

A associação entre a psoríase, qualidade de vida e o impacto na saúde do portador: uma revisão integrativa

The association between psoriasis, quality of life and the impact on patients' health: an integrative review

Resumo

Introdução

A psoríase é uma doença sistêmica, com manifestações cutâneas articular, mas que evolui com comprometimento cardiovascular e metabólico, compreendida como uma doença inflamatória crônica da pele, responsável por gerar placas eritematosas bem demarcadas com escamas esbranquiçadas.

Objetivos

O presente trabalho tem como objetivo, relatar sobre os desfechos da psoríase na qualidade de vida de seus portadores, bem como no impacto na saúde dos mesmos.

Materiais / Sujeitos e Métodos

Foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Resultados

A qualidade de vida não é fácil de ser compreendida. Assim, ela também pode estar associada ao estado de saúde e à gravidade da doença dos pacientes, sendo um importante indicador da melhor conduta a ser tomada num tratamento, prognóstico e no manejo de uma doença.

Conclusões

Podemos concluir que a psoríase na vida dos seus portadores possui um impacto negativo, especialmente em pacientes jovens, mulheres e solteiros. É importante o estudo da qualidade de vida frente aos impactos gerados na saúde de um portador de psoríase, pois além de indicar os principais fatores, torna-se algo dimensionado.

Abstract

The present study aims to report on the outcomes of psoriasis in the quality of life of the affected patients, as well as the impact on their health. It is an integrative review of a qualitative approach, focused on the search for results for evidence-based practice. A search was carried out in databases using the descriptors in English and Portuguese, respectively. "Psoriasis" AND "Health impact assessment" AND "Quality of life" and "Psoriasis" AND "Health impact assessment" AND "Quality of life". Through the proposed combination of descriptors, 359 productions were found, of which, after applying the inclusion criteria, we reached a result of 7 articles. Psoriasis has a negative impact on patients' lives, especially in young ones, women and singles. It is important to study the quality of life from the perspective of the impacts generated on the health of a psoriasis patient, because, in addition to indicating the main factors, it becomes something dimensioned and reported for possible interventions by the entire multidisciplinary team.

Autora/Orientadora



Francieli Furlanetto Boico

Pós-graduanda em Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil



Seomara Catalano

Professora - Cirurgia Dermatológica
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Psoríase. Avaliação do Impacto na Saúde. Qualidade de Vida. Estigmatização. Dermatologia.

Keywords

Psoriasis. Health Impact Assessment. Quality of Life. Stigmatization. Dermatology.

INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença sistêmica, com manifestações cutâneas articular, mas que evolui com comprometimento cardiovascular e metabólico compreendida, como uma doença inflamatória crônica da pele, responsável por gerar placas eritematosas bem demarcadas com escamas esbranquiçadas. É uma patologia imunoinflamatória, crônica e recorrente, que na pele, se caracteriza por hiperplasia epidérmica, ciclo evolutivo acelerado dos queratinócitos e ativação imune inapropriada ^(1,2).

A frequência e prevalência da psoríase como doença inflamatória crônica é grande, variando de acordo com o país, podendo acometer todas as faixas etárias de idade, porém, o início da doença varia de acordo com a etnia, origem genética e fatores ambientais ⁽³⁾.

A grande maioria dos pacientes com psoríase necessita de tratamento contínuo ao longo da vida, haja vista que os sintomas variam muito conforme melhora e exacerbação da doença. Além disso, existem outros fatores como distúrbios imunológicos, infecção, estresse, bebida e fumo ⁽⁴⁾.

Os sintomas mais característicos da psoríase são as escamas e pápulas eritematosas, podendo ser prejudicial aos pacientes, mesmo nos casos mais brandos, devido ao forte estresse oriundo da baixa autoestima e das relações interpessoais ou sociais prejudicadas ⁽⁵⁾.

Muitas doenças dermatológicas crônicas que cursam com alterações cutâneas visíveis, como a psoríase, tem sido alvo de dificuldades frente à percepção de saúde e limitações na realização de atividades rotineiras, diminuindo assim a vitalidade, podendo gerar depressão e isolamento social. Assim, a psoríase é compreendida como uma patologia que promove impactos negativos tanto no bem-estar físico como na área psicossocial do paciente, advindo de uma diminuição da qualidade de vida de seus portadores ⁽⁶⁾.

Segundo Alvarez, entende-se por qualidade de vida o envelhecimento de modo ativo e independente, onde o sujeito possui suas capacidades funcionais preservadas, sempre dependendo de fatores externos como pessoais, sociais e ambientais, que juntos podem somar positivamente ou não para uma boa qualidade de vida ⁽⁷⁾.

Porém, quando falamos em patologias que acabam gerando uma desregulação, nesse eixo de capacidades funcionais preservadas x qualidade de vida, as doenças que cursam com alterações na aparência pessoal, e limitações articulares como a psoríase possa possuir um maior impacto nas áreas do comportamento, emocional e cognitivo de seus portadores, culminando em uma qualidade de vida ruim ⁽⁷⁾.

Assim, o presente trabalho justifica-se pelo fato de que a psoríase é uma patologia prejudicial aos seus portadores, principalmente no quesito qualidade de vida e impacto na saúde dos mesmos, sendo particularmente relevante principalmente nos casos em que as lesões estão localizadas em partes expostas do corpo, gerando um estresse emocional e influenciando negativamente a qualidade de vida desses pacientes. Além disso, Picardi, Abeni, dizem em seu trabalho que 80% dos pacientes com psoríase relatam que o estresse é um fator desencadeante para piora dos sintomas da doença, sendo, portanto, um fator causal e exacerbante ^(8,9).

Nesse sentido e devido à importância do assunto proposto, o presente trabalho possui como objetivo relatar sobre os desfechos da psoríase na qualidade de vida de seus portadores, bem como no impacto na saúde dos mesmos.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Trata-se de revisão integrativa de abordagem qualitativa com foco na busca de resultados para a prática baseada em evidências. Foi realizada uma pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Foram utilizados os termos em inglês e português, respectivamente “Psoriasis” AND “Health impact assessment” AND “Quality of life” e “Psoríase” AND “Avaliação de impacto na saúde” AND “Qualidade de vida”.

Os critérios de inclusão foram artigos no idioma português e inglês, publicados entre 2014 e 2021, apresentarem os textos na íntegra e abordarem o tema conforme proposto no objetivo geral deste trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Através da combinação proposta dos descritores desta pesquisa utilizando os qualificadores “AND” e “OR”, foram localizadas 359 produções, das quais, após aplicação dos critérios de inclusão chegamos a um resultado de 7 artigos.

Toda análise e interpretação dos artigos selecionados para a presente pesquisa foram tabelados e estão presentes abaixo, através de uma tabela que cursa com as principais informações dos trabalhos escolhidos como: nome do autor, objetivo do trabalho, tipo de pesquisa e os principais resultados encontrados.

Park, Kim, falam que as intervenções feitas para uma melhoria nos fatores psicológicos de qualidade de vida relacionados à saúde, como depressão e estresse, e consequentemente uma melhora na qualidade de vida geral são cruciais para os pacientes com psoríase, devido aos altos riscos de depressão, ansiedade e suicídio que eles apresentam ⁽¹⁰⁾.

Neste estudo de Park e Kim, os autores investigaram as qualidades de vida relacionadas à dermatologia de pacientes ambulatoriais com psoríase, após esse estudo os autores identificaram os fatores que podem influenciar esses pacientes. O grau de estresse, incerteza e depressão foram os fatores mais relacionados à psoríase nesses pacientes ambulatoriais, além disso, houve uma diferença significativa na qualidade de vida desses portadores em relação à dermatologia x tabagismo. Os fatores de influência significativos para a psoríase e a qualidade de vida foram o estresse, a depressão e a gravidade subjetiva da doença por parte dos pacientes ⁽¹⁰⁾.

No estudo de Meneguín et al., os autores avaliaram a qualidade de vida dos pacientes com psoríase e puderam perceber que essa avaliação é um desafio, uma vez que os instrumentos psicométricos muitas vezes não conseguem traduzir com clareza o devido impacto que a doença tem na vida desses portadores. Na psoríase esse desafio está contextualizado na cronicidade e incurabilidade da doença, gerando restrições sociais, sentimentos negativos e dependência de tratamento ⁽¹¹⁾.

Os autores ainda argumentam que as doenças dermatológicas, possuem um papel social muito importante, pois é a partir da aparência que se desenvolve parte do processo de identidade, assim sendo, a pele torna-se porta de entrada para o contato

com outras pessoas. Mas, quando isso não ocorre, esses pacientes acabam entrando num estado de humor depressivo, de descontentamento pessoal gerando uma dificuldade de relacionamento interpessoal e comprometimento significativo da qualidade de vida ⁽¹¹⁾.

Assim, após estudo os autores concluíram que a qualidade de vida para os pacientes portadores de psoríase é algo subjetivo, multidimensional e, muitas vezes, baseado na própria necessidade básica dos indivíduos, onde as sugestões de melhora se baseiam numa maior conscientização da população no geral sobre a doença e toda sua estigmatização, além de um cuidado mais individualizado, com uma equipe multidisciplinar ⁽¹¹⁾.

No estudo de Jankawiak et al., os autores demonstram que a psoríase por ser uma doença crônica envolvendo a pele, maior órgão humano, ela possui um efeito profundo na qualidade de vida. E, um dos fatores que exercem um efeito significativo nessa qualidade de vida do portador de psoríase é a estigmatização. Os pacientes com psoríase apresentam um sentimento de rejeição que vai aumentando com o passar dos anos, podendo manifestar condutas como isolamento e evitação de contatos sociais ⁽¹²⁾.

Além disso, esses pacientes apresentam culpa e vergonha. Atrelado ao tempo que a doença está instalada nesses pacientes, temos uma maior sensação de rejeição. A localização das lesões psoriáticas nesta pesquisa mostraram também ser um ponto determinante para o funcionamento psicossocial, confirmando que a presença destas de modo visível a outras pessoas teve um efeito negativo tanto na estigmatização quanto na qualidade de vida ⁽¹²⁾.

Portanto, para Jankawiak et al., a estigmatização é compreendida como um problema social, onde apenas uma consciência maior da população sobre a psoríase e todo seu envolvimento psicossocial pode gerar uma melhor compreensão e aceitação por parte dos pacientes com esta dermatose ⁽¹²⁾.

Tabela 1 – Resultados para melhor conduta a ser tomada no manejo da doença.

Autor	Objetivo	Metodologia	Resultados
Park et al. ⁽¹⁰⁾	Identificar os fatores que podem influenciar na qualidade de vida de pacientes com psoríase.	Estudo descritivo.	Os resultados demonstraram que o estresse relacionado à psoríase, a depressão e a percepção da gravidade da psoríase, devem ser consideradas no desenvolvimento de intervenções para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.
Meneguín et al. ⁽¹¹⁾	Compreender a percepção dos pacientes que vivem com psoríase, em relação à sua qualidade de vida e identificar potenciais aspectos para melhorá-la.	Estudo exploratório descritivo com abordagem qualitativa.	Os achados deste estudo refletem não apenas as percepções de qualidade de vida, mas também revelam o estigma, o preconceito e as dificuldades sociais enfrentadas pelos pacientes que vivem com psoríase.
Jankowiak et al. ⁽¹²⁾	Determinar o nível de estigmatização e a qualidade de vida das pessoas com psoríase, em relação às características sociodemográficas.	Trata-se de um estudo que incluiu 166 pacientes com psoríase, em placas com pontuações do Índice de Gravidade da Área da Psoríase (PASI) de 10 ou menos.	Como a estigmatização é um problema social, apenas uma maior consciência social da psoríase pode contribuir para uma melhor compreensão e aceitação mais ampla dos pacientes com esta dermatose. Para ajudá-los a lidar com a estigmatização e, portanto, a melhorar sua qualidade de vida, as pessoas com psoríase devem receber aconselhamento psicológico.
Kowalewska et al. ⁽¹³⁾	Analisar os efeitos das lesões cutâneas na satisfação com a vida, aceitação da doença e qualidade de vida na psoríase.	O estudo incluiu psoriáticos recrutados no Ambulatório de Dermatologia do Hospital Regional em Lomza, onde foram examinados por meio de inquérito demográfico elaborado pelos autores, bem como por três escalas validadas.	Os psoriáticos com níveis mais elevados de aceitação da doença, também apresentam maior satisfação com a vida.

Sendrasoa et al. (14)	Avaliar o impacto da psoríase na qualidade de vida de pacientes com psoríase, usando as escalas DLQI.	Estudo transversal.	A psoríase tem um impacto negativo na qualidade de vida em pacientes malgaxes com psoríase, especialmente em pacientes jovens e solteiros. A pior qualidade de vida está relacionada à gravidade da psoríase.
Kowalewska et al. (15)	Determinar os níveis de aceitação da doença, satisfação com a vida, estigmatização e qualidade de vida em pessoas com psoríase, analisar as relações entre essas variáveis e verificar se elas são moduladas por fatores sociodemográficos selecionados.	O estudo incluiu um grupo de pessoas com psoríase, tratadas na clínica de Dermatologia e Cosmetologia Médica em Białystok.	Pessoas com psoríase participantes deste estudo mostraram níveis moderados de aceitação da doença, e estigmatização, baixo nível de satisfação com a vida e qualidade de vida moderadamente deteriorada.
Di Bonaventura et al. (16)	Contribuir para a literatura sobre os desfechos da psoríase, oferecendo uma avaliação abrangente da carga humanística e econômica no Brasil.	Estudo transversal, autoaplicável.	Os resultados sugerem uma carga significativa para os pacientes com psoríase, tanto em resultados humanísticos quanto econômicos. A associação entre psoríase e aspectos de saúde mental e serviços de saúde foi particularmente forte e excedeu o que seria considerado clinicamente significativo.

Fonte: original da autora.

Com base nos estudos de Kowalewska et al., a psoríase tem um efeito nocivo frente a qualidade de vida de seus portadores, especialmente naqueles em que o estudo avaliou e esta qualidade vai decrescendo com o aumentar da idade. Além disso, os pacientes que possuem lesões em locais mais visíveis como nos braços apresentaram um nível mais baixo de qualidade de vida. Os autores ainda verificaram em seu trabalho que a aceitação da doença é maior nos homens quando comparado as mulheres e que com o passar do tempo e consequentemente da idade, ela diminui progressivamente, independente do sexo⁽¹³⁾.

Sendrasoa et al., puderam observar em seu estudo transversal que os fatores que influenciam na menor qualidade de vida em pacientes com psoríase é ser solteiro, jovem, ter o nível médio de escolaridade e quando a gravidade da doença é aumentada. Assim, os autores concluíram relatando a importância de uma melhor compreensão e comunicação entre os pacientes com psoríase e seus médicos, para assim ocorrer uma melhora não apenas na parte clínica da psoríase como também na qualidade de vida desses pacientes ⁽¹⁴⁾.

Kowalewska et al., chegaram à conclusão que os pacientes estudados possuíam um nível moderado de aceitação da doença e estigmatização, além de uma baixa satisfação com a vida e uma qualidade de vida moderadamente deteriorada. Além disso, os autores relataram que a duração da doença é um fator que afetava diretamente na satisfação, qualidade de vida e estigmatização na vida dos portadores de psoríase ⁽¹⁵⁾.

Di Bonaventura et al., sugerem uma forte associação entre psoríase e aspectos de saúde mental frente aos serviços de saúde. Assim, os autores reforçam que é necessária uma maior compreensão de toda população sobre a extensão total da carga da psoríase no Brasil, só assim poderemos ajudar na facilitação dessa conscientização pública, nas relações médico-paciente e nas políticas benéficas de saúde ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A qualidade de vida não é fácil de ser compreendida. Ela é complexa, multidimensional e subjetiva nos diversos domínios que a compreendem, como o mental, o físico e o socioeconômico advindos da percepção humana. Assim, ela também pode estar associada ao estado de saúde e à gravidade da doença dos pacientes, sendo um importante indicador da melhor conduta a ser tomada num tratamento, prognóstico e no manejo de uma doença.

Em suma, podemos concluir que a psoríase na vida dos seus portadores possui um impacto negativo, especialmente em pacientes jovens, mulheres e solteiros. É

importante o estudo da qualidade de vida frente aos impactos gerados na saúde de um portador de psoríase, pois além de indicar os principais fatores, torna-se algo dimensionado e relatado para possíveis intervenções de toda equipe multidisciplinar, principalmente dos dermatologistas, sempre buscando gerenciar o melhor tratamento, não esquecendo da eficácia que está vinculada ao nível de estresse, depressão e a incerteza advinda muitas vezes desses resultados.

REFERÊNCIAS

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. [Internet]. 2015 Set [Citado 2022 Fev. 05]; 5;386(9997):983-94. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
2. Santos MALS, Lima CS, Góes HFO, Paixão JGM, Rodrigues Neto TS. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes com psoríase. Rev. para. med. [Internet]. 2013 Abr-Jun [Citado 2022 Fev. 05];1-9. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2013/v27n2/a3672.pdf>
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Epidemiologia global da psoríase: Uma revisão sistemática da incidência e prevalência. J Invest Dermatol. [Internet]. 2013 Fev [Citado 2022 Fev. 05]; P377-385. Disponível em: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)36098-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)36098-X/fulltext)
4. Aune D, Snekvik I, Schlesinger S, Norat T, Riboli E, Vatten LJ. Índice de massa corporal, gordura abdominal, ganho de peso e risco de psoríase: uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de estudos prospectivos. Eur J Epidemiol. [Internet]. 2018 Dez [Citado 2022 Fev. 05]; 33(12):1163-1178. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29680995/>
5. Goman T. Identificando as diferentes apresentações clínicas da psoríase. J Community Nurs. [Internet]. 2017 Jan [Citado 2022 Fev. 05]; 31(2):57-60. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/316944261_Identifying_the_diferent_clinical_presentations_of_psoriasis

6. Jesus N, Reis L, Castro J. Impacto da Psoríase na Qualidade de Vida dos Pacientes em Tratamento: uma revisão sistemática de literatura. InterScientia. [Internet]. 2016 Mai [Citado 2022 Fev. 05]; 4(1):37-1. Disponível em: <https://periodicos.unipe.br/index.php/interscientia/article/view/507>
7. Alvarez AM, Sandri JVA. O envelhecimento populacional e o compromisso da enfermagem. Rev Bras Enferm. [Internet]. 2018 [Citado 2022 Fev. 05]; 71 (suppl 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/nCnpBtKVBf6yyJ3MPYcnGMv/?format=pdf&lang=pt>
8. Egeberg A, Hansen P, Gislasen G, Skov L, Mallbris L. Risco de automutilação e tentativas de suicídio não fatais e suicídio consumado em pacientes com psoríase: um estudo de coorte de base populacional. Br J Dermatol. [Internet]. 2016 Set [Citado 2022 Fev. 05]; 175(3):493-500. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27038335/>
9. Korman AM, Hill D, Alikhan A, Feldman SR. Impacto e manejo da depressão em pacientes com psoríase. Expert Opin Pharmacother. [Internet]. 2016 Jan [Citado 2022 Fev. 05]; 17(2):147-52. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26641936/>
10. Park SY, Kim KH. Que fatores influenciam na qualidade de vida relacionada à dermatologia de pacientes com psoríase na Coreia do Sul?. Int J Environ Res Public Health. [Internet]. 2021 Mar [Citado 2022 Fev. 05]; v.18(7). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8038132/>
11. Meneguín S, Godoy NA, Pollo CF, Miot HÁ, Oliveira C. Qualidade de vida de pacientes que vivem com psoríase: um estudo qualitativo. BMC Dermatol. [Internet]. 2020 Dez [Citado 2022 Fev. 05]. Disponível em: <https://bmcdermatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12895-020-00116-9>
12. Jankowiak B, Kowalewska B, Krajewska-kulak E, Khvorik DF. Estigmatização e Qualidade de Vida em Pacientes com Psoríase. Dermatol Ther (Heidelb).

- [Internet]. 2020 Mar [Citado 2022 Fev. 05]; v.10(2). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7090112/>
13. Kowalewska B, Jankowiak B, Niedźwiecka B, Krajewska-Kułak E, Niczyporuk W, Khvorik DF. Relações entre aceitação da doença, qualidade de vida e satisfação com a vida na psoríase. *Postepy Dermatol Alergol*. [Internet]. 2020 Dez [Citado 2022 Fev. 05]; v.37(6). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874872/>
14. Sendrasoa FA, Razanakoto NH, Ratovonjanahary V, Raharolahy O, Ranaivo IM, Andrianarison M, et al. Qualidade de vida em pacientes com psoríase atendidos no departamento de dermatologia, Antananarivo, Madagascar. *Biomed Res Int*. [Internet]. 2020 Set [Citado 2022 Fev. 05] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015185/>
15. Kowalewska B, Cybulski M, Jankowiak B, Krajewska-Kułak E. Aceitação da doença, satisfação com a vida, senso de estigmatização e qualidade de vida entre pessoas com psoríase: um estudo transversal. *Dermatol Ther (Heidelb)*. [Internet]. 2020 Jun [Citado 2022 Fev. 05]; v.10(3). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211781/>
16. Di Bonaventura M, Carvalho AVE, Souza CDS, Squiassi HB, Ferreira CN. A associação entre psoríase e qualidade de vida relacionada à saúde, produtividade no trabalho e uso de recursos de saúde no Brasil. *An Bras Dermatol*. [Internet]. 2018 Mar-Abr [Citado 2022 Fev. 05]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/6bk6Y4xV8cwhJ3tZSyRnVvN/abstract/?lang=en>
17. Burfield L, Burden AD. Psoríase. *J R Coll Physicians Edinb*. [Internet]. 2013 [Citado 2022 Fev. 05]; 43(4):334-8; quiz 339. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24350319/>
18. Mahil SK, Capão F, Barker JN. Atualização em imunopatogênese da psoríase e imunoterapia direcionada. *Semin Immunopathol*. [Internet]. 2016 Jan [Citado 2022 Fev.05]; 38(1):11-27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573299/>

19. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidades em pacientes com psoríase. Semin Cutan Med Surg. [Internet]. 2010 Mar [Citado 2022 Fev. 05];29(1):10-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20430302/>
20. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Visão geral da psoríase. Dermatol Ther. [Internet]. 2004 [Citado 2022 Fev. 05]; 17(5):341-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15379769/>