

Centro Universitário de Adamantina
Revista Científica OMNIA Saúde
e-ISSN 1806-6763
<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.821>

Nathalia Barbosa Pasa¹;
Thayrine Machado Vilela¹;
Emanoel Moreira Perez¹;
Anderson Wesley de Souza Dias¹;
Guilherme Dias Bonadirman¹

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário
de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
nathaliapasa@gmail.com

Recebido em: 31/07/2024
Aceito em: 01/10/2024

Abstract: Obstetric brachial plexus paralysis, known as Erb-Duchenne paralysis, is a neurological condition that affects newborns due to brachial plexus injuries during childbirth. Early diagnosis and proper management are crucial to ensure better functional outcomes and quality of life for affected children. A systematic literature review was conducted to examine recent studies on Erb-Duchenne paralysis and its therapeutic approaches. Studies investigating surgical interventions, rehabilitation therapies, functional evaluation, and long-term prognosis in children with the condition were considered. The search included scientific databases and recent reviews to provide a comprehensive and updated perspective on the topic. The reviewed studies highlighted the importance of early referral to multidisciplinary specialty centers, the effectiveness of surgical interventions such as pediatric shoulder arthroscopy and tendon transfers, the relevance of personalized rehabilitation therapies such as modified constraint-induced movement therapy, and the long-term functional analysis in patients with obstetric brachial plexus paralysis. The implementation of evidence-based practices, collaboration among healthcare professionals, and personalized patient care are essential to ensure the best

Resumo: A paralisia obstétrica do plexo braquial, conhecida como paralisia de Erb-Duchenne, é uma condição neurológica que afeta recém-nascidos em decorrência de lesões no plexo braquial durante o parto. O diagnóstico precoce e o manejo adequado são fundamentais para garantir melhores desfechos funcionais e qualidade de vida para as crianças afetadas. Uma análise sistemática da literatura foi realizada para revisar estudos recentes sobre a paralisia de Erb-Duchenne e suas abordagens terapêuticas. Foram considerados estudos que investigaram intervenções cirúrgicas, terapias de reabilitação, avaliação funcional e prognóstico a longo prazo em crianças com a condição. A busca incluiu bases de dados científicas e revisões recentes para abranger uma visão abrangente e atualizada do tema. Os estudos revisados destacaram a importância do encaminhamento precoce para centros de especialidades multidisciplinares, a eficácia de intervenções cirúrgicas como a artroscopia pediátrica do ombro e transferências tendinosas, a relevância de terapias de reabilitação personalizadas como a terapia de movimento induzido por restrição modificada, e a análise funcional a longo prazo em pacientes com paralisia obstétrica do plexo braquial. A implementação de práticas baseadas em evidências, a colaboração entre profissionais de saúde e a atenção personalizada ao paciente são essenciais para garantir o melhor manejo clínico e a qualidade de vida dessas crianças. A evolução das estratégias terapêuticas promete impactar positivamente a reabilitação e a adaptação funcional dos pacientes com paralisia obstétrica do plexo braquial, reforçando a importância da atenção individualizada e do acompanhamento contínuo nesses casos.

Palavras-chave: Paralisia do plexo braquial; Síndrome de Erb-Duchenne; Reabilitação pediátrica.

clinical management and quality of life for these children. The evolution of therapeutic strategies promises to positively impact the rehabilitation and functional adaptation of patients with obstetric brachial plexus paralysis, reinforcing the importance of individualized attention and continuous follow-up in these cases.

Keywords: Brachial plexus paralysis; Erb-Duchenne syndrome; Pediatric rehabilitation.

INTRODUÇÃO

A paralisia de Erb-Duchenne, uma forma comum de paralisia obstétrica do plexo braquial em recém-nascidos, requer uma abordagem clínica abrangente para otimizar o resultado funcional a longo prazo. Como destacado por Muhlestein *et al.*, o encaminhamento precoce para centros de especialidades multidisciplinares é fundamental para garantir o acompanhamento adequado e a aplicação de intervenções personalizadas (1). Essa abordagem colaborativa entre diferentes profissionais de saúde pode melhorar significativamente a gestão da paralisia de Erb-Duchenne em crianças.

Dito isso, estudos como o de Imam *et al.* demonstram a eficácia da artroscopia pediátrica do ombro em casos específicos, como instabilidade, paralisia obstétrica do plexo braquial e lesões parciais do manguito rotador (2). Essas opções de tratamento cirúrgico podem ser consideradas em conjunto com terapias não cirúrgicas, dependendo da gravidade e da progressão dos sintomas. É essencial avaliar cada caso individualmente para determinar a melhor abordagem para cada paciente.

Avaliar o impacto funcional e a qualidade de vida das crianças afetadas pela paralisia de Erb-Duchenne é crucial para monitorar o progresso e ajustar o plano de cuidados conforme necessário. Conforme destacado por Oh *et al.*, as abordagens inovadoras, como a cirurgia assistida por robô, podem oferecer opções de tratamento promissoras para certas complicações neurológicas, como a síndrome do desfiladeiro torácico neurogênico (3).

Em suma, o manejo clínico pediátrico da paralisia de Erb-Duchenne requer uma abordagem holística e personalizada, que inclui intervenções tanto conservadoras quanto cirúrgicas, conforme apropriado para cada caso. É fundamental promover a colaboração entre profissionais de saúde, pais e cuidadores para garantir o melhor resultado funcional e qualidade de vida para as crianças afetadas.

Este artigo busca explorar as diversas estratégias de tratamento disponíveis, ressaltando a importância do diagnóstico precoce, do acompanhamento multidisciplinar e da pesquisa contínua para aprimorar a gestão clínica da paralisia de Erb-Duchenne e melhorar os desfechos a longo prazo para os pacientes pediátricos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão da literatura, por meio de diversas bases de dados, incluindo PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, com o objetivo de identificar estudos relevantes publicados desde 2020 até a presente data. Os critérios de inclusão e exclusão foram definidos de acordo com os objetivos da revisão. A seleção inicial dos estudos foi realizada com base nos títulos e resumos, seguida pela avaliação completa dos textos dos estudos potencialmente relevantes. Os dados relevantes foram extraídos dos estudos selecionados, incluindo características do estudo, características da amostra, intervenção realizada e desfechos relatados. Após a extração de dados, foi realizada uma análise quantitativa dos estudos incluídos para avaliar a qualidade metodológica e a consistência dos resultados.

Critérios de Inclusão:

- Estudos disponíveis em inglês, português ou espanhol.
- Estudos publicados desde junho de 2020 até janeiro de 2024.
- Estudos publicados em periódicos revisados por pares.
- Estudos que abordem a incidência da Paralisia de Erb-Duchenne (PED) em decorrência da macrossomia fetal.
- Estudos que avaliem o prognóstico da Paralisia de Erb-Duchenne, incluindo níveis de funcionalidade do membro afetado.
- Estudos que utilizem métodos adequados para estimar a incidência de PED em decorrência da macrossomia fetal, como coortes prospectivas, estudos de base populacional ou revisões sistemáticas.
- Estudos que forneçam dados quantitativos sobre o prognóstico da PED em termos de funcionalidade do membro afetado, incluindo medidas de recuperação funcional, qualidade de vida relacionada à saúde ou resultados funcionais específicos.

Critérios de Exclusão:

- Estudos que não abordem diretamente a incidência da Paralisia de Erb-Duchenne em decorrência da macrossomia fetal ou o prognóstico da condição.
- Estudos que não estejam disponíveis integralmente ou que sejam apenas resumos de eventos.
- Estudos com amostras não representativas ou com metodologias questionáveis para estimar a incidência da PED ou avaliar o prognóstico da condição.
- Estudos que não forneçam dados quantitativos relevantes sobre o prognóstico da PED em termos de funcionalidade do membro afetado.
- Estudos que não forneçam informações detalhadas sobre a intervenção realizada ou os desfechos relatados.

A busca foi realizada no período de março a abril de 2024, e os descritores em inglês utilizados na busca incluíram termos relacionados à Paralisia de Erb-Duchenne, à macrossomia fetal e ao prognóstico da PED em relação à funcionalidade dos membros afetados (“Erb-Duchenne palsy” OR “brachial plexus palsy” OR “obstetric brachial plexus palsy” AND “prognosis” OR “functional outcome” OR “functional recovery” OR “long-term outcome”) e (“brachial plexus palsy” OR “Erb-Duchenne palsy” OR “obstetric brachial plexus palsy” OR “neonatal brachial plexus palsy” AND “fetal macrosomia” AND “incidence”). Para isso, foram

utilizados operadores booleanos, como "AND" e "OR", a fim de combinar os termos de busca de maneira eficaz.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados 17 resultados referentes ao tema. A incidência de Paralisia Obstétrica do Plexo Braquial (POPB) relacionada à macrossomia fetal foi avaliada em diversos estudos. Foram identificados fatores de risco associados à POPB nos Estados Unidos, destacando a macrossomia fetal como um potencial contribuinte (4). A eficácia das transferências tendinosas na restauração da função do ombro em casos de POPB foi discutida, sugerindo que a macrossomia fetal pode aumentar o risco de lesão do plexo braquial durante o parto (5, 6).

Em estudos que se concentram nos resultados de procedimentos cirúrgicos secundários em pacientes com POPB, observou-se uma divergência de resultados. Um dos estudos destacou a importância de pesquisas mais detalhadas sobre os procedimentos cirúrgicos no antebraço e cotovelo (7), enquanto outro sugeriu melhorias na função do ombro após cirurgias secundárias, embora com variações consideráveis nos resultados entre os pacientes (8). Essas descobertas ressaltam a necessidade de uma abordagem individualizada no manejo cirúrgico da POPB, levando em consideração a gravidade da lesão e as características específicas de cada paciente.

Adicionalmente, estudos contribuíram para a avaliação dos resultados do tratamento da POPB (9, 10). A tradução e validação de uma escala de avaliação do plexo braquial, destacando a importância de ferramentas de avaliação confiáveis para monitorar a progressão da doença e avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas foi descrita (9). Outro estudo investigou os resultados da função manual após tratamento cirúrgico da POPB, ressaltando a importância de estratégias de reabilitação multidisciplinares para otimizar os resultados funcionais a longo prazo (10).

Vários estudos exploraram diferentes abordagens cirúrgicas e de reabilitação para pacientes com POPB. Por exemplo, Imam *et al.* e Porcellini *et al.* investigaram a eficácia de procedimentos cirúrgicos, como a artroscopia de ombro e a artroplastia reversa, para melhorar a função do ombro em pacientes com POPB (2, 11). Esses estudos destacam a importância de intervenções cirúrgicas precoces e individualizadas para maximizar os resultados funcionais. Ao mesmo tempo, estudos como Op de Coul *et al.* compararam diferentes abordagens de reabilitação, como órteses

dinâmicas versus gessos seriados, para tratar contraturas de flexão do cotovelo em neonatos com POPB, destacando a eficácia relativa dessas intervenções e suas implicações na função do membro afetado (12).

Outros estudos exploraram questões específicas relacionadas à POPB, como a síndrome do desfiladeiro torácico neurogênico (3), complicações neurológicas em pacientes com COVID-19 (13), e fatores de risco associados à POPB (4). Essas pesquisas complementares abordam os mecanismos subjacentes, complicações potenciais e determinantes epidemiológicos da POPB, além do prognóstico e da funcionalidade do membro afetado pela POPB, por meio do resultado funcional a longo prazo da cirurgia secundária no ombro em pacientes com paralisia obstétrica do plexo braquial, o que fornecendo informações sobre os níveis de funcionalidade alcançados após intervenções cirúrgicas (8). Foram analisados ainda os resultados da cirurgia no tratamento da paralisia completa do plexo braquial ao nascer, fornecendo informações sobre a função da mão após o tratamento (10).

Os resultados sugerem que a cirurgia secundária no ombro em pacientes com paralisia obstétrica do plexo braquial pode melhorar significativamente a função a longo prazo. Procedimentos cirúrgicos secundários no antebraço e cotovelo em casos de POPB neonatal foram revisados, destacando a importância do manejo cirúrgico para melhorar a funcionalidade do membro afetado (7).

A versão em português do Brasil, da escala de medição de resultados do plexo braquial (BPOM-Br), demonstrou ser uma ferramenta confiável e válida para avaliar pacientes com lesões do plexo braquial (6). Isso pode facilitar a pesquisa e a prática clínica nesse contexto.

Portanto, a revisão da literatura revelou uma variedade de estudos que abordaram a relação entre a macrossomia fetal e a incidência de Paralisia de Erb-Duchenne (PED). Como abordado anteriormente, foi apontada uma associação significativa entre o tamanho fetal excessivo e o risco aumentado de lesão do plexo braquial durante o parto.

Estudos epidemiológicos recentes relataram uma incidência variável de PED em neonatos com macrossomia fetal, com taxas que variam de acordo com a definição utilizada para macrossomia e os critérios diagnósticos adotados para PED (14). As evidências sugerem que bebês nascidos de mães com diabetes gestacional ou com histórico de macrossomia fetal apresentam um risco elevado de desenvolver PED, destacando a importância da

vigilância e manejo adequado durante o parto de fetos macrossômicos e do encaminhamento precoce para centros especializados multidisciplinares visando otimizar os resultados em crianças com paralisia do plexo braquial neonatal(1).

Quanto ao prognóstico da PED em relação à funcionalidade do membro afetado, os estudos revisados forneceram dados importantes. Embora a maioria dos pacientes apresente alguma recuperação espontânea ao longo do tempo, a extensão da recuperação funcional varia consideravelmente de acordo com a gravidade da lesão inicial e a eficácia das intervenções terapêuticas (15).

A revisão da literatura identificou uma tendência geral de resultados favoráveis em termos de funcionalidade do membro afetado, com muitos pacientes alcançando níveis satisfatórios de recuperação e independência funcional após intervenções precoces e adequadas, como fisioterapia, terapia ocupacional e, em alguns casos, cirurgia reparadora do plexo braquial (16). No entanto, é importante ressaltar que uma proporção significativa de pacientes pode apresentar sequelas permanentes, incluindo limitações de movimento, fraqueza muscular e disfunção sensorial, ressaltando a importância da detecção precoce, intervenção multidisciplinar e acompanhamento a longo prazo para otimizar os resultados funcionais e a qualidade de vida desses pacientes.

A paralisia de Erb-Duchenne, uma forma comum de paralisia obstétrica do plexo braquial em recém-nascidos, tem sido objeto de estudo em diversas pesquisas recentes. Estudos como o de Muhlestein *et al.* destacam a importância do encaminhamento precoce para centros de especialidades multidisciplinares a fim de otimizar os desfechos em crianças com a condição(1). Por outro lado, a pesquisa de Van der Looven *et al.* ressalta a relevância de identificar os fatores de risco associados à paralisia obstétrica do plexo braquial, contribuindo para uma melhor compreensão e prevenção da condição (17).

A eficácia de intervenções cirúrgicas no manejo da paralisia de Erb-Duchenne também tem sido investigada. Imam *et al.* destacam que a artroscopia pediátrica do ombro pode ser indicada para casos específicos, como instabilidade, paralisia obstétrica do plexo braquial e lesões parciais do manguito rotador, demonstrando benefícios significativos (2). O estudo de Thamer *et al.* aborda a relevância das transferências tendinosas na restauração da função do ombro em pacientes com paralisia obstétrica do plexo braquial, evidenciando uma abordagem terapêutica eficaz para melhorar a qualidade de vida

desses indivíduos(6).

A avaliação funcional e a adaptação a longo prazo dos pacientes com paralisia de Erb-Duchenne são aspectos essenciais a serem considerados no manejo clínico da condição. Sicari *et al.* sugerem que terapias personalizadas, como a terapia de movimento induzido por restrição modificada, podem beneficiar crianças com paralisia obstétrica do plexo braquial, destacando a importância da abordagem com múltiplos profissionais na reabilitação desses pacientes(15).

Por fim, a pesquisa de Porcellini *et al.* destaca a relevância da análise de movimento do ombro em pacientes submetidos a artroplastia reversa do ombro devido à lesão obstétrica do plexo braquial, fornecendo considerações importantes acerca dos resultados funcionais e a eficácia da intervenção cirúrgica nesses casos (11). Em suma, nota-se a complexidade e a diversidade de abordagens no manejo da paralisia obstétrica do plexo braquial, destacando a importância da pesquisa contínua, da abordagem personalizada e da colaboração interdisciplinar no cuidado desses pacientes.

O progresso na compreensão da condição e nas estratégias terapêuticas promete melhorar significativamente os resultados funcionais e a qualidade de vida das crianças afetadas pela paralisia de Erb-Duchenne, reforçando a necessidade de uma abordagem abrangente e baseada em evidências para o manejo clínico desses casos.

CONCLUSÃO

Diante do panorama abordado pelas acerca da paralisia obstétrica do plexo braquial, é evidente que há um avanço significativo no entendimento e no manejo clínico desta condição neurológica em recém-nascidos.

A abordagem personalizada, que envolve desde o diagnóstico precoce até a implementação de intervenções terapêuticas e cirúrgicas adequadas, é fundamental para otimizar os desfechos e a qualidade de vida das crianças afetadas pela paralisia de Erb-Duchenne.

A intervenção cirúrgica, como a artroscopia pediátrica do ombro e as transferências tendinosas, demonstrou ser eficaz na melhoria da função motora e na prevenção de complicações a longo prazo em casos específicos de paralisia obstétrica do plexo braquial.

Cita-se ainda, a implementação de terapias de reabilitação personalizadas e a avaliação funcional a longo prazo são aspectos essenciais a serem considerados no manejo da paralisia de Erb-

Duchenne.

Por fim, ressalta-se a importância de uma abordagem baseada em evidências e centrada no paciente no manejo da paralisia obstétrica do plexo braquial. O progresso na compreensão da condição e no desenvolvimento de intervenções terapêuticas inovadoras promete impactar positivamente a qualidade de vida e o prognóstico dessas crianças, destacando a necessidade contínua de colaboração dos profissionais de saúde, pesquisa e práticas clínicas atualizadas para garantir o melhor cuidado possível aos pacientes com paralisia de Erb-Duchenne.

REFERÊNCIAS

- Muhlestein WE, Smith BW, Chang KW, Justice D, Nelson VS, Brown SH, Yang LJ. Early referral to multidisciplinary specialty centers to optimize outcomes in children with neonatal brachial plexus palsy. *Dev Med Child Neurol*. 2024 Jan;66(1):117-124. doi: 10.1111/dmcn.15658. Epub 2023 May 28. PMID: 37246332.
- Imam N, Sudah SY, Manzi JE, Michel CR, Pizzo DM, Menendez ME, Nicholson AD. Pediatric Shoulder Arthroscopy is Effective and Most Commonly Indicated for Instability, Obstetric Brachial Plexus Palsy, and Partial Rotator Cuff Tears. *Arthrosc Sports Med Rehabil*. 2023 Jan 2;5(1):e281-e295. doi: 10.1016/j.asmr.2022.11.016. PMID: 36866288; PMCID: PMC9971909.
- Oh WT, Kim SH, Koh IH, Koh YW, Choi YR. Robot-Assisted Retroauricular Anterior Scaleneotomy for Neurogenic Thoracic Outlet Syndrome. *Clin Orthop Surg*. 2023 Aug;15(4):637-642. doi: 10.4055/cios22296. Epub 2023 May 26. PMID: 37529194; PMCID: PMC10375822.
- Vakhshori V, Bouz GJ, Alluri RK, Stevanovic M, Ghiassi A, Lightdale N. Risk factors associated with neonatal brachial plexus palsy in the United States. *J Pediatr Orthop B*. 2020 Jul;29(4):392-398. doi: 10.1097/BPB.0000000000000706. PMID: 31856038.
- Turner L, Duraku LS, Ramadan S, van der Oest M, Miller C, George S, Chaudhry T, Power DM. Versatility of the double fascicular transfer in reconstruction of elbow flexion paralysis: Intermediate term follow-up and patient-related outcome measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2023 Dec;87:494-501. doi: 10.1016/j.bjps.2023.10.049. Epub 2023 Oct 18. PMID: 37926608.
- Thamer S, Kijak N, Toraih E, Thabet AM, Abdelgawad A. Tendon Transfers to Restore Shoulder Function for Obstetrical Brachial Plexus Palsy: A Systematic Review of the Literature. *JBS Rev*. 2023 Jan 6;11(1). doi: 10.2106/JBS.RVW.22.00165. PMID: 36608169.
- Azer A, Hanna A, Shihora D, Saad A, Duan Y, McGrath A, Chu A. Forearm and elbow secondary surgical procedures in neonatal brachial plexus palsy: a systematic scoping review. *JSES Rev Rep Tech*. 2023 Nov 15;4(1):61-69. doi: 10.1016/j.xrtr.2023.10.003. PMID: 38323202; PMCID: PMC10840578.
- de Joode SGJ, Meijer R, Samijo S, Heymans MJLF, Chen N, van Rhijn LW, Schotanus MGM. Long-term functional outcome of secondary shoulder surgery in brachial plexus birth palsy patients. *Bone Joint J*. 2023 Mar 15;105-B(4):455-464. doi: 10.1302/0301-620X.105B4.BJJ-2022-1069.R1. PMID: 36924164.
- Grechi G, Figueiredo RM, Nakamoto L, Queiroz IP, Pires Pinto da Rocha M, Rodrigues de Sousa Junior R, Leite HR. Translation, reliability, and validity of the Brazilian-Portuguese version of the Brachial Plexus Outcome Measure scale (BPOM-Br). *Disabil Rehabil*. 2023 Aug 25;1-8. doi: 10.1080/09638288.2023.2251877. Epub ahead of print. PMID: 37626441.
- Siqueira MG, Heise CO, Martins RS, Zaccariotto M, Pessa M, Serman-Neto H. Hand function outcomes following surgical treatment of complete neonatal brachial plexus palsy. *Childs Nerv Syst*. 2024 Jan 6. doi: 10.1007/s00381-023-06269-5. Epub ahead of print. PMID: 38183435.
- Porcellini G, Montemagno M, Manzini C, Fiumana G, Giorgini A, Micheloni G, Tarallo L. Reverse shoulder arthroplasty in obstetric brachial plexus injury: our experience with shoulder motion analysis. *J Orthop Traumatol*. 2023 Nov 10;24(1):59. doi: 10.1186/s10195-023-00736-0. PMID: 37947898; PMCID: PMC10638338.
- Op de Coul LS, Bleeker S, de Groot JH, Nelissen RGHH, Steenbeek D. Elbow flexion contractures in neonatal brachial plexus palsy: A one-year comparison of dynamic orthosis and serial casting. *Clin Rehabil*. 2023 Jan;37(1):72-85. doi: 10.1177/02692155221121011. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36004384; PMCID: PMC9676414.
- Toruńska E, Owczarek-Konopka M, Konopka M, Gielecki JS, Klepacki Ł. Brachial plexopathy as a result of anatomical prone position in COVID-19 patients-Systematic review. *Clin Anat*. 2024 Jan;37(1):92-101. doi: 10.1002/ca.24112. Epub 2023 Aug 30. PMID: 37646090.
- Shah V, Coroneos CJ, Ng E. The evaluation and management of neonatal brachial plexus palsy. *Paediatr Child Health*. 2021 Dec 27;26(8):493-497. doi: 10.1093/pch/pxab083. PMID: 34992702; PMCID: PMC8711584.
- Sicari M, Longhi M, D'Angelo G, Boetto V, Lavorato A, Cocchini L, Beatrice M, Battiston B, Garbossa D, Massazza G, Titolo P. Modified constraint induced movement therapy in children with obstetric brachial plexus palsy: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2022 Feb;58(1):43-50. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06886-6. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34747579; PMCID: PMC9980490.
- Pondaag W, Malessy MJA. Evidence that nerve surgery improves functional outcome for obstetric brachial plexus injury. *J Hand Surg Eur Vol*. 2021 Mar;46(3):229-236. doi: 10.1177/1753193420934676. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32588706; PMCID: PMC7897782.
- Van der Looven R, Le Roy L, Tanghe E, Samijn B, Roets E, Pauwels N, Deschepper E, De Muynck M, Vingerhoets G, Van den Broeck C. Risk factors for neonatal brachial plexus palsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jun;62(6):673-683. doi: 10.1111/dmcn.14381. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31670385.