

**Atuação do fisioterapeuta nos cuidados paliativos em pacientes
oncológicos adultos hospitalizados
Revisão de literatura**

**Role of physical therapist in hospice care in oncologic patients
hospitalized adult
Literature review**

AUTORES: Gabriela da Silva Góes¹, Tathiani Lopes Lima Munduruca², Verusca Ferreira³, Everton Carvalho Passos⁴.

¹ Fisioterapeuta, Pós graduanda em Fisioterapia Hospitalar, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

² Fisioterapeuta, Pós graduanda em Fisioterapia Hospitalar, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

³ Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Hospitalar.

⁴ Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Oncológica.

RESUMO

Introdução - O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento celular descontrolado que leva a uma massa de células chamada neoplasia ou tumor. Os cuidados paliativos consistem em medidas que promovem a qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida.

A fisioterapia em cuidados paliativos visa a qualidade de vida em pacientes com doença avançada ou em progressão desta, por meio de condutas que reabilitem funcionalmente o paciente, bem como auxilia o cuidador a lidar com o avanço rápido da enfermidade. **Objetivo** - pretende-se com este estudo, evidenciar a importância da inserção do fisioterapeuta em cuidados paliativos nos pacientes oncológicos hospitalizados, identificando as funções mais relevantes e a resposta terapêutica.

Metodologia - o presente estudo consiste em uma revisão integrativa em que foram utilizadas as bases de dados Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e ScientificElectronic Library Online (SciELO). Os artigos foram explorados e sintetizados de forma reflexiva a fim de obter informações coerentes. **Resultados** - foram encontrados 44 artigos. Após leitura dos títulos e

resumos 20 foram considerados. **Conclusão** – o papel do fisioterapeuta, busca a melhora do bem estar e a qualidade de vida desses pacientes. No entanto, os conceitos empregados nos cuidados paliativos devem ser disseminados entre os fisioterapeutas e estudos de qualidade se fazem necessários para um melhor preparo profissional, bem como estabelecer o recurso fisioterapêutico mais eficaz aos pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura.

Palavras-Chave: Fisioterapia. Cuidados Paliativos. Oncologia.

Abstract

Introduction – cancer is a sickness characterized by an uncontrolled cell growth that generates a mass of cells named as neoplasia or tumor. The Palliative care consist of instruments that promote quality of life for patients and their families in the face of sickness that threat the continuation of life. The physiotherapy in palliative care aims the quality of life of patients with sickness at advanced stage or at progression of it, through conducts that functionally rehabilitates the patient, as well as helping the caregiver to deal with the fast progression of the disease. **Objective** - the purpose of this study, highlight the importance of the insertion of the physiotherapist in palliative care in hospitalized oncological patients, identifying the most relevant functions and the therapeutic response. **Methodology** - the current study is about an integrative review that used online databases such as Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information (Bireme), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (Lilacs) and Scientific Electronic Library Online (SciELO). The articles were scrutinized and synthesized reflectively in order to obtain consistent information. **Results:** were found 44 articles. After reading the titles and abstracts 20 were considered. **Conclusion** - the role of the physiotherapist, aims to improve the well being and quality of life of these patients. However, the concepts used in palliative care should be spread among physiotherapists and quality studies are needed to a better professional preparation, as well as establish the most effective physiotherapeutic resource to patients without therapeutic possibilities of cure.

Keywords: Physiotherapy. Palliative Care. Oncology.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença caracterizada pelo crescimento celular descontrolado que leva a um acúmulo de células cancerosas definido por neoplasia maligna. Estas têm como característica a possibilidade de invasão dos tecidos vizinhos e também a migração das células tumorais via sanguínea ou linfática para órgãos distantes (metástase); e estas são as grandes responsáveis por levar o paciente à terminalidade e ao óbito (Muller, 2011).

Responsável por 7,6 milhões de mortes em 2008, o câncer é uma das principais causas de morte no mundo. Mais de 70% das mortes por câncer atinge a população de média e baixa renda, apresentando uma estimativa de provocar mais de 17 milhões em 2030 (Muller, 2011).

O paciente oncológico no estágio terminal deve ser tratado de forma integral. O foco da atenção é a pessoa que carrega um elevado sofrimento causado pela doença e/ou dor, e não a patologia. O perfil do mesmo é caracterizado pela não possibilidade de terapêutica curativa ou morte inevitável, e que necessita de um tratamento paliativo buscando

amenizar o sofrimento e a melhora na qualidade de vida de forma ampla (Mendes, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em conceito definido em 1990 e atualizado em 2002, os cuidados paliativos consistem em medidas que promovem a qualidade de vida de pacientes e seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida, através da prevenção e alívio do sofrimento, por meio de identificação precoce, avaliação correta e tratamento impecável da dor e outros problemas físicos, psicossociais e espirituais (Arrais, 2014).

Os cuidados paliativos não são caracterizados como eutanásia, mas como adoção de medidas não-farmacológicas e abordagens de assistência aos pacientes, de maneira a controlar sinais e sintomas, psicológicos e físicos, quando não há mais resposta ao tratamento. A família também é assistida durante o tratamento e após a morte do paciente, no período de luto (Florentino, 2012).

Segundo a classificação AN-SNAP (The Australian National Sub-Acute and Non-Acute Patient Classification),

descrevem-se quatro fases paliativas, em função do estágio da doença, correspondendo cada uma a diferentes níveis de complexidade: a fase Aguda, que diz respeito ao desenvolvimento inesperado de um problema ou aumento da gravidade dos problemas já existentes; a fase em Deterioração, caracterizada por um desenvolvimento gradual de problemas, sem que haja necessidade de uma alteração súbita na gestão da situação; a fase Terminal, em que a morte está iminente; e, por fim, a fase Estável, onde estão incluídos pacientes que não estão em nenhuma das fases anteriores (Girão, 2013).

Sendo assim, se faz necessário o acompanhamento por uma equipe multidisciplinar, composta por médicos, psicólogos, equipe de enfermagem, fisioterapeutas, assistentes sociais, nutricionistas e terapeutas ocupacionais. O empenho igualitário desses profissionais, trabalhando harmonicamente nos cuidados paliativos, irá promover bem estar, conforto e uma melhor qualidade de vida para o paciente em fase avançada da doença (McCoughlan, 2003).

A fisioterapia em cuidados paliativos visa a qualidade de vida em pacientes com doença avançada ou em progressão desta, por meio de condutas que reabilitem funcionalmente o paciente, bem como auxilia o cuidador a lidar com o avanço rápido da enfermidade (Florentino, 2012).

Atua no controle de sintomas como dor, fadiga, linfedema, dispnéia e hipersecreção pulmonar. Para efetivar esse controle, são utilizadas técnicas de relaxamento, drenagem linfática manual, eletroterapia, massoterapia, exercícios respiratórios e motores, alongamentos musculares e utilização de órteses. Estas técnicas têm como um dos objetivos viabilizar altas hospitalares (Arrais, 2014).

Pretende-se com este estudo, evidenciar a importância da atuação do fisioterapeuta em cuidados paliativos nos pacientes oncológicos hospitalizados, identificando as funções mais relevantes na atuação e intervenção terapêutica.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura, onde os artigos foram explorados e sintetizados de

forma reflexiva a fim de obter informações coerentes.

Foram considerados artigos obtidos mediante pesquisas nos bancos de dados Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Foram incluídos artigos indexados entre o período de 1999 a 2016, relacionados à fisioterapia, cuidados paliativos e oncologia, physiotherapy, palliative care, oncology.

Como critério de exclusão, artigos que não estivessem dentro do critério de publicação dos últimos 17 anos e não condizentes com o tema abordado, bem como trabalhos que não correspondessem aos idiomas inglês e português.

RESULTADOS

Após a estratégia de busca utilizada, foram encontrados 44 artigos, destes 24 foram excluídos por não terem sido publicados entre 1999 e 2016 ou não estarem nos idiomas português ou inglês, restando 20 artigos considerados.

DISCUSSÃO

Os cuidados paliativos têm como objetivo principal promover a qualidade de vida do paciente até a sua morte, para que possa usufruir ao máximo de sua capacidade física e mental (Kappaun, 2013).

Para Gutierrez (2001), admitir que se esgotaram os recursos para o resgate de uma cura e que o paciente se encaminha para o fim da vida, não significa que não há mais o que fazer. Ao contrário, abre-se uma ampla gama de condutas que podem ser oferecidas ao paciente e sua família.

O papel da fisioterapia, neste contexto, foi descrito, no final de 1970, em vários livros e artigos científicos, nos quais a fisioterapia era descrita em diversos capítulos, e onde se referia a importância da equipe multidisciplinar nos cuidados paliativos (Laakso, 2006).

A fisioterapia não objetiva somente a função, mas leva em consideração os aspectos psicológicos, espirituais e psicossociais, estimulando o paciente, ouvindo, conversando, dando atenção ao mesmo em todas as suas dimensões e apoio para a família (Muller, 2011). Busca minimizar o sintoma de dor, intervir nos sintomas psicofísicos como estresse e

depressão, manter e/ou otimizar a capacidade respiratória e funcional desse paciente, ou seja, mantê-lo ativo, para que possa realizar as atividades de vida diária básicas (Melo, 2013).

O fisioterapeuta é um dos profissionais que trabalha de forma direta com o paciente oncológico, não só durante seu processo de reabilitação, mas também na fase paliativa da doença, quando a dor é o sintoma mais frequente e causa de sofrimento desse paciente. O mesmo deve ser capaz de clarificar os objetivos de intervenção. Estes devem ser constantemente revistos e ajustados face as necessidades do paciente, de forma a reduzir ou eliminar a incapacidade, otimizando a funcionalidade, independência física e qualidade de vida (Girão, 2013).

Os problemas encontrados nos pacientes oncológicos são multifatoriais e complicados pela evolução inexorável da doença subjacente e seu tratamento. Como por exemplo, fraqueza geral, o segundo problema mais comum de reabilitação, e poderia ser decorrente como resultante de inúmeros fatores, incluindo os seguintes: efeitos

mecânicos causados pelo tumor primário ou suas metástase no sistema nervoso central ou periférico, efeitos provenientes da radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, problemas nutricionais relacionados ao câncer, síndrome do imobilismo e disfunções de caráter psicológico (Melo, 2013).

O caráter preventivo é um dos aspetos fundamentais dos cuidados paliativos. Antecipar possíveis complicações é da responsabilidade de todos os profissionais envolvidos, implementando medidas preventivas necessárias e aconselhando os pacientes e familiares de forma a evitar sofrimentos desnecessários (Marcucci, 2005).

A dor no câncer pode decorrer desde a infiltração neoplásica dos tecidos de procedimentos terapêuticos, bem como de síndromes paraneoplásicas. O câncer pode gerar lesões dos receptores de dor denominados nociceptores. Os nociceptores podem ser ativados por estímulos mecânicos, térmicos ou químicos e sensibilizados por estímulos químicos endógenos após uma lesão tecidual. Quando relacionada à infiltração tecidual, a dor pode ocorrer através do osso,

compressão de troncos nervosos periféricos, no neuro-eixo, vísceras ocas, vísceras parenquimatosas, invasão e oclusão de vasos sanguíneos, infiltração de mucosas, tegumento e estruturas de sustentação (Florentino, 2012).

O controle da dor de pacientes sem possibilidade de cura é uma das mais importantes funções do fisioterapeuta nesse contexto, podendo utilizar métodos e recursos não invasivos exclusivos de sua profissão, que são imensamente úteis no controle da dor, fazendo com que sua atuação colabore com o tratamento multiprofissional necessário para o atendimento desses pacientes (Tamborelli, 2010).

No controle da dor, o fisioterapeuta pode utilizar técnicas como: terapias manuais, eletroterapia, termoterapia, cinesioterapia, posicionamentos adequados e técnicas de relaxamento. Em geral, observa-se nos pacientes com câncer o aumento da tensão muscular causada pela presença da dor. As terapias manuais através de técnicas que incluem a massoterapia, liberação miofascial/pompage, inibição de trigger points, dessensibilização, Maitlan e Mulligan objetivam um

relaxamento muscular, diminuição da sobrecarga muscular, liberação cicatricial e pontos de fibrose, redução de bloqueios articulares, controle postural, além da redução do stress e dos níveis de ansiedade. Os benefícios finais são a melhora da qualidade do sono e da qualidade de vida. Também para diminuição da tensão muscular gerada pela dor, o uso de alongamentos é eficaz e pode ser utilizado com relativa facilidade e baixo custo, sempre que possível com orientação de um fisioterapeuta (Arrais, 2014).

Dentre as intervenções fisioterapêuticas para dor, a eletroterapia traz resultados rápidos, no entanto traz alívio variável entre os pacientes. No contexto terapêutico atual, não é possível tratar a dor oncológica somente com o uso de corrente elétrica analgésica, mas é possível diminuir de forma significativa o uso de analgésicos e conseqüentemente seus efeitos colaterais (Marcucci, 2005).

A quimioterapia, radioterapia e outros medicamentos prescritos pelo médico, podem desencadear ou agravar a síndrome do imobilismo e o desuso muscular. O imobilismo acomete

principalmente o sistema musculoesquelético, seguido das alterações tegumentares, que desencadeiam a formação de úlceras de pressão, especialmente em lugares com pouco tecido adiposo e nos locais de proeminências ósseas. Osteopenia é a causa mais comum de escoliose em adultos após o tratamento de câncer. Além disso, o risco de ocorrer uma fratura secundária ao câncer deve ser considerado antes de qualquer intervenção terapêutica (Croarkin, 1999).

Os exercícios para manutenção e ganho de força muscular dos principais grupos musculares podem ser inseridos, considerando o estágio da doença em que o paciente se encontra. Alongamentos assim como atividades com descarga de peso podem ser inseridos com o objetivo de facilitar a volta dos sarcômeros e fibras conjuntivas ao realinhamento funcional e melhorar a relação comprimento-tensão e aumentar a produção de líquido sinovial e a massa óssea através do estímulo mecânico sobre a articulação (Paião, 2012).

A hipotensão postural e a trombose venosa profunda são complicações relevantes do sistema cardiovascular

presentes na síndrome do imobilismo, que ainda pode manifestar diminuição de volume plasmático e da absorção de nutrientes, dificuldade no esvaziamento da bexiga por fraqueza da musculatura do abdome e do assoalho pélvico (Arrais, 2014).

O linfedema consiste no aumento de concentração de proteínas no meio vascular causado pelo extravasamento e não absorção das mesmas gera alteração da pressão osmótica e acarreta a presença de fluido definitivo no interstício. O mesmo provoca dilatação dos vasos linfáticos antes dos pontos de obstrução, seguida por aumento do líquido intersticial, sua persistência resulta em tecido fibrótico intersticial subcutâneo aumentado (Soares, 2006).

Contudo, vários recursos fisioterapêuticos são utilizados com o intuito de controlar o linfedema. Atualmente a forma de tratamento com os resultados mais consistentes é a Terapia Física Complexa, que consiste na combinação de drenagem linfática manual, cuidados com a pele, compressão e exercícios miolinfocinéticos (Ciucci et al., 2004; Oliveira et al., 2005).

A fisioterapia respiratória é fundamental no manejo dos sintomas respiratórios. Entretanto, para atuação da mesma é necessário o conhecimento do curso evolutivo da doença oncológica e o estabelecimento dos critérios para indicar ou contraindicar condutas, principalmente em cuidados paliativos. A utilização das técnicas disponíveis deve ser voltada para o conforto respiratório do paciente, prevenção de complicações respiratórias (Arrais, 2014).

Pacientes acamados apresentam acúmulo de secreção pulmonar devido à diminuição da movimentação do transporte mucociliar e enfraquecimento da tosse (Marcucci, 2005). A fisioterapia respiratória atua em patologias pulmonares obstrutivas através de drenagem postural e manobras respiratórias como tosse assistida. Outro método útil para a mobilização de secreção pulmonar é o instrumento de oscilação expiratória de alta frequência, que se utilizado sequencialmente por quatro semanas há a diminuição da viscoelasticidade do muco (Grotberg, 2001).

Alterações pulmonares como a dispnéia, a atelectasia, o acúmulo de secreções e outros sintomas ou complicações respiratórias podem ser prevenidos, tratados ou aliviados, por meio da fisioterapia respiratória, ou seja, padrões ventilatórios e conscientização diafragmática, manobras desobstrutivas, manobras reexpansivas, orientação postural e técnicas de relaxamento, oxigenoterapia, ventilação não invasiva (Paião, 2012).

A denominada fadiga oncológica está associada não só ao efeito medicamentoso do tratamento, mas também pode ser consequência do próprio tumor ou outras condições associadas, metabólicas, hematológicas e nutricionais, que podem atuar como agravantes. Trata-se de uma condição de origem multifatorial e sua fisiopatologia ainda não é de todo conhecida. Leva à redução da atividade física e à perda de massa e força muscular, além de piora da qualidade de vida (Adamsen, et al, 2009).

Exercícios físicos são utilizados com a intenção de reduzir a fadiga, melhorar a capacidade física e a qualidade de vida dos pacientes em tratamento

oncológico, mesmo diante de evidências de doença ativa ou não. A associação de exercício físico de alta e baixa intensidade pode melhorar a fadiga em pacientes com diversos tipos de câncer durante o tratamento quimioterápico (Courneya, 2001).

Em consequência de todas as disfunções físicas causadas pelo câncer, o estresse e a depressão podem ser um agente agravador de uma série de doenças, todas estas relacionadas de alguma forma à ativação excessiva e prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Para pacientes que enfrentam uma doença sem terapêutica curativa disponível, o estresse é intenso e contínuo, agravando uma doença para a qual já não há tratamento (Marcucci, 2005).

A depressão costuma atingir 15% a 25% dos pacientes com câncer. As pessoas e os familiares que encaram um diagnóstico de câncer experimentarão uma variedade de emoções, estresses e aborrecimentos. O medo da morte, a interrupção dos planos de vida, perda da autoestima e mudanças da imagem corporal, mudanças no estilo social e financeiro são questões fortes o bastante para justificarem desânimo e tristeza. O

paciente fora de possibilidades terapêuticas de cura, não somente em sua fase terminal, mas durante todo o percurso da doença, apresenta fragilidades e limitações bastante específicas de naturezas física, psicológica, social e espiritual. Trata-se daquele paciente, para o qual a ciência não possui recurso para deter o avanço fatal da doença, trazendo interrogações para a equipe de saúde, familiares e para o próprio indivíduo (Melo, 2013).

Os distúrbios físicos mais comuns provocados pelo estresse são: astenia, aumento da tensão muscular, câibras, formação de nódulos dolorosos nos músculos, tremores, sudorese, cefaleias tensionais, enxaqueca, lombalgias, braquialgias, hipertensão arterial, taquicardia, dores pré-cordiais, colopatias e dores urinárias sem sinais de infecção (Paião, 2012).

CONCLUSÃO

A inserção dos cuidados paliativos no atendimento de pacientes oncológicos além de ser necessário, tem se tornado imprescindível nas instituições de saúde. Ao primeiro contato, pode parecer difícil visualizar este campo de sua atuação em fisioterapia, porém é desafiador, e a partir do momento em

que as diretrizes são compreendidas e associadas ao contexto do paciente, a terapia torna-se mais efetiva.

O atuação do fisioterapeuta nos cuidados paliativos busca a melhora do bem estar e a qualidade de vida desses pacientes, através dos conhecimentos e recursos terapêuticos empregados em alguns dos sintomas como dor, problemas osteomiarculares e/ou síndrome do imobilismo, fadiga, linfedema, disfunções pulmonares entre outros, podendo ajudar o paciente manter a sua autonomia, dando assistência e suporte a manutenção de vida ativa o mais confortável possível.

Portanto, os conceitos empregados nos cuidados paliativos devem ser

disseminados entre os fisioterapeutas e estudos de qualidade se fazem necessários para um melhor preparo profissional, bem como estabelecer o recurso fisioterapêutico mais eficaz aos pacientes sem possibilidades terapêuticas de cura.

REFERÊNCIAS

1. Muller AM, et al. Paciente Oncológico em Fase Terminal: Percepção e Abordagem do Fisioterapeuta. Revista Brasileira de Cancerologia 2011; 57(2): 207-215.
2. Mendes JA, et al. Paciente Terminal, Família e Equipe de Saúde. Rev. SBPH v. 12 n. 1 Rio de Janeiro jun. 2009.
3. Arrais RCS. Atuação da fisioterapia nos cuidados paliativos oncológicos. UNICAMP, 2014.
4. Florentino DM et al. A fisioterapia no alívio da dor: uma visão reabilitadora em cuidados paliativos. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto 2012; 11(2):50-57.
5. McCoughlan MA. Necessidade de cuidados paliativos. Mundo Saúde. 2003; 27(1): 6-14.
6. Girão M, et al. Fisioterapia nos cuidados paliativos. Salutis Scientia – Revista de Ciências da Saúde da ESSCVP Vol.5 Novembro 2013.
7. Kappaun NRC, Gómez CM. O trabalho de cuidar de pacientes terminais com câncer. Ciência & Saúde Coletiva, 18(9): 2549-2557, 2013.
8. Gutierrez, PR. O que é o paciente terminal? Rev. Assoc. Med. Bras. 2001; 47 (2).
9. Laakson, L. The role of physiotherapy in palliative care. Australian Family Physician, 2006. 35 (10).
10. Melo TPT, et al. A Percepção dos Pacientes Portadores de neoplasia Pulmonar Avançada diante dos Cuidados Paliativos da Fisioterapia. Revista Brasileira de Cancerologia 2013; 59(4): 547-553.
11. Marcucci, F. O papel do fisioterapeuta nos cuidados paliativos a pacientes com câncer. Revista Brasileira de Cancerologia, 2005. 51 (1), 67-77.

12. Tamborelli V, et al. O papel da enfermagem e da fisioterapia na dor em pacientes geriátricos terminais. *Geriatria & Gerontologia*. 2010; 4(3):146-153.
13. Croarkin E. Osteopenia in the patient with cancer. *PhysTher*. 1999; 79(2):196-201. Acessado em 06.11.2015 <http://ptjournal.apta.org/content/79/2/196.full>.
14. Paião RCN, et al. A atuação da fisioterapia nos cuidados paliativos da criança com câncer. *Ensaio e Ciência Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* Vol. 16, Nº. 4, Ano 2012.
15. Soares MM, et al. Abordagem fisioterapêutica no linfedema secundário pós vulvectomy com linfadenectomia inguinal. *Revista Científica do HCE* Ano III • Nº 02: 60-69.
16. Ciucci JL, et al. Clínica e evolução na abordagem terapêutica interdisciplinar em 640 pacientes com linfedema durante 20 anos. *J. Vasc. Br*. 2004; 3:72-6.
17. Oliveira ACG, et al. Tratamento fisioterapêutico do linfedema pós-vulvectomy radical com linfadenectomia inguinal bilateral. *Revista Fisio Brasil* 2005; 72. Acessado em 30/11/2015 <http://www.hce.eb.mil.br/rev/rev2008/abordagemfisio.pdf>.
18. Grotberg JB. Respiratory fluid mechanics and transport processes. *Annu Rev Biomed Eng*. 2001;3:421-57.
19. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009; 339:b3410.
20. Courneya KS. Exercise interventions during cancer treatment: biopsychosocial outcomes. *Exerc Sports Sci Rev*. 2001; 29(2):60-4.

Pós Graduação em Fisioterapia Hospitalar, 2016.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337824>.