

# BRAZILIAN JOURNAL OF IMPLANTOLOGY AND HEALTH SCIENCES

ISSN 2674-8169

# REPERCUSSÕES SISTÊMICAS DE INFECÇÕES BUCAIS

Luiz Fernando Tomazinho<sup>1</sup>, Vanessa Rodrigues Do Nascimento<sup>1</sup> Brunna De Oliveira Pereira<sup>2</sup>, Rafaelly Lorena Cardoso De Sena<sup>2</sup>, Amanda Kobashigava Shinkado<sup>2</sup>, Lanna Laís De Lima<sup>2</sup>, Camili Regensburger Pereira<sup>2</sup>

# REVISÃO DE LITERATURA

### Resumo

A correlação entre as reações inflamatórias periapicais e a saúde orgânica ainda é um assunto polêmico no meio médico e odontológico. Diversos estudos têm aventado a possibilidade de as reações inflamatórias na região periapical ocasionar em alterações cardiovasculares, doenças respiratórias, diabetes, osteoporose, uveíte, abscesso intracraniano, bacteriospermia e subfertilidade, fascite necrosante, mediastinite e endocardite bacteriana pela disseminação por difusão, planos anatômicos, bactérias via corrente sanguínea, moléculas advindas de microrganismos e mediadores da resposta imune ou inflamatória. Entretanto, uma vez que esses estudos se baseiam em relatos de casos, pesquisas futuras se fazem necessárias para estabelecer os reais mecanismos de disseminação e em que intensidade os microrganismos presentes no biofilme apical, a resposta imuno inflamatória periapical e as interações antígeno anticorpo são capazes de levar a reações sistêmicas.

Palavras-Chave: Repercussões Sistêmicas, Infecções, Endodontia.



Tomazinho et. al.

### SYSTEMIC REPERCUSSIONS OF ORAL INFECTIONS

### **Abstract**

The correlation between periapical inflammatory reactions and organic health is still a controversial subject in medical and dental circles. Several studies have raised the possibility that inflammatory reactions in the periapical region cause cardiovascular changes, respiratory diseases, diabetes, osteoporosis, uveitis, intracranial abscess, bacteriospermia and subfertility, necrotizing fasciitis, mediastinitis and bacterial endocarditis due to dissemination by diffusion, anatomical planes, bacteria via the bloodstream, molecules originating from microorganisms and mediators of the immune or inflammatory response. However, since these studies are based on case reports, future research is necessary to establish the real dissemination mechanisms and to what extent the microorganisms present in the apical biofilm, the periapical immunoinflammatory response and antigen-antibody interactions are capable of lead to systemic reactions.

Keywords: Systemic Repercussions, Infections, Endodontics.

**Dados dos autores:** 1. Professor (a) do curso de Odontologia da Universidade Paranaense- Unipar - 2. Acadêmico(a) do Curso de Odontologia Universidade Paranaense- Unipar

Dados da publicação: Artigo recebido em 13 de Junho e publicado em 03 de Agosto de 2024.

**DOI:** https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-306-320

Autor correspondente: Luiz Fernando Tomazinho

Tomazinho et. al.



### Introdução

Desde o surgimento da medicina, se estuda a importância da monitorização de infecções locais, principalmente porque de uma simples infecção podem surgir diversas outras doenças como uma artrite ou um reumatismo. Esses estudos visavam buscar uma maneira efetiva de controlar os microrganismos responsáveis por essas infecções locais.

Na área odontológica, não foi diferente, por esse motivo, no início do século XIX, Miller (1891) ressaltou em seus estudos que havia uma relação entre infecções orais e manifestações sistêmicas. A partir daí, vários outros pesquisadores começaram a buscar explicações científicas sobre o assunto. Com isso, Hunter (1900) criou a teoria da infecção focal.

O tratamento das infecções odontogênicas inclui diagnóstico e manejo do fator causal e, geralmente, prescrição de antibióticos apropriados. É imperativo que a fonte de infecção seja abordada imediatamente. Entretanto, colocar um paciente em uso de antibióticos e reprogramar para obter a fonte e tratar posteriormente não é uma boa prática, pois na maioria das vezes a infecção piora. Além disso, o estado médico do paciente deve ser otimizado. Esta abordagem é determinante, pois muitos pacientes com infecções odontogênicas apresentam diminuição da ingestão oral devido à dor e dificuldade em mastigar ou engolir, (FLYNN et al., 2006).

A decisão de colocar o paciente em uso de antibióticos depende da localização e gravidade da infecção e das condições médicas do paciente. Uma infecção leve do espaço vestibular pode não exigir antibióticos após a remoção do dente agressor. No entanto, infecções mais graves requerem antibióticos apropriados. O médico deve estar ciente dos microrganismos causadores mais prováveis e prescrever o espectro mais restrito de antibióticos que cobrirá todos os possíveis agressores (KURIYAMA et al., 2000).

Segundo Wilson et al. (2021), as recomendações das diretrizes da American Heart Association em relação à escolha de antibióticos e procedimentos odontológicos para os quais a profilaxia é indicada também podem ser aplicados em crianças que têm qualquer condição que os coloque em risco de consequências graves de problemas

Tomazinho et. al.

Sints

sistêmicos (por exemplo, câncer, terapia contra o câncer, outras causas de comprometimento imunológico.

Infecções graves devem ser identificadas e encaminhadas a um especialista em tempo hábil. Os sinais e os sintomas de uma infecção grave são febre (temperatura > 38°C), estridor, odinofagia, progressão rápida e envolvimento de múltiplos espaços e espaços anatômicos secundários. A presença de qualquer um desses justifica o encaminhamento a um cirurgião bucomaxilofacial ou atendimento médico de urgência (HUPP et al., 2008).

A chegada de microrganismos provenientes da cavidade oral até a corrente sanguínea, também conhecido como bacteremia, é uma consequência bem conhecida de procedimentos dentários invasivos, estando relacionada à duração, extensão e agressividade da intervenção bem como ao número de microrganismos presentes na região em que o procedimento é realizado (ALMEIDA et al., 2004).

Este artigo de revisão busca reunir e analisar estudos sobre os impactos das infecções bucais na cavidade oral e no sistema, destacando a importância de estratégias preventivas e tratamentos eficazes. Ao fornecer uma visão ampla do assunto, esperamos ajudar a entender melhor as complexas interações entre a saúde bucal e a saúde geral do sistema, além de identificar áreas que precisam de mais pesquisa.

### Revisão de Literatura

A literatura, com relação à presença de infecções periapicais e manifestações sistêmicas é extremamente escassa, existindo apenas relatos de casos com relação à possível disseminação de infecções bucais. Alguns estudos têm sido realizados com o objetivo de estabelecer uma relação entre a presença de lesões periapicais e alterações sistêmicas, porém esta relação ainda não está bem estabelecida, uma vez que outras variáveis da saúde bucal podem exercer influência na saúde geral da população em estudo (MATTILA et al., 1993).

Na boca, existem milhões de bactérias de milhares de espécies diferentes. Estas são encontradas tanto em pacientes saudáveis como em pacientes com algum tipo de

Tomazinho et. al.



doença ou infecção. Como a boca está ligada diretamente com o organismo, as patologias que acometem a cavidade oral podem repercutir sistemicamente. Se bactérias da boca caírem na corrente sanguínea (bacteremia), elas podem se alojar no coração, pulmões, cérebro, articulações ou podem induzir partos prematuros.

A disseminação dos microrganismos e seus produtos pode ocorrer pela penetração direta em tecidos mais profundos, através dos planos fasciais, ossos, vasos sanguíneos, linfáticos, nervos ou pela superfície de glândulas salivares. A disseminação das reações inflamatórias bucais pode se dar pela difusão de microrganismos bucais ou a partir da produção de mediadores pelo hospedeiro que podem iniciar ou manter eventos inflamatórios em tecidos distantes (MÁRTON IJ 2004).

Rams e Slots (1992), propuseram quatro mecanismos de disseminação da infecção bucal: 1) a disseminação como resultado da bacteremia transitória, como na Endocardite Infecciosa, quando as bactérias se disseminam por via sanguínea e infectam o endocárdio; 2) a circulação de toxinas no sangue; 3) circulação de complexos antígeno -anticorpos; (4) disseminação da infecção bucal através dos planos anatômicos.

### 1.A difusão de microrganismos bucais via corrente sanguínea

Esse mecanismo de disseminação é conhecido por bacteremia, cuja é uma consequência muito conhecida de procedimentos dentários invasivos, que está sendo relacionada à duração, extensão e a agressividade da intervenção. O número de microrganismos na região onde o procedimento é realizado também tem sido relacionado (ALMEIDA et al., 2004). Debelian e Olsen (1998) analisaram que em 31% a 54% dos pacientes submetidos a tratamento endodôntico houve presença de bacteremia no sangue e esses apresentavam características genotípicas e fenotípicas idênticas aos microrganismos presentes no canal radicular.

A endocardite bacteriana é um exemplo desse tipo de infecção focal, sendo uma doença infecciosa onde bactérias patogênicas se instalam no endocárdio, assim causando lesões nas valvas cardíacas (ALMEIDA et al., 2004). Dajani et al (1998) ressalta que em casos de pacientes com história prévia de endocardite, pacientes com válvulas cardíacas protéticas, malformações cardíacas congênitas e adquiridas, se faz

Tomazinho et. al.

RJIHES

extremamente necessário o tratamento com antibioticoterapia preventiva antes de inicial o tratamento.

No biofilme periapical são encontradas bactérias de espécies Gram-Negativas, onde se inclui a Porphyromonas gingivalis, que podem chegar a atingir a circulação e infectar os tecidos cardiovasculares. Essas mesmas possuem uma superfície chamada PAAP (Proteina Associada a Agregação Plaquetária), onde ela pode levar a formação de trombos, infarto do miocárdio, isquemia, derrame cerebral e aterosclerose por estar envolvida na indução de agregação plaquetária (SLAVKIN 1999).

### 2. Circulação de toxinas no sangue

Neste caso, há moléculas como o LPS, que é uma endotoxina liberada da parede celular de bactérias Gram-Negativas, um potente componente envolvido em reações inflamatórias sistêmicas. O LPS está presente no biofilme dentário e no canal radicular, podendo penetrar na gengiva e na região periapical em elevada quantidade, assim sendo capaz de induzir produção de citocinas e ativar neutrófilos e monócitos/macrófagos. A febre pode ser induzida pelo LPS da reação inflamatória crônica, pois o mesmo age como pirógeno, ocasionando a elevação na temperatura corporal.

### 3. Circulação de complexos Antígeno-Anticorpos

Lesões inflamatórias bucais ocasionadas por microrganismos são relacionadas à produção e liberação de mediadores que amplificam as consequências das interações celulares, assim podendo causar reações inflamatórias em tecidos mais distantes. As citocinas que são produzidas na região periapical em resposta a presença dos microrganismos levam a convocar os neutrófilos, macrófagos e linfócitos T que atuam na defesa do organismo. Como aborda Márton e Kiss (2000) e referenciado por Silva et al. (2010) Citocinas são produzidas localmente como um a resposta a agressão que o organismo sofre pelos microrganismos, entretanto elas podem ser carregadas para áreas mais distantes do corpo, produzindo assim uma resposta que consiste em febre,

Tomazinho et. al.



aumento na taxa de sedimentos de eritrócitos que nos indicam a presença de doenças inflamatórias e aumento na quantidade de proteínas que são produzidas pelos hepatócitos, essas proteínas que ajudam na defesa contra infecções bacterianas,

### 4. Disseminação da infecção bucal através dos planos anatômicos

Papa (2000) cita que infecções severas da região bucofacial se desenvolvem por consequência de infecções odontogênicas, as quais se disseminam através de planos atômicos buscando vias que oferecem uma menor resistência. Geralmente essas infecções seguirão caminhos anatômicos através dos espaços e planos aponeuróticos. Essas infecções podem aumentar e causar comprometimento ao cérebro, seios cavernosos e órbitas, por conta da disseminação direta que é feita através do plexo pterigoideo e do plexo venoso na fossa pterigomaxilar. Entretanto, também podem descer e atingir o mediastino por disseminação contígua através dos espaços parafaríngeo, retrofaríngeo e o retrovisceral.

Dessa forma, a infecção de origem bucal pode atingir a região da cabeça e pescoço, sistema cardiovascular, sistema respiratório, sistema gastrointestinal e levar à ocorrência de parto prematuro de bebês com baixo peso. Alguns estudos recentes têm indicado existir associação entre doenças bucais, principalmente doenças periodontais e o aumento na incidência de diversas alterações sistêmicas, como a aterosclerose e doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, diabetes e osteoporose (SCANNAPIECO et al., 2003).

Araujo et al (2007) ressalta que o estado de saúde do paciente pode facilitar ou dificultar o processo de instalação da infecção, e um paciente comprometido sistemicamente é um precipitador do processo infeccioso. Paciente com diabetes mellitus, HIV, desnutrição, alcoolismo, hepatite, obesidade entre outros, são favoráveis para o risco de evolução de uma infecção. Mas pacientes sem algum comprometimento também podem acabar desenvolvendo uma infecção (NETO 2015)

A endocardite é uma doença infecciosa na qual os microrganismos se multiplicam no endocárdio e causam danos às válvulas cardíacas. Qualquer

Tomazinho et. al.



procedimento odontológico que cause lesão tecidual pode causar a bacteremia transitória para o endocárdio. Seus sintomas mais comuns seriam: febre, calafrios, sopro no coração, dores musculares e nas articulações, palidez, fadiga, entre outros. É rara, porém quando não tratada é fatal.

Os procedimentos odontológicos hoje são a principal causa de bacteremias. Portanto, Andrade et al. (2013) cita que pacientes com próteses valvares cardíacas, histórico de endocardite, valvopatia adquirida em pacientes transplantados cardíaco, portadores de certas cardiopatias congênitas cianogênicas devem receber terapia profilática antes de qualquer procedimento que possa causar sangramento. É importante destacar que a profilaxia antibiótica é uma forma de prevenção da bacteremia transitória, onde a mesma deve ser realizada no pré-operatória para evitar a migração de microrganismos pela corrente circulatória do paciente. Além do mais, quaisquer procedimentos que envolvam manipulação de tecido gengival ou região periapical e até mesmo perfuração de mucosa deve haver profilaxia antibiótica.

Se ocorrer bacteremias, além de pacientes cardíacos serem apresentados como pacientes com maiores riscos, também precisamos nos atentar a pacientes com doenças imunossupressoras, eles também apresentam grandes riscos de comprometimento

A artrite reumatoide, por exemplo, é uma doença autoimune que pode ter como fator modificador a periodontite. Ela atinge vários órgãos e sistemas do corpo, destruindo tecido conjuntivo de articulações e ossos. Os principais sintomas são rigidez matinal nas mãos, cansaço, fadiga, mal estar, uveíte, pneumonite, neuropatias e problemas nas glândulas salivares e lacrimais.

#### Discussão

No mais, Andrade et al. (2013) alega que na administração da profilaxia antibiótica para pacientes adultos e não alérgicos às penicilinas, podemos indicar 2g de amoxicilina em dose única, uma hora antes do procedimento e, no caso de crianças não alérgicas a penicilina, pode-se indicar 50mg/kg de amoxicilina em dose única, também uma hora antes do procedimento. Entretanto, caso o paciente tenha histórico de alergia às penicilinas, deve ser administrado no caso de adultos, 600mg de clindamicina, uma

Tomazinho et. al.



hora antes do procedimento, em dose única, e no caso de crianças podendo ser administrado azitromicina ou claritromicina com dosagem de 15mg/kg em dose única e uma hora antes do procedimento.

Há muitos anos acreditava-se que as doenças bucais poderiam influenciar doenças sistêmicas. A doença periodontal junto com as infecções endodônticas, são as infecções que estão mais associadas a patologias sistêmicas como diabetes, doenças cardiovasculares, infecções respiratórias, cerebrais, artrites reumatoides e partos prematuros. Apesar da escassez de estudos que comprovem a relação entre as complicações bucais às sistêmicas, houve um aumento de 25% de chances de doenças arteriais coronárias em pacientes com periodontite.

O simples fato da gengiva estar inflamada, já é um fator de risco, visto que a inflamação provoca o aumento da permeabilidade dos tecidos fazendo com que aumente a probabilidade de bactérias caírem na corrente sanguínea. Uluibau et al. (2005) realizou uma observação em pacientes onde apenas 16% mantinham um tratamento regular prévio ao quadro de infecção com o dentista, além do relato onde entre 15 pacientes, haveriam 6 que não tinham conhecimento da necessidade de uma busca por profissionais da área odontológica mediante aos sintomas.

Sette-Dias et al. (2016) realizou um trabalho que traçou o perfil de pacientes internados com infecção odontogênica em hospital público de Belo Horizonte, Brasil, e foi encontrado que o intervalo de tempo entre o início da infecção e a internação variou de um a quinze dias, com média de 4,8 dias. No mesmo estudo, alguns indivíduos admitiram ter relação negativa com a saúde bucal devido à fobia e medo. Comparando tais dados, é explícito a negligência dos pacientes quanto ao cuidado oral frente a não regularidade nos centros odontológicos e ao longo período de espera em procurar atendimento mesmo em sinais de dor. Ainda, no pior cenário, grande porcentagem dos pacientes internados desconheciam o papel do dentista na atuação integral de sua saúde.

Por isso, uma boa higiene oral, visitas regulares ao dentista associados com boa saúde são fatores importantes que reduzem a probabilidade de possíveis bacteremias.

Tomazinho et. al.

2004-00

Com isso, as doenças periodontais têm sido associadas em estudos a caso de

acidentes vasculares cerebrais. Mostrando que pacientes que possuem periodontite,

possuem maior risco de ter um AVC. Analisando a presença de bactérias no cérebro,

foram encontradas bactérias bucais.

Cabe ao Cirurgião-Dentista se atentar aos procedimentos realizados em

consultório, sempre seguindo normas de biossegurança. Além de alertar os pacientes

sobre a importância da saúde bucal e as consequências de infecções orais, além de

orientar as formas de cuidados com a higiene bucal, mantendo o bem-estar e saúde

geral.

Sendo também de suma importância que, em caso de uma infecção

odontológica, o cirurgião-dentista seja capaz de diagnosticar ainda em estágio inicial,

para se evitar possíveis complicações e repercussões sistêmicas, por meio de um exame

clínico preciso e do uso de exames complementares de imagem e laboratoriais.

(FONSECA 2020)

Camargos (2016) afirma que a infecção odontogênica é um problema que pode

atingir indivíduos de variadas faixas etárias - independente do sexo, classe econômica

ou nível de instrução, e pacientes de baixa renda parecem sofrer mais com problemas

dentários e infecção odontogênica.

Relatos presentes na literatura confirmam que, desde os primeiros estudos

sobre microbiota oral, a forte relação entre infecções orais e manifestações sistêmicas.

A teoria da infecção focal, de certa forma, nunca deixou de existir, apenas tomou novos

conceitos em virtude da evolução das técnicas de cultivo e isolamento. Ao contrário do

que essa teoria propunha hoje, a Odontologia preventiva e tratamentos assépticos,

incluindo o tratamento endodôntico, devem ser realizados para descartar a

probabilidade de que uma manifestação sistêmica ocorra em virtude de uma infecção

oral.

Conclusão

Tomazinho et. al.



O conhecimento sobre a patofisiologia das infecções focais é ainda limitado. Os resultados de poucos estudos disponíveis somente sugerem que os microrganismos e as citocinas produzidas por componentes celulares da lesão periapical podem estar envolvidos na patogenia de inflamações a distância, afetando, assim, a saúde geral do indivíduo. Por isso, o Cirurgião-Dentista deve ser capacitado para realizar o tratamento de forma adequada das infecções dos canais radiculares, a fim de evitar a bacteremia e complicações sistêmicas cujas infecções possam ocasionar ao paciente.

### Referências

Almeida AS, Pereira AAC, Hanemann JAC. Endocardite infecciosa: revisão da literatura e elevância para a prática odontológica. Revista Mineira de Odontologia. 2004; 1: 20-7.

ANDRADE, E. D.; GROPPO, F. C.; VOLPATO, M. C.; et al. Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica em Odontologia. Série ABENO-Odontologia Essencial. Editora: Artes Médicas, 2013.

ARAÚJO, A.; GABRIELLI, M.F.R.; MEDEIROS, P. J. Aspectos atuais da cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. São Paulo: Ed. Santos, 2007. 322 p.

CAMARGOS, FELIPE DA MATA et al. Infecções odontogênicas graves e seu perfil epidemiológico. Revista de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilo-facial, v. 16, n. 2, pág. 25-30, 2016.

DAJANI AS, TAUBERT K A, WILSON W, BOLGER AF, BAYER A, FERRIERI P, GEWITZ MH, SHULMAN ST, NOURI S, NEWBURGER JW, HUTTO C, PALLASC TJ, GAGE TW, LEVISON ME, PETER G, ZUCCARO G Jr. Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Hear t A ssociation. Journal of the American Dental Association. 1998; 128: 1142-51.

Tomazinho et. al.



DEBELIAN GJ, OLSEN I, TRONSTAD L. Anaerobic bacteremia and fungemia in patients undergoing endodontic therapy: an overview. Annals of Periodontology. 1998; 3: 281-7

DIAS, AUGUSTO CESAR SETTE. Epidemiologia e perfil microbiológico das infecções odontogênicas de pacientes internados em um hospital público de Belo Horizonte. 2010.

FLYNN TR, SHANTI RM, LEVI MH, ADAMO AK, KRAUT RA, TRIEGER N. Severe odontogenic infections, part 1: prospective report. J Oral Maxillofac Surg. 2006;64(7):1093-103.

FONSECA, ELG DA et al. Infecções odontogênicas, etiologia da terapia ao tratamento: uma revisão da literatura. Revista Brasileira de Desenvolvimento, v. 6, n. 7, pág. 44396-44407, 2020.

HUNTER W. Sepse oral como causa de doença. Br. Med. J. 1900; 2:215-216.

HUPP JR, ELLIS E III, TUCKER MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery. 5th ed. St-Louis: Mosby; 2008.

KURIYAMA T, KARASAWA T, NAKAGAWA K, SAIKI Y, YAMAMOTO E, NAKAMURA S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;90(5):600-8.

MÁRTON IJ. How does the periapical inflammatory processcompromise general health? Endodontic Topics. 2004; 8: 3-14.

MÁRTON IJ, KISS C. Protective and destructive immune reactions in apical periodontitis. Oral Microbiology and Immunology. 2000; 15: 139-50.

MATTILA K, VALLE MS, NIEMINEN MS, VALTONEN VV, HIETANIEMI KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. Atherosclerosis. 1993; 103: 205-11.

MILLER, WILLOUGHBY. The human mouth is a focus of infection. Dent Cosmos.1891; v.33. p.689-695.

Tomazinho et. al.

Rints

NETO, MARCELO SIMIÃO. Infecções odontogênicas complexas: revisão de literatura. Monografia (Especialização) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte 2015.

PAPA ED. Diseminación de la infección odontogénica: revisión de la lit eratura. Acta Odontológica Venezolana. 2000; 38: 1-13

RAMS TE, SLOTS J. Systemic manifestations of oral infections. St. Louis: Mosby Year Book; 1992.

SCANNAPIECO FA. An update on periodontal medicine: associations between periodontal disease and atherosclerosis, lung disease and adverse pregnancy out come. Real Clinics. 2003; 14: 303-16.

SILVA, FRANCISCO WANDERLEY GARCIA DE PAULA E; QUEIROZ, ALEXANDRA MUSSOLINO DE; DÍAZ-SERRANO, KRANVA VICTÓRIA; SILVA, LÉA ASSED BEZERRA DA; ITO, IZABEL YOKO. Reação inflamatória periapical: repercussões sistêmicas? *Revista Brasileira de Odontologia*, São Paulo, v. 9, n. 4, p. 299-302, 2010.

SLAVKIN HC. Does the mouth put the heart at risk? Journal of the American Dental Association. 1999; 130: 109-13

ULUIBAU IC, JAUANAY T, GOSS AN. Severe odontogenic infections. Aust Dent J. 2005 Dec;50(4 Suppl 2):S74-81.

WILSON, WR. GEWITZ, M. Lockhart, P.B. et al, Prevention of Viridans group Streptococal Infective Endocarditis. A Scientific Statement of American Heart Association Circulation. 2021. 143 e 963



Tomazinho et. al.