Avaliação da depressão pós-parto em um hospital terciário

Evaluation of postpartum depression in a tertiary hospital

Nina Pires de Lemos, Emybleia Katherine Messias de Meneses Amedi Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil Pubicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

RESUMO

A depressão pós-parto é um problema importante de saúde pública e afeta tanto a saúde da mãe quanto o desenvolvimento da criança. Inicia-se, geralmente, entre duas semanas até três meses após o parto e apresenta uma prevalência entre 10 e 29% no Brasil. O presente estudo teve como objetivo a avaliação da depressão pós-parto nas puérperas que realizaram acompanhamento no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" - São Paulo. Trata-se de um estudo de natureza quantitativa analítica, observacional e delineamento transversal. A coleta de dados aconteceu entre dezembro de 2021 e julho de 2022, período no qual foi aplicado um questionário a 60 puérperas atendidas em consultas de puerpério. O questionário abordou dados pessoais e questões inerentes à Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo, utilizada para avaliar a probabilidade da doença. Verificou-se que houve maior prevalência de puérperas na faixa etária de 31 a 40 anos. Com relação à paridade, houve maior número de pacientes primíparas, com apenas uma gestação e um parto, cerca de 30 puérperas (50,0%). Além disso, com relação ao tempo de parto na primeira consulta puerperal, a maioria das puérperas compareceu à consulta entre 41 a 50 dias após o parto. A maioria das puérperas apresentou uma pontuação final menor que dez pontos, indicando baixo risco de depressão. No entanto, a prevalência de depressão pós-parto ou risco de apresentá-la foi de 41,7%, maior do que a média nacional. Os resultados servem como auxílio no conhecimento epidemiológico da população envolvida e demonstram a necessidade de desenvolver ações e intervenções de sensibilização e orientação de toda a equipe obstétrica a fim de possibilitar o acompanhamento psicológico e psiquiátrico, quando necessário, e assim minimizar os prejuízos biopsicossociais à mãe e ao recém-nascido.

Descritores: Depressão pós-parto; período pós-parto; questionário.

ABSTRACT

Postpartum depression is an important public health problem, affecting both the mother's health and the child's development. It usually starts between two weeks and three months after delivery and has a prevalence between 10 and 29% in Brazil. The present study aimed to evaluate the prevalence of postpartum depression in postpartum women who underwent postpartum consultations at Hospital do Servidor Público "Francisco Morato de Oliveira" - São Paulo. It is a study of quantitative, analytical, observational and cross-sectional design. Data collection took place over between December 2021 and July 2022, during which a questionnaire was applied to 60 postpartum women attented in postpartum consultations. The questionnaire adressed personal data and questions inherent to the Edimburgh Postpartum Depression Scale, used to assess the probability of the disease. It was found that there was a higher prevalence of puerperal women in the age group from 31 to 40 years. Regarding parity, there was a greater number of primiparous patients, with only one pregnancy and one delivery, about 30 puerperal women (50.0%). In addition, regarding the time of delivery at the first consultation, most of the puerperal women attended the consultation between 41 and 50 days after delivery. Most puerperal women had a final score of less than ten points, indicating a low risk of depression. However, the prevalence of postpartum depression or risk of having it was 41.7%, more than the national rate. The results serve as na aid in the epidemiological knowledge of the population involved and demonstrate the need to develop actions to sensitize and guide the entire obstetric team in order to enable psychological and psychiatric follow-up, when necessary and thus minimize the biopsychosocial damages to the mother and the newborn.

Keywords: Postpartum depression; postpartum period; questionnarie.

Nina Pires de Lemos E-mail: ninapiresdelemos@hotmail.com Data de submissão: 04/01/2023 Data de aceite: 11/04/2023

Correspondência:

Trabalho realizado:

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO. Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 4º andar - Vila Clementino -CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil. Lemos NP, Amedi EK

INTRODUÇÃO

A depressão pós-parto (DPP) é um importante problema para o binômio mãe-recém-nascido e pode acarretar importantes problemas no desenvolvimento da criança. A depressão é um transtorno mental frequente, que acomete cerca de 300 milhões de pesso-as. Corresponde a uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Caracteriza-se pela presença de humor depressivo, perda de interesse ou prazer em quase todas as atividades. Leva à necessidade de cuidados, e, consequentemente, a rearranjos cotidianos para provê-los ¹⁻³.

As mulheres vivenciam 1,5 a 3 vezes mais transtornos depressivos do que os homens. No puerpério, fase em que ocorrem diferentes transformações fisiológicas e psíquicas, há maior possibilidade de ocorrência da DPP. Na maioria dos casos tem início nas primeiras quatro semanas após o parto e tem seu pico nos seis primeiros meses. A prevalência da depressão pós-parto varia entre 10 a 20% de acordo com a literatura ⁴⁻⁷.

No Brasil, os estudos apontam para uma prevalência aproximada de 19%. Dentre as principais variáveis associadas com a ocorrência de depressão estão a renda familiar, o desejo da gestação e a preferência pelo sexo da criança. Os principais sintomas são desânimo persistente, sentimento de culpa, alterações do sono, idéias suicidas, medo de machucar o filho, alteração do apetite e da libido e diminuição do nível de funcionamento mental ^{5,8}.

De acordo com a intensidade dos sintomas, a paciente pode ser classificada como portadora de depressão grave ou não, além da existência do *blue puerperal* e da psicose puerperal. Um método de rastreio muito utilizado atualmente é a escala de Edimburgo, que pode ser aplicada durante a gestação ou no puerpério. Quando o quadro é diagnosticado de maneira adequada e o tratamento é instituído precocemente, os resultados terapêuticos costumam ser bastante bons e mais benéficos ao recém-nascido e à mãe. Por outro lado, quadros negligenciados e em pacientes graves, podem,

inclusive, acarretar risco de vida para o recém-nascido. Diante da série de repercussões que podem ser desencadeadas pela DPP, faz-se necessário um estudo prospectivo para avaliar essa condição nas puérperas do serviço ^{7,9-11}.

A depressão pós-parto tem sido alvo de inúmeros estudos, tendo em vista o aumento da sua prevalência, a dificuldade diagnóstica, os danos causados à mãe, bem como pelo seu impacto no desenvolvimento infantil. Essa associação de fatores coloca em relevo a magnitude de um problema de saúde pública e que necessita de maior atenção por parte das políticas públicas, dos profissionais de saúde em geral e dos pesquisadores e profissionais da área da saúde mental.

Desta forma, este estudo justificase pelo interesse em analisar a necessidade
de maior envolvimento no aspecto da
saúde mental após avaliação da depressão
pós-parto nas puérperas que realizaram
acompanhamento no HSPE – FMO. Estudos
como estes são relevantes porque diversas
mudanças na abordagem clínica dessas
pacientes podem interferir na redução do
desenvolvimento de DPP, no controle de
sintomas e melhora da relação da mãe com
seu filho. Com isso, ao estudar um público
específico será possível conhecer a realidade
desta condição e possivelmente desenvolver
estratégias interventivas.

Objetivo primário

Avaliar a prevalência da DPP nas puérperas acompanhadas no Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE-FMO de São Paulo.

Objetivo secundário

- Identificar idade e paridade das participantes com acometimento pela afecção.
- Avaliar estratégias para diagnóstico e conduta nessas pacientes.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de natureza quantitativa analítica, observacional e delineamento transversal.

O projeto em questão foi submetido na Plataforma Brasil, em seguida, ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HSPE. Após a aprovação, prosseguiu-se com a aplicação da Escala de Depressão Pós-Parto de Edimburgo (Edinburgh Post-Natal Depression Scale - EPDS) associada à coleta dos dados pessoais (nome, idade, paridade, tempo decorrido do parto) na consulta puerperal, realizada entre 30 e 60 dias após o parto. O EPDS é um instrumento de registro para avaliar a possibilidade de DPP, desenhado para complementar a avaliação clínica. Foi validado no Brasil em 2000, com confirmada confiabilidade e sensibilidade na detecção da depressão nesta fase da vida 8. Tal instrumento é composto de um enunciado e dez questões, com quatro opções cada. As opções são cotadas de acordo com a presença e a gravidade crescente dos sintomas. As questões números 1, 2 e 4 são pontuadas em ordem crescente (0, 1, 2 e 3) e as demais (3, 5, 6, 7, 8, 9 e 10), são pontuadas inversamente (3, 2, 1, 0). Cada item é somado aos restantes para obter a pontuação total. Uma pontuação de 10 ou mais indica a probabilidade de depressão, mas não a sua gravidade.

Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídas puérperas que tiveram o parto e a consulta de puerpério no HSPE, tanto do alto quanto de baixo risco. Não foram incluídas na pesquisa: puérperas com transtorno psiquiátrico previamente conhecido, pacientes abaixo de 18 anos, além daquelas que perderam o seguimento e deixaram de fazer acompanhamento no serviço.

A coleta de dados ocorreu no decorrer de oito meses, entre dezembro de 2021 e julho de 2022, realizada pelos autores responsáveis. O questionário foi respondido por 60 puérperas, após esclarecimento e autorização através de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Os dados coletados foram armazenados em planilha no *Microsoft Office Excel* e analisados com o auxílio do *software Statistical Package for the Social* (SPSS), que permite a realização de análise estatística. A análise estatística descritiva e os dados de variáveis contínuas

foram reportados através da média e desvio padrão ou mediana e percentis, a depender da normalidade de distribuição. Os dados categóricos foram reportados em forma de frequência e percentagens, evidenciados em tabelas. A comparação entre os grupos foi feita por meio do teste do qui quadrado, teste de Fisher ou outros testes estatísticos que se mostraram necessários para avaliação dos desfechos. Foi considerado risco alfa menor ou igual a 5% e intervalo de confiança de 95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com Ntaouti et al.¹², a depressão materna e a depressão após o parto constituem um problema grave, uma vez que a tristeza materna atinge cerca de 43% das mulheres no terceiro dia após o parto e a depressão pósparto aflige 10-15% das mulheres.

Participaram da pesquisa 60 puérperas, de 18 a 49 anos de idade, que realizaram consultas puerperais no HSPE.

Na tabela 1, verificam-se as características das puérperas deste estudo, quanto à idade, paridade e tempo após o parto na consulta.

Tabela 1 - Características das puérperas quanto a idade e ao parto. (n = 60)

Variável	N	%
Idade		
18 a 30	17	28,3
31 a 40	36	60,0
≥ 41	7	11,7
Paridade		
G1P1	30	50,0
G2P2	19	31,7
G3P3	4	6,6
G2P1A1	4	6,6
G3P2A1	1	1,7
G4P2A2	1	1,7
G5P2A3	1	1,7
Tempo do parto		
< 30 dias	2	3,3
30 a 40 dias	21	35,0
41 a 50 dias	25	41,7
≥ 51 dias	12	20,0

Legenda: G: gestação; P: parto; A: abortamento

Lemos NP, Amedi EK 62

Verificou-se que houve maior prevalência de puérperas na faixa etária de 31 a 40 anos, total de 36 mulheres (60,0%). Biscegli et al.¹³, em estudo transversal de aplicação da EPDS às mulheres atendidas em um hospital escola no estado de São Paulo, no ano de 2016, entrevistaram 120 puérperas, de 18 a 42 anos de idade, cuja média de idade foi 25,3 ± 6,4 anos. Semelhante à presente análise, Oliveira et al.¹⁴, em estudo para descrever uma amostragem de 573 gestantes atendidas pelo serviço de pré-natal de um ambulatório de Belo Horizonte - MG, avaliaram 546 gestantes com média de 36 anos.

Geralmente, os fatores associados à depressão pós-parto são a menor escolaridade e o baixo nível socioeconômico, gravidez em adolescentes e em mulheres maiores de 35 anos, os antecedentes pessoais de depressão ou tentativas de suicídio, pouco apoio do parceiro no pósparto e complicações obstétricas ¹³.

Em face a essa afirmação, no presente estudo não foi possível verificar a escolaridade e o nível socioeconômico das pacientes. No entanto, verificou-se que a maioria delas apresentaram idade acima de 30 anos, corroborando a afirmação de Biscegli et al. (2017) ¹³.

De acordo com Garfield ¹⁵, os fatores de risco para o desenvolvimento de depressão pósparto incluem a idade da gestante. Nesse aspecto, neste estudo mais de 60% das gestantes possuem como fator de risco a idade acima dos 30 anos.

Segundo Benincasa et al.¹6 os índices elevados de DPP nessa faixa etária podem estar associados a sentimentos de medo e preocupação sobre a criação do filho, presentes nas puérperas de idade mais avançada, aliados à percepção de julgamentos de terceiros em relação à idade para a maternidade.

Com relação à paridade, houve maior número de pacientes primíparas (G1P1), com apenas uma gestação e um parto, 30 puérperas (50,0%). Além disso, com relação ao tempo de parto na primeira consulta, a maioria das puérperas compareceram à consulta entre 41 a 50 dias do parto, ou seja 25 (41,7%) mulheres (Tabela 1).

De acordo com Andrade et al.¹⁷, o período puerperal é uma fase na qual a mulher se torna mais suscetível a diversos graus de sofrimento psíquico, pois se mostra mais sensível às mudanças no estilo de vida e, muitas vezes, os recursos de enfrentamento para essas situações são escassos, predispondo-a ao desenvolvimento de transtornos mentais, dos quais os sintomas depressivos são comuns em cerca de 70 a 90 das mulheres.

No quadro 1, verifica-se o detalhamento das perguntas realizadas a partir do questionário de Edimburgo (EPDS) e a prevalência das respostas fornecidas pelas pacientes deste estudo.

Quadro 1: Perguntas e respostas - Questionário de Edimburgo aplicado na 1º consulta após o parto.

Variável		Respostas			
Perguntas sobre o bem estar	0	1	2	3	
Eu tenho sido capaz de rir e achar graça das coisas?	32	20	8	0	
Eu sinto prazer quando penso no que está por acontecer no meu dia-a-dia?	25	30	5	0	
Eu tenho me culpado sem necessidade quando as coisas saem erradas?	8	14	29	9	
Eu tenho me sentido ansiosa ou preocupada sem uma boa razão?	8	24	23	5	
Eu tenho me sentido assustada ou em pânico sem um bom motivo?	29	18	12	1	
Eu tenho me sentido esmagada pelas tarefas e acontecimentos do dia-a-dia?	7	23	21	9	
Eu tenho me sentido tão infeliz que tenho tido dificuldade de dormir?	33	19	7	1	
Eu tenho me sentido triste ou arrasada?	23	22	9	6	
Eu tenho me sentido tão infeliz que tenho chorado?	32	21	6	1	
A idéia de fazer mal a mim mesma passou por minha cabeça?	56	2	1	1	

O questionário de Edimburgo aplicado continha 10 perguntas, sendo que em cerca de cinco perguntas houve maior número de respostas de pontuação 0.

No entanto, Oliveira et al.¹⁸, destacaram em seu estudo uma variação do rastreio positivo para a depressão, através do EPDS, do segundo para o terceiro trimestre, e relataram a necessidade de novos estudos que avaliem esse fenômeno.

Na depressão pós-parto, a puérpera tem dificuldades para entender o motivo de estar deprimida, uma vez que se acredita estar em um período feliz. No entanto, pode ocorrer exaustão física, o que leva ao estresse extremo, em decorrência das novas rotinas como amamentar e a redução das horas de sono ¹⁹.

A depressão pós-parto possui alta prevalência e apresenta expressão multifacetada. Além disso, desenvolve-se em um contexto ainda não totalmente esclarecido, com uma variedade de possíveis fatores condicionantes, que se manifestam com intensidades variadas e se inter-relacionam de várias maneiras ²⁰.

Na tabela 2, é possível encontrar o detalhamento das respostas da puérperas EPDS, a pontuação final encontrada e a prevalência de depressão pós-parto.

Tabela 2: Detalhamento das respostas e total final obtido após aplicação do questionário.

Variável	N	%
Respostas		
Resposta 0	253	-
Resposta 1	191	-
Resposta 2	161	-
Resposta 3	33	-
Pontuação das repostas		
< 10	35	58,3
≥ 10	25	41,7

De modo geral, das perguntas realizadas neste estudo, houve maior número de respostas de pontuação 0 (253), seguido de respostas de pontuação 1 (191). Ademais, a maioria das puérperas apresentou uma pontuação final menor que dez pontos, indicando baixo risco de

depressão. No entanto, a prevalência de DPP ou risco de apresentá-la, foi de 41,7%, pois cerca de 25 mulheres apresentaram pontuação igual ou maior que 10.

No estudo de Biscegli et al.¹³, a análise dos resultados da aplicação da EPDS na pesquisa em foco detectou prevalência de 23,3% de DPP, compatível com a média nacional (10 a 29%). Desta maneira, apesar de a maioria das participantes deste estudo terem pontuado abaixo de 10, a prevalência da DPP (41,7%), foi considerada alta em relação à média nacional.

A taxa de prevalência do risco para desenvolvimento da DPP, segundo a EPDS obtidas neste estudo de 41,7%, foi semelhante à encontrada em alguns estudos internacionais na China (54.5%) ²¹ e na Colômbia (46.3%) ²².

Segundo Mughal et al.²³, cerca de uma em cada sete mulheres pode desenvolver DPP. Enquanto as mulheres que experimentam o *blue puerperal* tendem a se recuperar rapidamente, a DPP tende a ser mais longa e afeta gravemente a capacidade das mulheres de retornar à função normal.

De acordo com Oliveira et al.¹⁴, a depressão perinatal se constitui como importante causa de morbidade gestacional, com consequências significativas para a gestante, para o bebê e com grande impacto para a saúde pública.

Portanto, acredita-se que a maternidade, além dos aspectos positivos socialmente conhecidos, pode representar um momento difícil para as mulheres, até que ocorram as necessárias adaptações à nova rotina e experiência de vida.

CONCLUSÃO

A prevalência de depressão pós-parto ou risco de apresentá-la foi de 41,7% e se apresentou acima da média nacional, porém com um número de participantes questionável. Verificou-se que houve maior prevalência de puérperas na faixa etária acima de trinta anos e primíparas (G1P1), além da maioria ter comparecido à consulta com mais de quarenta dias do parto.

Lemos NP, Amedi EK

Os resultados evidenciados demonstram a necessidade de desenvolver ações e intervenções de sensibilização e orientação de toda a equipe obstétrica, levando em consideração os prejuízos biopsicossociais maternos decorrentes da afecção e os prejuízos ao desenvolvimento cognitivo, social e emocional dos bebês.

É importante ressaltar que, neste processo, os profissionais de saúde, juntamente com o apoio da família e da sociedade, devem representar um papel importante não apenas na promoção e prevenção da depressão pósparto, mas também no diagnóstico precoce e tratamento adequado da mesma, para minimizar as complicações tanto para as mães quanto para os bebês.

REFERÊNCIAS

- 1. Organização Pan-Americana de Saúde. Depressão [Internet]. Folha Informativa; 2021 [citado 2023 Abr 13]. Disponível em: https://www.paho.org/pt/topicos/depressao.
- 2. Brasil. Ministério da Saúde. Depressão: causas, fatores de risco, sintomas, diagnóstico, prevenção e tratamentos [Internet]. 2022 [citado 2023 Abr 13]. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao.
- 3. Santos RN, Bellato R, Araújo LF, Almeida KB, Souza IP. Lugares do homem no cuidado familiar no adoecimento crônico. Rev Esc Enferm USP. 2018;52(12):03398.
- 4. Arrais R, Araújo TC. Depressão pós-parto: uma revisão sobre fatores de risco e de proteção. Psicol Saúde Doenças. 2017;18(3):828-45.
- 5. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum depression: pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. Annu Rev Med. 2019;70(21):183-96.
- 6. Putnam KT, Wilcox M, Robertson-Blackmore E, Sharkey K, Bergink V, Munk-Olsen T, et al. Clinical phenotypes of perinatal depression and

time of symptom conset: analysis of data from an international consortium. Lancet Psychiatry. 2017;4(6):477-85.

- 7. Slomian J, Honvo G, Emonts P, Reginster JY, Bruyère O. Consequences of maternal postpartum depression: a systematic review of maternal and infant outcomes. Womens Health. 2019;15(12):174-88.
- 8. Gjerdingen D, Crow S, McGovern P, Miner M, Center B. Postpartum depression screening at well-child visits: validity of a 2-question screen and the PHQ-9. Ann Fam Med. 2009;7(1):63-70.
- 9. Anokye R, Acheampong E, Ainooson AB, Obeng EI, Akwasi AG. Prevalence of postpartum depression and interventions utilized for its management. Ann Gen Psychiatry. 2018;17(1):1-8.
- 10. Cantilino A, Carvalho JA, Maia A, Albuquerque C, Cantilino G, Sougey EB. Translation, validation and cultural aspects of postpartum depression screening scale in Brazilian Portuguese. Transcult Psychiatry. 2007;44(4):672-84.
- 11. Ghaedrahmati M, Kazemi A, Kheirabadi G, Ebrahimi A, Bahrami M. Postpartum depression risk factors: a narrative review. J Educ Health Promot. 2017;6:60.
- 12. Ntaouti E, Gonidakis F, Nikaina F, Varelas D, Creatsas G, Chrousos G. Siahanidou T. Maternity Blues: risk factors in Greek population and validity of the Greek version of Kennerley and Gath's Blues Questionnaire. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;33(13):2253-62.
- 13. Biscegli TS, Silva GS, Romualdo PF, Oliveira MS, Silva BR, Solim F. Depressão pós-parto e tipo de parto: perfil de mulheres atendidas em um hospital-escola. CuidArte Enferm. 2017;11(1):59-65.
- 14. Oliveira EL, Xisto LG, Oliveira MC, Caús VA, Luna AS, Ribeiro CC, et al. Perfil epidemiológico de gestantes acompanhadas em serviço público de pré-natal e grupo de pesquisa em depressão perinatal em Belo Horizonte. Braz J Health Rev. 2021;4(6):24320-24330.

- 15. Garfield L, Holditch-Davis D, Carter CS, McFarlin BL, Achwertz D, Seng JS, et al. Risk factors for postpartum depressive symptoms in low-income women with very low-birth-weight infants. Adv Neonatal Care. 2015;15(1):E3-E8.
- 16. Benincasa M, Freitas VB, Romagnolo AN, Januário BS, Heleno MG. O pré-natal psicológico como um modelo de assistência durante a gestação. Rev SBPH. 2019;22(1):238-57.
- 17. Andrade M, Demitto MO, Dell Agnolo CM, Torres MM, Carvalho MD, Pelloso SM. Tristeza materna em puérperas e fatores associados. Rev Port Enferm Saúde Mental. 2017;(18):8-13.
- 18. Oliveira LS, Matão ME, Nascimento JP, Guimarães ER. Caracterização de puérperas de risco para depressão pós-parto. Braz J Develop. 2020;6(6):32962-976.
- 19. Oliveira NP. Depressão Pós-Parto: principais causas e sintomas. Psicologado. 2018;6:1-12.

- 20. Campos BC, Rodrigues O. Depressão pósparto materna: crenças, práticas de cuidado e estimulação de bebês no primeiro ano de vida. Psico. 2015;46(4):483-92.
- 21. Jin Q, Mori E, Sakajo A. Risk factors, cross-cultural stressors and postpartum depression among immigrant Chinese women in Japan. Int J Nurs Pract. 2016;22 Suppl 1:38–47.
- 22. Cuero-Vidal OL, Díaz-Marín AM. Prevalencia de depresión posparto en el Hospital San Juan de Dios, Cali, Colombia. Septiembre-Diciembre, 2011. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2013;64(4):371–78.
- 23. Mughal S, Azhar Y, Siddiqui W. Postpartum depression. In: StatPearls [Internet]. 2022 [cited 2023 Maio 15]. Available from: https://www.ncbi.nlem.nih.gov/books/NBK519070/>.