CRISTIANE DIAS MARICATTO

TOXINA BOTULÍNICA: DEFINIÇÃO, INDICAÇÕES E INTERCORRÊNCIAS

UBERLÂNDIA MG

2023

CRISTIANE DIAS MARICATTO

TOXINA BOTULÍNICA: DEFINIÇÃO, INDICAÇÕES E INTERCORRÊNCIAS

Monografia apresentada a Faculdade Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Harmonização Orofacial.

Orientadora: Profa. Dra. Francielle Alves Mendes

UBERLÂNDIA MG

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Maricatto, Cristiane Dias

Toxina botulínica: definição, indicações e intercorrências/ Cristiane Dias Maricatto, 2023

19 folhas.

Uberlândia, Minas Gerais, 2023.

Orientadora: Francielle Alves Mendes

Palavras-chave:

1- Estética Facial; 2- Harmonização Orofacial; 3- Rejuvenescimento; 4- Toxina Botulínica. .

REGULAMENTO GERAL DE MONOGRAFIA DA

PÓS-GRADUAÇÃO DA FACSETE

TERMO DE APROVAÇÃO

A aluna, Cristiane Dias Maricatto, matriculada no Curso de Especialização em Harmonização Orofacial, apresentou e defendeu a presente Monografia, tendo sido considerada ( ).

UBERLÂNDIA, ___/___/___.

_____

- Prof.

_____

- Prof.

_____

- Prof.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pelo dom da minha vida!

À minha família, em especial aos meus filhos, Lucas e Vitor, por serem a motivação da minha caminhada. Ao meu esposo, José Adalberto Maricatto, pelo apoio, amor e dedicação.

RESUMO

Com o envelhecimento da população, alterações na estética facial também apresentam crescimento, visto que se trata de um processo natural e inevitável do organismo. Desta forma, a busca por procedimentos estéticos vem aumentando nos últimos anos, com objetivo de obter um rosto mais jovial. Uma das principais técnicas adotadas é a aplicação da toxina botulínica. Consiste em um procedimento minimamente invasivo, com resultados altamente satisfatórios. O objetivo do presente trabalho foi de realizar uma revisão de literatura sobre a definição, indicações e intercorrências da aplicação da toxina botulínica na especialidade de harmonização orofacial. É um composto derivado da fermentação de uma bactéria gram-positiva e anaeróbica denominada *Clostridium botulinum*, e apresenta-se dividida em sete sorotipos, sendo o tipo A aquela utilizada pelos profissionais da harmonização. O principal local que recebe esse tratamento é o terço superior da face, na correção de rugas dinâmicas. Embora um procedimento seguro e de simples manuseio, apresenta algumas contraindicações e possíveis complicações. Cabe ao profissional ter conhecimento e ser capaz de intervir, quando necessário. A maior parte das intercorrências ocorrem devido à má administração ou falha técnica pelo profissional. Concluiu-se que a toxina botulínica é eficaz em tratamentos estéticos faciais, sendo um dos principais procedimentos realizados, e é de extrema importância que o profissional reconheça suas contraindicações, técnica e cuidados pós-operatórios, além de intervir em casos de intercorrências.

Palavras-chave: Estética Facial; Harmonização Orofacial; Rejuvenescimento; Toxina Botulínica.

ABSTRACT

With the aging of the population, changes in facial aesthetics also show growth, since it is a natural and inevitable process of the organism. In this way, the search for aesthetic procedures has been increasing in recent years, with the aim of obtaining a more youthful face. One of the main techniques adopted is the application of botulinum toxin. It consists of a minimally invasive procedure, with highly satisfactory results. The objective of the present work was to carry out a literature review on the definition, indications and intercurrences of the application of botulinum toxin in the specialty of orofacial harmonization. It is a compound derived from the fermentation of a gram-positive and anaerobic bacterium called Clostridium botulinum, and is divided into seven serotypes, type A being the one used by harmonization professionals. The main site that receives this treatment is the upper third of the face, in the correction of dynamic wrinkles. Although a safe and simple procedure, it has some contraindications and possible complications. It is up to the professional to have knowledge and be able to intervene when necessary. Most intercurrences occur due to mismanagement or technical failure by the professional. It was concluded that botulinum toxin is effective in facial aesthetic treatments, being one of the main procedures performed, and it is extremely important that the professional recognizes its contraindications, technique and postoperative care, in addition to intervening in cases of intercurrences.

Keywords: Facial Aesthetics; Orofacial Harmonization; Rejuvenation; Botulinum Toxin.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 9

2 REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA 11

3 CONCLUSÃO 17

4 REFERÊNCIAS 18

1 INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento gera inúmeras modificações funcionais no organismo, dentre elas, engloba-se alterações estéticas na pele como rugas, perda da elasticidade e tônus da pele (BRITO; BARBOSA, 2020).

Cada vez mais, homens e mulheres vêm buscando a transformação da imagem pessoal a fim de obter estética e autoestima (COSTA et al., 2021). Um dos procedimentos mais procurados é a aplicação de toxina botulínica tipo A, técnica minimamente invasiva que atua no rejuvenescimento e harmonização facial, com resultados altamente satisfatórios, de início rápido e longa duração (GOUVEIA; SOBRINHO, 2021).

A toxina botulínica advém da fermentação de uma bactéria gram-positiva e anaeróbica denominada *Clostridium botulinum*, cuja descoberta deu-se em 1895 (GOUVEIA; SOBRINHO, 2021). Atualmente, a toxina botulínica encontra-se dividida em sete sorotipos que apresentam similaridades frente ao mecanismo farmacocinético, no entanto, potência e duração diferentes, sendo a do tipo A, a de maior efeito (BORGES et al., 2019).

A neurotoxina do tipo A atua por meio do bloqueio da liberação de acetilcolina no terminal pré-sináptico, o que impede a despolarização do terminal pós-sináptico e assim, bloqueia a contração da musculatura e inibe a competição de forma dose-dependente (CAMPAGNOLO et al., 2020). Clinicamente, após a aplicação de toxina botulínica, os efeitos são visíveis entre 24 e 72 horas, sendo que em 15 dias obtém-se efeito máximo esperado, até que haja a recuperação total do nervo (CAMPAGNOLO et al., 2020).

Além de sua aplicação estética, a toxina botulínica pode ser indicada para finalidades terapêuticas como problemas de bruxismo, disfunções, dores na articulação temporomandibular, hipertrofia de masseter, e redução salivar em pacientes com esclerose lateral amiotrófica (COSTA et al., 2021). Quanto às indicações estéticas, tem-se melhorias em assimetrias de face, sorriso gengival, rugas, ofertando um rejuvenescimento facial e harmonização da face (COSTA et al., 2021).

Assim como todo material injetado em pele, há contraindicações e efeitos adversos possíveis de ocorrer. Reações locais são comuns, decorrentes do trauma, como eritema, dor e equimose (MOURA; FERREIRA, 2022). As complicações são, geralmente, leves e passageiras, muitas vezes em decorrência da má administração pelo profissional (DA SILVA, 2020).

Frente ao contexto apresentado, o objetivo do presente trabalho foi de realizar uma revisão de literatura sobre a definição, indicações e intercorrências da aplicação da toxina botulínica na especialidade de harmonização orofacial.

2 REVISÃO DE LITERATURA DISCUTIDA

A toxina botulínica foi introduzida nas práticas médicas em 1980 para tratamento de estrabismo, sendo a partir de então aplicada para diversas situações, inclusive razões estéticas (ROCHA NETO, 2020; FRASSON, 2021). Em 1992, Carruthers e Carruthers demonstraram a aplicação de toxina botulínica para minimização de rugas na glabela, o que se tornou um marco mundial da eficácia da toxina e sua aplicação a estética e cosmética (BISPO, 2019). Foi no ano de 2002 a liberação da toxina botulínica para uso estético pela *Food and Drug Administration* (RAMOS et al., 2022).

O objetivo de harmonizar a face deve resultar em alterações amenas e com naturalidade, buscando respeitar a idade e anatomia de cada paciente (YAMASAKI et al., 2022). A toxina botulínica pode ser indicada para ambos os sexos e diversas faixas etárias, e sua técnica de aplicação é o procedimento estético não cirúrgico mais realizado por todo o mundo por apresentar alta eficácia (BRITO; BARBOSA, 2020).

A utilização da toxina botulínica por cirurgiões-dentistas já foi assunto complexo quanto às questões legais, sendo atualmente uso legítimo ao profissional da Odontologia com amparo legal considerando a Lei nº 5.081/1966 e normatização do tema pela Resolução CFO nº 176/16 e nº 198/19, o que incentiva seu uso na prática odontológica, bem como seus benefícios e aplicabilidade (GONDIM et al., 2022). Em 2014, o Conselho Federal de Odontologia aprovou a utilização da toxina botulínica para procedimentos odontológicos e em 2016, aprovou o uso também a procedimentos estéticos, dentro das áreas de atuação da Odontologia (ROCHA NETO, 2020).

O principal local que recebe esse tratamento é o terço superior da face, na correção de rugas dinâmicas (BRITO; BARBOSA, 2020). As rugas são aparentes devido à derme iniciar a perda de fibras colágenas e elásticas, tornando-se mais deformadas e menos flexíveis, e a renovação celular ocorre cada vez mais lentamente (FRASSON, 2021). Ainda, há a diminuição de células de sustentação e mais colágeno é depositado, gerando fibras mais espessas e perda da elasticidade (FRASSON, 2021).

A toxina atua por meio de interação com placa de terminações neuromusculares colinérgicas pré-sinápticas, inibindo a liberação de acetilcolina nas

terminações (CANEVASSI et al., 2019; BRITO; BARBOSA, 2020). Segundo Costa et al. (2021), o mecanismo de ação da toxina botulínica ocorre em 3 fases, sendo a primeira a ligação da toxina com os receptores de proteínas, a segunda a internalização da substância na célula por meio de endocitose, consagrando a ligação neural, e a terceira fase denominada fase de bloqueio, em que há a inibição da liberação da acetilcolina (COSTA et al., 2021).

A toxina botulínica tipo A (TBA) é um agente biológico fabricado pela bactéria anaeróbica *Clostridium botulinum,* encontrada naturalmente em plantas, solo, água e trato gastrointestinal de animais, cujo efeito paralítico ocorre por meio da inibição da acetilcolina na junção neuromuscular, o que gera o relaxamento dos músculos (BRITO; BARBOSA, 2020; FRASSON, 2021; MOURA; FERREIRA, 2022). A recuperação ocorre quando surgem novos terminais nervosos, criando novos contatos sinápticos e restabelecendo a transmissão do estímulo neuromuscular, de forma que o músculo retorna a sua função (CAMPAGNOLO et al, 2020).

Existem 7 sorotipos de toxinas botulínicas (A, B, C, D, E, F e G), sendo a do tipo A mais utilizada devido a sua maior potência, eficácia, especificidade e maior duração quanto ao uso estético (BRITO; BARBOSA, 2020; COSTA et al., 2021; FRASSON, 2021; PIRES; RIBEIRO, 2021). É utilizada para o retardamento dos efeitos clínicos do envelhecimento, visto que é capaz de amenizar linhas de expressão, rugas profundas e reposicionar sobrancelhas (RODRIGUES et al., 2021; MOURA; FERREIRA, 2022).

A TBA deve ser armazenada a temperatura abaixo de 5ºC até o momento do procedimento clínico, sendo necessário cloreto de sódio a 0,9%, agulha e seringa de aspiração e de insulina; em seguida, a substância é diluída em cerca de 1 ml de cloreto de sódio e assim, pode ser aplicada no paciente, em regiões previamente demarcadas de aplicação (BORGES et al., 2019; BISPO, 2019).

A aplicação da TBA é um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, terapêutico temporário, dose-dependente, potente e eficaz (GOUVEIA; SOBRINHO, 2021). Por tratar-se de um procedimento não invasivo e reversível, é uma opção segura e eficaz para diversos tratamentos na face (BORGES et al., 2019). Muitas vezes é uma alternativa conservadora, rápida e segura evitando procedimentos cirúrgicos aos pacientes (CANEVASSI et al., 2019). Para garantir a eficácia na estética, a TBA deve ser administrada em pequenas aplicações que duram por volta

de 6 meses, sendo necessária a reaplicação após esse período, visto que há a recuperação completa dos nervos (CAMPAGNOLO et al., 2020; COSTA et al., 2021).

Indicações

A toxina botulínica é indicada na medicina e odontologia para tratamentos não apenas estéticos, como espasmos hemifaciais, espascidade decorrente de acidente vascular cerebral e esclerose múltipla, distonia laríngea, hiper-hidrose, tremores, hiperlacrimação, fissuras, neuralgia do trigêmeo, Parkinsonismo, e é muito empregada no tratamento de diversas dores (DA SILVA, 2020; ROCHA NETO, 2020). Geralmente, na odontologia, é indicada para rejuvenescimento facial, melhora de sorriso gengival, diminuição de queloides e cicatrizes hipertróficas (GOUVEIA; SOBRINHO, 2021; PIRES; RIBEIRO, 2021).

A toxina botulínica é também indicada para tratamento de hiperfunção muscular, desordens temporomandibulares, hipertrofia de masseter, espasmos hemifaciais devido diversas razões sistêmicas, sialorreia e bruxismo (ROCHA NETO, 2020; RODRIGUES et al., 2021).

Um dos principais recursos de utilização da toxina botulínica tipo A é o tratamento de assimetrias faciais, sendo capaz de extinguir rugas, corrigir imperfeições estéticas em nariz, lábios e sobrancelhas (BRITO; BARBOSA, 2020). A técnica de injeção intradérmica ou subdérmica, denominada microbotox ou micro-dosagem, utiliza baixas concentrações de TBA ao comparar com a fórmula tradicional intramuscular, fornecendo aspecto mais natural para tratamento de rítides, rugas periorbitais, face e pescoço (GOUVEIA; SOBRINHO, 2021).

Visto seu local de aplicação na junção neuromuscular, quase todos os músculos da face podem ser tratados com toxina botulínica: frontal, temporais, corrugador do supercílio, próceros, depressor supercilio, orbicular dos olhos, nasal, levantador do lábio superior e da asa do nariz, levantador do lábio superior, zigomático menor, zigomático maior, orbiculares dos olhos, modíolo, risório, platisma, depressor do angulo da boca, depressor lábio inferior e mentoniano (MOURA; FERREIRA, 2022).

A toxina botulínica deve ser aplicada em pontos estratégicos dos músculos, respeitando dosagem permitida e características de cada paciente; no local onde a

substância é injetada, ocorre um relaxamento muscular, de modo seguro e eficaz, sendo os primeiros efeitos percebidos entre 3 e 7 dias, com duração entre 3 e 6 meses (ROCHA NETO, 2020; YAMASAKI et al., 2022). Não é consenso na literatura, mas geralmente os maiores efeitos são vistos na 2ª e 4ª semana após o procedimento (BORGES et al., 2019). É indicada a aplicação da toxina botulínica em menores doses, com intervalo entre aplicações (BISPO, 2019).

O caso clínico de Costa et al. (2022) apresentou um paciente do gênero masculino que apresentava músculos da expressão facial com alta tonicidade, movimentos e expressões típicas da constituição masculina, cujo desejo era alcançar traços mais naturais e elevação da autoestima. Para isso, foi utilizada toxina botulínica do tipo A - TxB-A (Allergan, BOTOX®) em pontos musculares estratégicos, promovendo um delineamento feminino da face e satisfação do paciente (COSTA et al., 2022).

A revisão de literatura de Souza & Menezes (2019) focou na utilização da toxina botulínica para correção, de forma complementar ou exclusiva, do sorriso gengival. O trabalho concluiu que a substância é capaz de melhorar a estética do sorriso, promovendo auto estima e satisfação do paciente, desde que o profissional conheça a anatomia facial e interação dos músculos (SOUZA; DE MENEZES, 2019). Em concordância, o caso clínico de Moreira et al. (2019) utilizou a toxina botulínica tipo A como alternativa no tratamento de correção do sorriso gengival de um paciente de 22 anos, que apresentava crescimento vertical da maxila, cuja queixa era desconforto estético ao sorrir. Os resultados mostraram que a toxina é eficaz ofertando tratamento rápido, fácil e seguro, e conservador ao se comparar a procedimentos cirúrgicos (MOREIRA ET AL., 2019).

Dentre os benefícios, trata-se de um método não invasivo, otimizando o tempo de recuperação do paciente (COSTA et al., 2021). As vantagens são superiores às intercorrências, desde que o profissional possua conhecimento suficiente da anatomia da face, funções musculares e farmacologia da toxina (SOUZA; DE MENEZES, 2019; DA SILVA, 2020; GOUVEIA; SOBRINHO, 2021).

Contraindicações

Apesar de não apresentar grandes riscos, a TBA não deve ser utilizada em pacientes lactantes e gestantes e alérgicos ao produto (COSTA et al., 2021). Outras contraindicações envolvem neuropatia muscular, desordens musculares como esclerose lateral amiotrófica (ELA), síndrome de Lambert Eaton, Distrofia Muscular, Esclerose Múltipla e pacientes que utilizam bloqueadores de canais de cálcio e aminoglicosídeos (ROCHA NETO, 2020; COSTA et al., 2021).

Doenças psiquiátricas e emocionais também se enquadram em contraindicações diversas das doenças anteriormente citadas diminuem a liberação da acetilcolina no sítio pré-sináptico da placa neural (YAMASAKI et al., 2022). O produto nunca deve ser aplicado em regiões infectadas (BORGES et al., 2019). Todas essas informações devem ser identificadas na anamnese (CAMPAGNOLO et al., 2020).

Intercorrências

Devido ao aumento do número de procedimentos utilizando toxina botulínica na Odontologia, a quantidade de complicações e intercorrências também vem a aumentar (YAMASAKI et al., 2022). De modo geral, os efeitos adversos ocorrem por três razões: dosagem, ponto anatômico incorreto e não respeito ao protocolo clínico (THOMÉ et al., 2020; PIRES; RIBEIRO, 2021).

Geralmente, a TBA apresenta complicações leves e transitórias, muitas vezes relacionadas à técnica realizada, sendo as mais relatadas a dor, eritema, edema, equimose, dores de cabeça, infecções e assimetrias (BRITO; BARBOSA, 2020; RODRIGUES et al., 2021; YAMASAKI et al., 2022). Grande parte dessas intercorrências se dão pelo uso indevido da substância por profissionais não habilitados ou inexperientes (DA SILVA, 2020).

Embora raras, intercorrências locais e sistêmicos podem ocorrer como a ptose palpebral, edema, dor, diplopia e assimetria (DA SILVA, 2020). A diplopia ocorre através da migração de substância da toxina botulínica para músculos que não são alvos do procedimento, como os extraoculares (MOURA; FERREIRA, 2022). Tais

paralisias podem acontecer devido a técnica mal realizada, local errado da aplicação, difusão da toxina e infiltração de grandes volumes (MOURA; FERREIRA, 2022).

A ptose consiste na queda do tecido atingido, podendo acometer diferentes áreas e acompanhar assimetrias, como por exemplo, ptose associada a assimetria labial devido a erro na inserção da toxina em região abaixo da margem superior do arco zigomático ou lado nasal, que são próximos aos músculos elevadores do lábio superior, levando ao comprometimento da fala e alimentação do paciente (RAMOS et al., 2022). Pode ser visto o mesmo em região de sobrancelhas e pálpebras, sendo necessário aguardar até 10 semanas para que a toxina seja dissolvida (RAMOS et al., 2022).

Outro efeito colateral observado após aplicação da TBA é perda funcional, geralmente associada ao fato de a toxina reduzir a espasticidade e evidenciar a presença de fraqueza muscular, podendo levar ao cansaço e marcha instável em paciente não acostumados a músculos espásticos (Superdosagem da toxina botulínica pode gerar fraqueza, cansaço, dificuldade respiratória, disfagia, transpiração e desconfortos, cuja dose letal média é de 1 nanograma de toxina por quilograma corporal (COSTA et al., 2021).

3 CONCLUSÃO

Concluiu-se que a toxina botulínica é excelente forma de tratamento na estética facial e apresenta grande benefício de consistir em procedimento minimamente invasivo. É inegável que apresenta ampla aplicação clínica e é de extrema importância que o profissional reconheça suas contraindicações, técnica e cuidados pós-operatórios, além de intervir em casos de intercorrências.

4 REFERÊNCIAS

BISPO, L. B. A toxina botulínica como alternativa do arsenal terapêutico na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 31, n. 1, p. 74-87, 2019.

BORGES, T. S., KIKUCHI, A. C. C., DE ARAÚJO, R. J. C. Uso de toxina botulínica tipo a para correção de assimetria facial: Relato de caso. **Journal of Research in Dentistry**, v. 7, n. 3, 2019.

BRITO, A. S., BARBOSA, D. B. M. A utilização da toxina botulínica tipo a para alcançar a estética facial. **Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa**, v. 36, n. 70, p. 75-86, 2020.

CAMPAGNOLO, V. *et al.* Uso de Toxina Botulínica para Correção do Sorriso Gengival-Relato de caso. **Rev. Simmetria Orofacial Harmonization in Science**, v. 2, p. 72-79.2020.

CANEVASSI, P. M. B. T. *et al.* Uso da toxina botulínica: relato de caso. **Scientific-Clinical Odontology**, v. 18, n.3, 2019.

COSTA, A. M. C. *et al.* Harmonização orofacial frente ao uso da toxina botulínica Orofacial harmonization in front of the use of botulinic toxinin. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 12864-12872, 2021.

COSTA, C. C. M. *et al*. A toxina botulínica nos tratamentos estéticos faciais para a feminização-Relato de caso. **Aesthetic Orofacial Science**, v. 3, n. 1, p. 77-83, 2022.

DA SILVA, J. P. Toxina botulínica: vantagens e intercorrências na odontologia. **Journal of Multidisciplinary Dentistry**, v. 10, n. 3, p. 44-9, 2020.

GONDIM, F. M. L. *et al.* A utilização da Toxina Botulínica por cirurgiões-dentistas: aspectos legais. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e37811325395-e37811325395, 2022.

GOUVEIA, B. N. **O uso da toxina botulínica em procedimentos estéticos: uma revisão da literatura**. 2021. 17p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2021.

MOREIRA, D. C. *et al.* Application of botulinum toxin type A in gummy smile: case report. **RGO-Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 67, 2019.

MOURA, M. M., FERREIRA, L. A. Toxina botulínica e ácido hialurônico: a importância de conhecer a anatomia facial. **E-Scientia,** 2022.

PIRES, Y. S., RIBEIRO, P. M. C. Harmonização Orofacial e o Uso do Ácido Hialurônico e Toxina Botulínica: O Poder de Restituir Autoestima. **Revista Multidisciplinar de Psicologia**, v. 15, n. 56, p. 252-260, 2021.

RAMOS, M. L. S. et al. A importância da conscientização sobre o uso da toxina botulínica tanto na atuação terapêutica, como na harmonização orofacial para cirurgiões dentistas. **E-Acadêmica**, v. 3, n. 3, p. e4433344-e4433344, 2022.

ROCHA NETO, A. I. **Harmonização facial e o uso da toxina botulínica tipo A: uma revisão de literatura.** 2020. 32p. Monografia (Bacharel em Odontologia) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

RODRIGUES, M. F. J. *et al.* Uso da toxina botulinica e do ácido hialurônico na Odontologia: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 9, p. 88505-88516, 2021.

SOUZA, K. S., DE MENEZES, L. F. Uso da toxina botulínica na correção do sorriso gengival. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 3, p. 767-780, 2019.

THOMÉ, L. *et al.* O uso do ácido hialurônico e toxina botulínica na harmonização orofacial: Revisão de literatura. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 3, p. 103-110, 2020.

YAMASAKI, M. Y. *et al.* O uso racional da toxina botulínica e do ácido hialurônico: revisão de literatura. **REVISTA CIENTÍFICA SAÚDE E TECNOLOGIA**, v. 2, n. 12, p. e212221-e212221, 2022.