

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LESÕES ORAIS POTENCIALMENTE MALIGNAS EM EQUIPES DE SAÚDE DA FAMÍLIA

EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF POTENTIALLY MALIGNANT ORAL LESIONS IN FAMILY HEALTH TEAMS

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LESIONES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNAS EN EQUIPOS DE SALUD DE LA FAMILIA

✉ *Roberta Nayara Freire Rocha*¹, ✉ *José Laurentino Ferreira Filho*², ✉ *Larisse Bezerra Silva*³ e ✉ *Lívia Rodrigues Pereira Gildo*⁴

RESUMO

Avaliar o perfil epidemiológico das lesões bucais com potencial de malignidade dos usuários acompanhados em duas equipes de saúde da família no município de Quixadá. Estudo epidemiológico descritivo, transversal e exploratório, de natureza quantitativa. A coleta de dados ocorreu por meio de consultas de rotina individual semiestruturada com perguntas pertinentes à pesquisa e feitos os tratamentos estatísticos no Microsoft Excel 2016. Dos 80 participantes do estudo, 4 possuíam histórico familiar de câncer de boca, 14 eram tabagistas e/ou etilistas e 14 tinham exposição excessiva ao sol, tendo 2 pacientes com lesões detectadas. Foi possível conhecer o perfil epidemiológico dos usuários, incluindo os seus hábitos e fatores socioeconômicos. Conclui-se que há necessidade do desenvolvimento de políticas de saúde que promovam o incentivo ao autocuidado, promoção da saúde que leve autonomia aos usuários para o conhecimento e detecção de lesões potencialmente malignas.

Descritores: *Perfil de Saúde; Neoplasias Bucais; Atenção Primária à Saúde; Saúde Bucal.*

ABSTRACT

To evaluate the epidemiological profile of oral lesions with the potential to be malignant in users monitored by two family health teams in the municipality of Quixadá. Descriptive cross-sectional and exploratory epidemiological study of a quantitative nature. Data collection took place through semi-structured individual routine consultations with questions relevant to the research and statistical treatments were performed in Microsoft Excel 2016. Of the 80 participants in the study, 4 had a family history of oral cancer, 14 were smokers and/or alcoholic and 14 had excessive exposure to the sun, with 2 patients with lesions detected. It was possible to know the epidemiological profile of users, including their habits and socioeconomic factors. It is concluded that there is a need to develop health policies that encourage self-care, health promotion that takes users' autonomy for knowledge and detection of potentially malignant lesions.

Descriptors: *Health Profile; Oral Neoplasms; Primary Health Care; Oral Health.*

RESUMEN

Evaluar el perfil epidemiológico de las lesiones bucales con potencial maligno en usuarios atendidos por dos equipos de salud de la familia del municipio de Quixadá. Estudio epidemiológico descriptivo transversal y exploratorio de carácter cuantitativo. La recolección de datos se realizó a través de consultas de rutina individuales semiestructuradas con preguntas pertinentes a la investigación y los tratamientos estadísticos se realizaron en Microsoft Excel 2016. De los 80 participantes del estudio, 4 tenían antecedentes familiares de cáncer oral, 14 eran fumadores y / o alcohólicos y 14 tenían exposición solar excesiva, con 2 pacientes con lesiones detectadas. Fue posible conocer el perfil epidemiológico de los usuarios, incluyendo sus hábitos y factores socioeconómicos. Se concluye que existe la necesidad de desarrollar políticas de salud que fomenten el autocuidado, promoción de la salud que tome la autonomía de los usuarios para el conocimiento y detección de lesiones potencialmente malignas.

Descritores: *Perfil de Salud; Neoplasias Orales; Primeros Auxilios; Salud Bucal.*

¹ Escola de Saúde Pública do Ceará. Quixadá, CE - Brasil. 

² Universidade Estácio de Sá. Fortaleza, CE - Brasil. 

³ Escola de Saúde Pública do Ceará. Quixadá, CE - Brasil. 

⁴ Escola de Saúde Pública do Ceará. Quixadá, CE - Brasil. 

INTRODUÇÃO

O estudo das lesões bucais com potencial de malignidade é indispensável para a área de atuação dos cirurgiões-dentistas. No entanto, para um conhecimento mais aprofundado sobre estas lesões, é necessária a realização de constantes levantamentos epidemiológicos em saúde bucal, visando monitorar as principais mudanças nos padrões de desenvolvimento dessas neoplasias e buscando compreender as diferenças comportamentais ao longo do tempo^{1,2}.

Em um novo cenário, a odontologia, no Brasil, caminha para uma abordagem mais preventiva, deixando de lado o caráter meramente curativo, em que já existia a patologia instalada. Contudo, assim como nos outros estados, o Ceará está em um processo de avançada implementação de políticas públicas de promoção e prevenção de saúde bucal. Essas políticas são indispensáveis para a população, para controlar e reduzir os casos de câncer de boca através do diagnóstico precoce de lesões que tenham potencial de evoluir para um prognóstico mais sombrio³.

As principais desordens potencialmente malignas (DPM) da cavidade bucal são representadas pelas seguintes neoplasias: queilite actínica, eritroplasia, leucoplasia, líquen plano, entre outras, sendo essas as entidades mais prevalentes. Essas lesões que acometem a cavidade bucal e estruturas adjacentes são geralmente assintomáticas e podem ser detectadas facilmente através de exames odontológicos de rotina, estabelecendo a confirmação por meio de exames de biópsia e análise histopatológica, e dentre os principais fatores de riscos elencados, encontra-se o tabagismo e o etilismo⁴.

A prática de ações durante o rastreamento de lesões malignas ou com seu devido potencial para malignidade é descrita corriqueiramente na literatura, por se tratar de um método efetivo para o diagnóstico inicial da doença, porém, esses estudos de rastreamento, propriamente dito, não são frequentes. Resultados mostram que estas neoplasias apresentam uma maior prevalência no sexo masculino, depois da sexta década de vida, associada ao consumo de cigarro ou álcool, ou ambos, e também podem estar associados à exposição crônica ao sol quando referente a lesões em lábio inferior^{5,6}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) aponta que a maioria dos casos de câncer de boca diagnosticados no início e tratados de forma correta tem grandes chances de cura clínica. Entretanto, a literatura ainda aponta que existe um constante aumento de novos casos e indica que, atualmente, essa lesão corresponde a um problema de saúde pública, tornando-se uma das principais causas de morte em todo o mundo, apresentando uma estimativa de aproximadamente 20 milhões de novos casos seguindo até 2025⁷.

Diante de um cenário global, impactos emergidos durante a pandemia por COVID-19 desencadearam maiores problemas relacionados à saúde bucal, por dificuldade de acesso às unidades de saúde no período de quarentena. Portanto, há uma necessidade urgente de uma melhor atuação da equipe de saúde da família para conduzir a população no diagnóstico precoce, alertando os indivíduos quanto aos fatores predisponentes, hábitos e riscos, fazendo-se necessário uma maior capacitação técnica no manejo das DPM, não apenas dos cirurgiões-dentistas, mas também dos demais profissionais que compõem a estratégia de saúde da família. O desenvolvimento dessas ações preventivas pode influenciar diretamente na redução de novos casos, diminuindo as estatísticas de câncer de boca e levando a tratamentos menos invasivos ou mutiladores^{8,9}.

A presença de alterações bucais que podem evoluir para o câncer de boca são frequentes na população. Logo, existe uma grande relevância nos estudos epidemiológicos regionalizados, pois se trata de uma estratégia preventiva de rastreamento, que também é capaz de mostrar as evidências e os indicadores de determinada população, possibilitando orientar um número maior de pessoas e incluir métodos de prevenção baseado na educação em saúde.

O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil epidemiológico das lesões bucais com potencial de malignidade dos usuários acompanhados em duas equipes de saúde da família no município de Quixadá.

MÉTODOS

O delineamento deste trabalho constitui-se de um estudo epidemiológico descritivo, transversal e exploratório, de natureza quantitativa. A pesquisa foi realizada em uma Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) que contém duas equipes de saúde da família, localizada na Rua Epitácio Pessoa, situada no município de Quixadá-CE, no período de março a setembro de 2022.

Foram incluídos os usuários da Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) do Centro, que assinaram e concordaram com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), com idade igual ou superior a 18 anos, que compareceram à instituição no período da coleta dos dados. Foram excluídos os participantes que não consentiram em participar do estudo, tanto na fase do exame físico quanto no preenchimento do questionário.

A coleta de dados ocorreu por meio de consultas de rotina individual semiestruturada com perguntas pertinentes à pesquisa, que foram divididas em duas etapas: anamnese detalhada com características sociodemográficas, histórico ocupacional, história social e estilo de vida, e o exame físico intra e extra oral. Além disso, os participantes receberam apresentação de cartazes sobre a prevenção do câncer de boca, bem como folhetos com explicações detalhadas sobre o uso de protetores solares e autoexame, também com alertas de outros fatores de risco relacionados.

Os dados coletados foram inseridos, armazenados e tabulados em um banco de dados no programa de análise descritiva Microsoft Excel 2016, e os resultados expressos em percentuais e valores absolutos por meio de tabela de frequência, para uma posterior análise estatística.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Saúde Pública do Ceará – ESP/CE com protocolo de número 5.284.569, atendendo aos termos da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

RESULTADOS

De acordo com a metodologia empregada, o estudo contava com uma amostra estimada de 100 participantes. No entanto, devido a problemas técnicos associados às cadeiras odontológicas da instituição UAPS Centro I e II, houve suspensão de atendimentos dentro do prazo estipulado para coleta dos dados, conseqüentemente houve diminuição no fluxo de usuários no serviço. A amostra disponível dentro do prazo para a coleta contou com participação de 80 pacientes, os quais foram usados para o delineamento deste estudo.

Dentro da amostra houve uma maior frequência de participantes mulheres, correspondendo a 60,00% (n=48), e 40,00% (n=32) participantes homens. As idades dos participantes foram divididas por faixa etária: até 19 anos, 3,75% (n=3); 20 – 39 anos, 33,75% (n=27); 40 – 59 anos, 42,50% (n=34); e acima de 60 anos, 20,00% (n=16).

Quando questionados sobre o histórico familiar de câncer, em específico o câncer de boca, 5,00% (n=4) relataram haver a ocorrência dessa neoplasia em seu grupo familiar.

No que diz respeito aos hábitos sociodemográficos referentes ao uso de tabaco, 13,75% (n=11) relataram o uso contínuo. Esta porcentagem não inclui participantes categorizados como ex-fumantes, 2,50% (n=2), que relataram fazer uso constante de álcool, e 1,25% (n=1) alegaram associação de álcool e tabaco.

Quando questionados sobre condições de trabalho que promoviam exposição excessiva ao sol, 17,50% (n=14) dos participantes relataram pertencer a esta rotina, e em sua grande maioria sem utilizar nenhum método de proteção solar. Ainda dentro desse subgrupo de participantes, foram detectadas duas lesões dignas de nota, uma em lábio inferior, apresentando edema, eritema e ligeira ulceração e descamação, falta de delimitação entre o vermelhão e a pele e atrofia labial, com diagnóstico sugestivo de Queilite Actínia. Logo, o paciente recebeu orientações para a necessidade de realizar biópsia para a possibilidade de fechar o diagnóstico e teve consulta reagendada. Contudo, não houve retorno do mesmo à unidade e não foi possível conseguir contato.

A segunda lesão detectada foi em região de ângulo da boca, também apresentando sinais de eritema e erupção cutânea, com bordas ulceradas e eritroleucoplásicas. O paciente também recebeu orientações para realização de biopsia. O resultado deu negativo para queilite actínia, ou qualquer outra lesão potencialmente maligna.

Tabela 1 – Dados do Estudo: Distribuição de pacientes de acordo com sexo, idade, histórico familiar de câncer de boca, tabagistas, etilistas, uso de álcool e tabaco, exposição solar, lesões detectadas.

	Frequência(n=80)	Porcentagem(100%)
Sexo		
Masculino	32	40,00%
Feminino	48	60,00%
Idade		
Até 19	3	3,75%
20 - 39	27	33,75%
40 - 59	34	42,50%
Acima de 60	16	20,00%
Histórico familiar de câncer de boca		
Tabagista	11	13,75%
Etilista	2	2,50%
Álcool e tabaco	1	1,25%
Exposição excessiva ao sol	14	17,50%
Algum sinal ou lesão detectada	2	2,50%

Fonte: Autor, 2022.

DISCUSSÃO

Já é consenso na literatura que o câncer de boca pode se desenvolver em diversas áreas da mucosa através de lesões orais previamente existentes. Logo, frente à grande diversidade de vários diagnósticos, prevalece a importância de se adquirir um conhecimento mais específico e aprofundado em estomatologia, com o objetivo de traçar um melhor diagnóstico diferencial e, conseqüentemente, com esse conhecimento é possível promover e implementar políticas de prevenção atualizadas¹⁰. Assim, torna-se importante detectar precocemente lesões iniciais a nível de atenção primária, conhecendo os fatores etiológicos mais associados de uma determinada população.

No presente trabalho, já era estimada uma maior frequência de participantes do sexo feminino, visto que este grupo apresenta uma maior preocupação em relação à saúde de modo geral, e conseqüentemente são usuários bem mais assíduos no cotidiano das UBS. Segundo Emerick¹¹ e Soares¹², ao traçarem o perfil epidemiológico de pacientes com câncer de boca, concluíram que o perfil predominante para esta neoplasia é o sexo masculino, com predominância de cor branca por volta da sexta década de vida.

Em contrapartida, a literatura também aponta um aumento da incidência do câncer oral em mulheres jovens, estando a maioria dos padrões epidemiológicos relacionados a fatores genéticos¹³.

Contudo, dessa forma, tornou-se importante explorar na anamnese os fatores relacionados ao sexo e idade, pois evidenciou-se uma disparidade relacionada ao autocuidado dos usuários acompanhados, necessitando essa temática ser trabalhada com promoção de saúde para toda a população, porém com ênfase no público-alvo.

A prática de uso crônico de tabaco incluso nos hábitos de vida teve um percentual significativo quando comparado à amostra total dos usuários em estudo. A literatura aponta que este hábito está proporcionalmente relacionado à potencialidade para o desenvolvimento do câncer de boca, dependendo da forma de uso, seja

cigarro industrializado ou do tipo mascado, o que pode nesses casos dobrar as chances para desenvolver uma neoplasia quando comparado a um indivíduo que nunca fez uso. O cigarro tradicional, em sua composição, apresenta 50 tipos de substâncias categorizadas como cancerígenas, proporcionando diretamente um aumento de até 20 vezes mais chances para o aparecimento do câncer oral¹⁴.

Ao contrário do tabaco, a prática isolada do etilismo possui pouca influência para predisposição no desenvolvimento de uma DPM. No entanto, o seu uso crônico potencializa o CCE (Carcinoma de Células Escamosas)¹⁵.

Apenas 1,25% da amostra apontou álcool e tabaco como rotina. Emerick¹¹ e Amorim¹⁴ corroboram que a associação do consumo frequente de álcool e tabaco é a principal estatística do câncer da cavidade oral. As lesões mais prevalentes são a leucoplasia e o CCE, sendo a região da língua o local mais acometido.

Segundo Leite¹⁶, no Brasil, foi constatado que houve uma redução no hábito de fumar, porém, anualmente, o número de novos casos de lesões bucais não acompanhou essa redução. O uso simultâneo desses hábitos atua de forma sinérgica no indivíduo, além de influenciar no fator reparador das células do Ácido Desoxirribonucleico (DNA)¹².

No estudo foi possível observar que uma porcentagem significativa de participantes relatou exposição excessiva ao sol, em sua grande maioria relacionada à rotina de trabalho. Dentre as ocupações mais citadas estão os trabalhadores rurais, corroborando os resultados encontrados por Teixeira⁵, no qual os trabalhadores rurais apresentaram diversas características clínicas de desenvolvimento de queilite actínica.

Das desordens potencialmente malignas que acometem o lábio inferior, a queilite actínica está associada à exposição crônica aos raios solares, tendo uma grande predileção por homens, sendo considerada, portanto, uma condição ocupacional, pois afeta principalmente trabalhadores rurais, pescadores, indivíduos que trabalham diariamente expostos ao sol. As lesões em lábio, em sua grande maioria, apresentam um alto grau para displasia epitelial, sendo importante a realização de biópsia para avaliação histológica, sempre quando há suspeita para queilite actínica^{17,18}. É extremamente relevante o desenvolvimento de políticas públicas que envolvam a promoção de saúde em torno do tema prevenção do câncer de boca, para redução de novos casos³.

CONCLUSÃO

Foi observado, com o aprofundamento na literatura, que existe uma prevalência frequente de desordens potencialmente malignas e os fatores associados ao seu desenvolvimento incluem: gênero, tabagismo, alcoolismo, trabalhadores rurais.

No estudo, foi possível conhecer o perfil epidemiológico dos usuários acompanhados na Unidade de Atenção Primária à Saúde (UAPS) Centro, incluindo os seus hábitos e fatores socioeconômicos, mesmo havendo resistência com relação à participação no estudo, devido à carência de informações acerca do assunto. Observou-se que há necessidade do desenvolvimento de políticas de saúde que promovam o incentivo ao autocuidado, promoção de saúde que leve autonomia aos usuários para o conhecimento e detecção de lesões potencialmente malignas.

Novos estudos epidemiológicos devem ser realizados nas demais unidades de saúde do município de Quixadá, promovendo estratégias que estimulem a implementação de exames clínicos preservativos, visando a detecção precoce do câncer de boca.

REFERÊNCIAS

1. Lepper TW. Métodos de rastreamento na prevenção de câncer bucal [Dissertação de Mestrado] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2018 [citado 2022-04- 2]. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/206247>.
2. Rodrigues KS, Figueiredo VS, Filho GN, Sobral AP, Barroso KM, Nascimento GJ, et al. Desordens orais potencialmente malignas: um estudo de prevalência. Rev Cirurg Trauma Buco-Maxilo-Facial [Internet]. 2018 [citado

- 2022-04-15];18(2):6-15. Disponível em: <https://www.revistacirurgiabmf.com/2018/02/Artigos/02ArtOriginalDesordensoraispotencialmente malignas.pdf>.
3. David PI, Silva VE, Cariri TF. Epidemiologia das lesões de boca nos centros de especialidade odontológica (CEO) do Ceará: Revisão Literária. *Rev INTERFACES: Saúde, Humanas e Tecnologia* [Internet]. 2016 Abr 22 [citado 2022-03-22];3(9):60-64. Disponível em: <https://interfaces.unileao.edu.br/index.php/revista-interfaces/article/view/236>.
 4. Coelho HJ, Macedo JC, Silami MA. Uma análise retrospectiva de lesões malignas e desordens potencialmente malignas em sete anos. *Rev Naval de Odontologia* [Internet]. 2019 [citado 2022-03-28];46(1):5-13. Disponível em: <http://portaldeperiodicos.marinha.mil.br/index.php/odontoclinica/article/view/50/66>.
 5. Teixeira AC, Santos FF, Jesus RS, Paluch LR, Nagahama MC. Presença de queilite actínica em trabalhadores da zona rural de Governador Mangabeira atendidos nas unidades básicas de saúde. *Revista Textura* [Internet]. 2020 Fev 16 [citado 2022-04-16];13(22):176-89. Disponível em: <https://textura.emnuvens.com.br/textura/article/view/413>.
 6. Cavalcante AB, Abrantes JG, Sousa JN, Barroso KM. Estudo de prevalência de lesões orais: malignas ou com potencial de malignização, como estratégia de prevenção do câncer oral: revisão de literatura. *Rev Saúde Ciência* [Internet]. 2016 [citado 2022-03-25];5(2):111-27. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/221>
 7. Torre F, Alfaro C. Terapia de laser de baja potencia en mucositis oral. *Rev Estomatológica Herediana* [Internet]. 2016 [citado 2022-04-18];26(1):47-55. Disponível em: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1019-43552016000100007.
 8. Furtado LS, Sales JL, Fontes NM, Batista MI, Carvalho AA, Paulino MR. Câncer bucal, desordens potencialmente malignas e prevenção: uma revisão integrativa. *REFACS: Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social* [Internet]. 2019 [citado 2022-03-29];7(4):479-90. DOI: <https://doi.org/10.18554/refacs.v7i4.3590>. Disponível em: <https://seer.uftm.edu.br/revistaelectronica/index.php/refacs/article/view/3590>.
 9. Gildo LR, Rocha RN, Silva LB. A influência da dieta na saúde bucal no contexto da pandemia de COVID-19. *Cadernos ESP* [Internet]. 2022 [citado 2022-03-21];16(4):130-4. DOI: <https://doi.org/10.54620/cadesp.v16i4.878>. Disponível em: <https://cadernos.esp.ce.gov.br/index.php/cadernos/article/view/878>.
 10. Silva TC, Gonnelli FA, Rocha LA, Palma LF. Estudo epidemiológico de biópsias realizadas em uma clínica odontológica universitária no período entre 2011 e 2018. *Rev Odonto Araçatuba* [Internet]. 2019 [citado 2022-04-15];40(1):52-5. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-995188>.
 11. Emerick C, Magalhães TG, Barki MC, Crescencio LR, Tucci R, Barros EM, et al. Perfil sociodemográfico e clinicopatológico de 80 casos de carcinoma de células escamosas de boca. *Jornal Bras Patologia e Medicina Laboratorial* [Internet]. 2020 Jan 14 [citado 2022-03-29];56(1):1-6. Disponível em: <https://jbpm.org.br/article/1885/>.
 12. Soares EC, Neto BC, Santos LP. Estudo epidemiológico do câncer de boca no Brasil. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo* [Internet]. 2019 [citado 2022-04-18];64(3):192-8. DOI: <https://doi.org/10.26432/1809-3019.2019.64.3.192>. Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/567>.
 13. Pinheiro CA, Carvalho PA. Câncer de boca em mulheres jovens: estudo dos fatores de risco. *Braz Journal of Development* [Internet]. 2020 [citado 2022-04-2];6(9):65174-81. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/16157>.
 14. Amorim MM. Análise do perfil e fatores relacionados à sobrevida de adultos jovens e idosos portadores de câncer oral [Dissertação de Mestrado]. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana; 2018.
 15. Silva PG, Soares IL, Mendes FH, Campêlod CS, Cunha MP, Mota MR, et al. Histórico de Consumo de Álcool como Fator Preditivo de Sobrevida em Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas de Boca e Orofaringe: Follow-up de 15 Anos. *Rev Bras de Cancerologia* [Internet]. 2020 Mar 16 [citado 2022-04-15];66(1) Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/573>.
 16. Leite RB, Marinho AC, Costa BL, Laranjeira MB, Araújo KD, Cavalcanti AF. A influência da associação de tabaco e álcool no câncer bucal: revisão de literatura. *Jornal Bras Patologia Med Laboratorial* [Internet]. 2021 Jan 15 [citado 2022-04-2];57:1-5. Available from: <https://www.jbpm.org.br/article/3216/>.
 17. Queiroz LR. Queilite actínica em trabalhadores da construção civil do município de Feira de Santana, Bahia [Dissertação de Mestrado]. Feira de Santana: Universidade Estadual de Feira de Santana; 2016.
 18. Mello FW, Melo G, Modolo F, Rivero ER. Actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma: Literature review and new data from Brazil. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2019 [citado 2022-04-3];11(1):62-69. DOI: 10.4317/jced.55133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343992/>.