meses, tendo impacto direto no resultado do enxerto a longo prazo ^(12,13,18).

A taxa de rejeição aguda no primeiro ano pós-transplante varia de acordo com idade e tipo de transplante. A incidência de rejeição aguda entre os pacientes transplantados entre 2017 e 2018 foi mais alta em pacientes pediátricos que transplantaram apenas intestino (62,5%) e menor em adultos que foram submetidos a transplante fígado-intestino (25,9%) ⁽²⁷⁾. Os números de 2007 a 2017, a doença linfoproliferativa se desenvolveu em 9,1% dos pacientes apenas de intestino e em 7,7% de pacientes fígado-intestino com 5 anos de transplante ⁽²⁷⁾.

Em pacientes com rejeição crônica, indolente, porém progressiva, o dano ao transplante intestinal por leucócitos e anticorpos resulta em crescente fibrose, quebra da integridade da barreira mucosa, translocação bacteriana e sepse ^(22,24). Tais pacientes precisam ser submetidos a remoção do enxerto e retransplante ⁽²⁴⁾, limitando a sua sobrevida.

Comparado ao transplante isolado de intestino delgado, o transplante intestino/fígado ou o multivisceral apresentou melhor tempo de convalescença e início de dieta enteral precoce, mais elevada sobrevida e menor mortalidade ⁽²¹⁾. A sobrevida precoce de pacientes transplantados de intestino vem aumentando paulatinamente desde a década de 90 ⁽²⁷⁾. Em 1998, a sobrevida do enxerto e do paciente no primeiro ano era de 52 e 69%, respectivamente. Já em 2012 aumentou para 75 e 85%, respectivamente ⁽¹²⁾.

Entre 2012 e 2014, a sobrevida após 1 e 5 anos de transplante foi de 75,6% e 45,6% em pacientes transplantados apenas de intestino, respectivamente. Já para os pacientes que foram submetidos a transplante fígado-intestino foi de 72,4% em 1 ano e de 57,5% em 5 anos ⁽²⁷⁾.

A sobrevida pós-transplante intestinal é semelhante na faixa pediátrica e adulta nos primeiros 3 anos, porém piora significativamente na faixa pediátrica em comparação aos adultos quando se trata de pós-operatório após 4 anos ⁽¹⁴⁾.

As maiores questões do transplante intestinal estão na alta taxa de mortalidade dos pacientes em fila de transplante, a falta de doadores e o difícil balanço entre a imunossupressão e as complicações relativas a ela (a exemplo de infecções bacterianas e virais) ⁽²⁷⁾.

O Brasil ainda necessita de melhoria nas políticas de investimento para que haja um maior desenvolvimento de centros para cuidado ao paciente com Insuficiência Intestinal, a fim de que possa ser dado o tratamento adequado para tal patologia.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado levantamento bibliográfico nas bases de dados MEDLINE, PubMed e SciELO. Os termos usados como descritores foram: transplantation, Parenteral Nutrition Total, intestinal failure, intestinal transplant, small bowel transplant, multi-visceral transplant. Foram analisados dados acerca da evolução histórica, centros transplantadores, indicações de transplante intestinal, tipos de enxertos, seleção de pacientes e órgãos, além da captação de órgãos, manejo pós-operatório, complicações e resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Rede de Captação de Transplante de Órgãos (OPTN) listou 214 pacientes até fevereiro de 2021 em lista de espera para transplante intestinal. Foram 20,6% dos candidatos listados com menos de 1 ano de espera, 15,4% entre 1 e dois anos, 28,6% com menos de 2 anos e 35,3% com mais de 5 anos até o fim de 2019. A média de tempo de espera entre os candidatos listados entre 2018 e 2019 foi de 9,7 meses para candidatos de intestino e de 6,2 meses para candidatos fígado-intestino ⁽²⁷⁾. Em 2019, 30,9% dos candidatos de intestino e 52,2% dos candidatos fígado-intestino estavam em risco iminente de morte. Nesse ano, a taxa de mortalidade de paciente em fila de transplante foi de 15,5% para adultos e 3,1% para crianças, sendo a mortalidade mais alta em candidatos fígado-intestino em comparação nos que esperavam apenas intestino (13% versus 2,9% respectivamente) ⁽²⁷⁾.

Foram feitos em 2019 um total de 81 transplantes nos Estados Unidos, sendo 41 apenas de intestino e 40 fígado-intestino. A principal causa de

indicação foi SIC. A taxa de sobrevivência entre 2012-2014 para enxertos com 1 ano foi de 81,1% e de 60,8% com 5 anos em crianças e de 68,9% e 44,7% em adultos, considerando os respectivos tempos pós-transplante ⁽²⁷⁾.

Foram realizados dois casos pioneiros no Brasil, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por Okumura na década de 60 ⁽²⁴⁾. Na época, ainda não existiam imunossupressores. Em 1990 foi realizado o primeiro caso de transplante de intestino com sucesso, e em 2000 foi reconhecido como opção terapêutica para a falência intestinal.

O transplante multivisceral (TMV) é a modalidade mais complexa dos transplantes dos órgãos abdominais, sendo poucos centros capacitados mundialmente ⁽²⁶⁾. O primeiro a ocorrer no Brasil foi em 1 de junho de 2009 na Clínica São Vicente da Gávea - RJ em uma paciente previamente transplantada de fígado por colangite esclerosante com 17 cirurgias abdominais, fístulas enterocutâneas, trombose extensa do sistema portal configurando uma condição de catástrofe abdominal.

O Hospital das Clínicas de São Paulo desde 1995 assiste pacientes com FI. Até o momento foram atendidos 165 pacientes no ambulatório de SIC, muitos deles em NPT domiciliar. O Hospital mantém um ambulatório multidisciplinar que treina, dá suporte e assiste pacientes com FI. Foram realizados, no HCFMUSP, quatro transplantes de intestino e dois multiviscerais ⁽²⁶⁾.

No Hospital Albert Einstein, em São Paulo, nos últimos 7 anos a sobrevida dos enxertos foi de 86% e a dos pacientes de 100%, sendo a variação do seguimento entre 2 meses a 5 anos ⁽²⁶⁾. A taxa de mortalidade em 5 anos de existência do programa do Hospital Sírio Libanês, também na capital paulistana, mostra incríveis 3,7%.

O Hospital Israelita Albert Einstein obteve a primeira sobrevida prolongada (5 anos) após a realização de um TMV. Onze transplantes já foram realizados na instituição, tendo sido o primeiro em 2012.

CONCLUSÃO

O Brasil necessita ainda de uma política pública voltada para o investimento em Tratamento e Reabilitação da Insuficiência Intestinal e para o Transplante Intestinal de Delgado, o que vem acontecendo a passos curtos ainda em nosso país. Dessa maneira, será realizado o acompanhamento ideal

dos pacientes com Insuficiência Intestinal e tratamento efetivo desta patologia.

REFERÊNCIAS

1. Eça R, Barbosa E. Short bowel syndrome: treatment options. *J. Coloproctol.* (Rio J.) Oct-Dec 2016; 36 (4)
2. Neto FAC, Barreto ARF, Muglia VF, Junior JE, Bellucci AD, Marchini JS, Cunha SFC. Avaliação e seguimento de pacientes adultos com síndrome do intestino curto pelo exame contrastado de trânsito intestinal. *Radiol Bras* 44 (3) • Jun 2011
3. Nonino CB, Borges RM, Pasquali LS, Marchini JS. Terapia nutricional oral em pacientes com síndrome do intestino curto. *Rev. Nutr.* 14 (3) • Dez 2001
4. Andorsky DJ, Lund DP, Lillener CW, Jaksic T, DiCanzio J, Richardson DS, Collier SB, Lo C, Duggan C. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr.* 2001; 139(1):27-33.
5. Franzon O, Suzuki H, Sato KM, Picolli MC, Volpato MG. Síndrome do intestino curto: uma nova alternativa de tratamento cirúrgico. *ABCD Arq Bras Cir Dig Técnica* 2010;23(1):51-55
6. Scoplapio JS. Treatment of short-bowel syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001; 4 (6):557-60
7. GOUTTEBEL, M.C., SAINT, A.B., COLETTE, C. Intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome: measurement by calcium absorption. *Digestive Disease and Science, New York, v.34, n.5, p.709-715, 1989*
8. Braun F, Broering D, Faendrich F. Small intestine transplantation today. *Arch Surg.* 2007; 392(3):227-38.
9. Cicalese L, Rastellini C, Sileri P, Abcarian H, Benedetti E. Segmental living related small bowel transplantation in adults. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5(2):168-73
10. Reyes J. Intestinal transplantation for children with short bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg.* 2001; 10(2): 99-104
11. Rocha EEM, Correia MITD, Borges VC, Dias MCG, Rocha RO, Borges A, Campos ACL, Buzzini R. Terapia Nutricional na Síndrome do Intestino Curto - Insuficiência/Falência Intestinal. Projeto Diretrizes. 2011
12. Filho SPM, Guardia BD, Evangelista AS, Matielo CEL, Neves DB, Pandullo FL, Felga GEG, Alves JAS, Curvelo LA, Diaz LGG, Rusi MB, Viveiros MM, Almeida MD, Epstein MG, Pedroso PT, Salvalaggio P, Junior RFM, Rocco RA, Almeida SS, Rezende MB. Transplante intestinal e multivisceral. *Einstein.* 2015;13(1):136-41
13. Vianna RM, Mangus RS, Tector AJ. Current status of small bowel and multivisceral transplantation. *Adv Surg.* 2008;42:129-50. Review
14. Vianna RM, Mangus RS. Present prospects and future perspectives of intestinal and multivisceral transplantation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(3):281-6. Review.
15. Sudan D. The current state of intestine transplantation: indications, techniques, outcomes and challenges. *Am J Transplant.* 2014;14(9):1976-84
16. Abu-Elmagd KM, Costa G, Bond GJ, Soltys K, Sindhi R, Wu T, et al. Five hundred intestinal and multivisceral transplantations at a single center: major advances with new challenges. *Ann Surg.* 2009;250(4):567-81.
17. Bakonyi Neto A, Takegawa B, Ortolan E, Galvão F, Mendonça F, Sbragia L, et al. Demographic of short gut syndrome: increasing demand is not followed by referral of potential candidates for small bowel transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36(2):259-60.
18. Vianna RM, Mangus RS, Fridell JA, Weigman S, Kazimi M, Tector J. Induction Immunosuppression With Thymoglobulin and Rituximab in Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Transplantation* 2008;85: 1290-1293
19. Fonte <https://www.medicare.gov/>. Acessado em 10 de julho de 2022
20. Pécora RA, David AI, Lee AD, Galvão FH, Cruz-Junior RJ, D'Albuquerque LA. Small bowel transplantation. *Arq Bras Cir Dig.* 2013 ;26(3):223-9. Review. English.
21. Lopes MF. Intestinal Transplantation: current status. *Revista de Cirurgia Pediátrica.* 1996; nº 8
22. Mangus RS, Tector AJ, Kubal CA, Fridell JA, Vianna RM. Multivisceral Transplantation: Expanding Indications and Improving Outcomes. *J Gastrointest Surg* (2013) 17:179-187
23. Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, Fridell JA, Beduschi T, Tector JA. Multivisceral Transplantation for Diffuse Portomesenteric Thrombosis. *Annals of Surgery* _ Volume 255, Number 6, June 2012
24. Galvão FHF, Waitzberg DL, Bacchella T, Gama-Rodrigues J, Machado MCC. Transplante de intestino delgado. *Arq Gastroenterol v. 40 - no. 2: 118-125 - abr./jun. 2003*
25. David AI, Alves FL, D'Albuquerque LAC. Análise da Implementação de um Programa de Transplante Intestinal e Multivisceral no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Sistema Único de Saúde, Através de Metodologia PMBOK. *JBT J Bras Transpl.* 2012;15(3):1651-1688
26. Colégio Brasileiro de Cirurgia Digestiva. Disponível em <https://cbcd.org.br/>. 25 de Maio de 2021. Acesso em 11/07/2022.
27. Oya M Andacoglu, MD; Chief Editor: Mary C Mancini. Intestinal Transplantation. Disponível em <https://emedicine.medscape.com/article/1013245-print>. Updated Mar,16, 2021. Accessed 11/07/2022.