

Dispositivo intrauterino de levonorgestrel como medida profilática de doenças endometriais em pacientes em hormonioterapia no câncer de mama

Intrauterine device of levonorgestrel as prophylactic measure of endometrial diseases in patients undergoing breast cancer hormonotherapy

Helena Maria Prado **DOMINGUES**¹, Gabriella Micheten **DIAS**¹, Eduarda Menin da **SILVA**¹, Eduardo Von Muhlen Colini **GONÇALVES**², Gabriela Gracia **MALINOSKI**¹, Glória Maria **NASSAR**¹, Naiany Olivotto **MARTINS**¹, Richam Gaze **HAJAR**¹, Valentina Lima Cartaxo da **SILVA**¹, Gerson **RIGHETTO**²

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a doença que mais atinge mulheres mundialmente e um de seus tratamentos consiste na hormonioterapia.

Objetivo: Revisar o uso de tamoxifeno, o efeito protetivo endometrial do sistema intrauterino de levonorgestrel, bem como correlacioná-lo com a utilização do medicamento.

Método: Foi realizada revisão integrativa sobre o assunto no PubMed e Scielo usando os descritores “endométrio, levonorgestrel, tamoxifeno, eventos adversos, câncer de mama”.

Resultado: Dos 882 artigos, apenas 11 respeitaram os critérios de inclusão e exclusão do artigo. O tamoxifeno é medicamento utilizado nessa abordagem terapêutica; porém, um dos seus efeitos é aumentar a proliferação celular no endométrio, podendo favorecer o aparecimento de doenças endometriais.

Conclusão: O efeito protetivo endometrial do levonorgestrel pode se estender em pacientes tratadas com tamoxifeno.

PALAVRAS-CHAVE: Endométrio. Levonorgestrel. Tamoxifeno. Eventos adversos. Câncer de mama.

Mensagem Central

O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel é fator protetor do endométrio em pacientes em tratamento com tamoxifeno pelo mecanismo de atrofia endometrial, atuando como medida profilática das doenças uterinas propiciadas pela hormonioterapia.

Perspectiva

Os estudos disponíveis demonstram efeito protetor do dispositivo intrauterino de levonorgestrel no endométrio de pacientes em tratamento hormonal, visando que o tamoxifeno habitualmente causa alterações endometriais pela afinidade do seu produto aos receptores estrogênicos. A promoção de atrofia epitelial associada ao comprometimento dos receptores pelo DIU tem potencial para utilização como profilaxia de pólipos e tratamento de hiperplasia endometrial atípica.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the disease that most affects women worldwide and one of its treatments consists in the use of hormone therapy.

Objective: To review the use of tamoxifen, the endometrial protective effect of the intrauterine levonorgestrel system, as well as correlate it with the use of the drug.

Method: An integrative review was carried out in the PubMed and Scielo websites using the descriptors “endometrium, levonorgestrel, tamoxifen, adverse event, breast cancer”.

Results: From 882 articles, only 11 met the inclusion and exclusion criteria of the article. Tamoxifen is one of the drugs used in this therapeutic approach, but one of its effects is to increase cell proliferation in the endometrium, which may favor the appearance of some endometrial diseases.

Conclusion: The endometrial protective effect of levonorgestrel seemed to extend in patients treated with tamoxifen.

KEYWORDS: Endometrium. Levonorgestrel. Tamoxifen. Adverse event. Breast cancer.

INTRODUÇÃO

O tratamento adjuvante sistêmico em mulheres com câncer de mama com receptor hormonal positivo, chamado de hormônio terapia, é norteado por duas drogas moduladoras: o anastrozol, utilizado pré-menopausa, e o Tamoxifeno, indicado para pacientes pré e pós menopausa, independentemente do uso de quimioterapia.^{1,2}

O tamoxifeno é um medicamento modulador seletivo de receptores de estrogênio e atua causando o bloqueio desse hormônio em alguns tecidos e mimetizando sua ação em outros. Usado como terapia associada às demais, essa droga bloqueia o estrogênio nas células mamárias, sendo eficiente no tratamento e redução dessas neoplasias hormônio-responsivas.¹

Como o medicamento é difundido pelo organismo, ele simula o efeito do estrógeno no útero e promove a proliferação das células endometriais, além do estroma subepitelial, obstruindo o lúmen glandular e aumentando o risco de câncer de endométrio, alterações císticas e patologias uterinas. O risco de câncer endometrial não está ligado às doses diárias, mas sim, ao uso cumulativo do medicamento.¹

No que concerne os dispositivos intrauterinos com levonorgestrel, entende-se que este libera de forma constante o composto na cavidade uterina e leva à supressão do crescimento endometrial, sendo importante como fator protetivo do endométrio.²

MÉTODO

Foi desenvolvida revisão integrativa de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010).

Na primeira etapa, definiu-se a pergunta norteadora 'Qual o efeito protetor do dispositivo intrauterino de levonorgestrel no endométrio de pacientes em uso de Tamoxifeno?' usando a ferramenta PICO, e o 'O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel como medida profilática de doenças endometriais em pacientes em hormonioterapia de câncer de mama.

Na segunda etapa, foi realizado a busca de artigos nas bases de dados PubMed e Scielo usando os descritores 'endometrium, levonorgestrel, tamoxifen, adverse event e breast cancer', e o booleano AND. Após isso, a sequência de filtros usados foram: últimos 10 anos (2017-2022), idiomas (português e inglês) e textos completos.

Na terceira etapa foram definidos os critérios de inclusão e exclusão. Os de inclusão foram trabalhos que abordassem a pergunta norteadora; que falassem sobre o tratamento do câncer de mama especificamente; que fossem sobre o dispositivo intrauterino de levonorgestrel; e que usassem o tamoxifeno ou anastrozol no tratamento. Os de exclusão foram artigos que tratassem de outros tipos de dispositivos intrauterinos (exceto levonorgestrel endoceptivo); que usassem outras medicações que não tamoxifeno; outras complicações do tamoxifeno fora do endométrio; outros tipos de anticoncepcionais de longa duração (exceto levonorgestrel endoceptivo); outros métodos protetores de hiperplasia endometrial (exceto

levonorgestrel endoceptivo); e que abordassem outros tipos de câncer que não fosse o de mama.

Na quarta etapa se fez a pesquisa na Prática Baseada em Evidência, sendo determinado o nível 3 para seleção dos artigos. No PubMed, a pesquisa inicial usou os descritores resultando em 772 artigos; destes, permaneceram 140 após aplicação do filtro dos anos e 87 artigos após o filtro do texto completo. Trinta e cinco artigos foram escolhidos pelos títulos, destes 27 ficaram para leitura dos resumos e 15 separados para leitura completa. Para compor esta revisão foram usados 10 artigos quando aplicado os critérios de inclusão e exclusão. Pelo Scielo foram analisados 110 artigos; destes 36 foram selecionados pelos títulos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, dos quais 20 foram lidos os resumos e 7 escolhidos para leitura completa. Apenas 2 artigos foram usados para compor esta revisão. Esta etapa foi sintetizada em fluxograma (Figura).

Na quinta etapa concluiu-se que mais trabalhos com Prática Baseada em Evidência nível 3, no mínimo, deviam ser utilizados, uma vez que havia poucos estudos que fossem focados no efeito protetor do levonorgestrel endoceptivo durante o uso de tamoxifeno no tratamento do câncer de mama, principalmente em mulheres pós-menopausa.

Na última etapa, objetivou a síntese do conhecimento adquirido nos resultados da pesquisa.



FIGURA - Fluxograma metodológico

RESULTADOS

O câncer (CA) de mama é o segundo mais comum no mundo, e tende a aumentar seus índices conforme a evolução da humanidade. Analisadas as experiências de adoecimento por CA de mama de mulheres em tratamento no Hospital do Câncer III do Instituto Nacional de Câncer do Rio de Janeiro, argumenta-se que parte da experiência das mulheres entrevistadas foi construída pela interação entre a convivência familiar e o apoio de diferentes significados culturais da doença e da feminilidade, negociando sentidos para entidades biomédicas.³

O estudo resulta de uma pesquisa qualitativa de inspiração etnográfica, que entrevistou mulheres em tratamento de CA de mama ao longo de 2015. Tais depoimentos trazem a discussão entre a interação da sociedade com as entidades biomédicas para a

significação do CA no Brasil entre as décadas de 1990 e 2010.³

Os principais fatores de risco ao desenvolvimento do CA de mama são os endócrinos, genéticos-hereditários, hábitos de vida e o próprio envelhecimento; salienta-se mutações de BRCA1 e 2 no evoluir do CA de mama, onde apenas um alelo mutado é capaz de inativar genes de supressão tumoral. Entretanto, os fatores hereditários se sobrepõem, sendo necessária a testagem em mulheres com histórico familiar.⁴

Indivíduos de sexo masculino não estão imunes, porém, por ser menos comum, é frequente o diagnóstico em estadios avançados, sendo importante ficar atento a ginecomastia, lesões inflamatórias, sarcoma e metástase da mama.^{4,5}

O tamoxifeno, previamente utilizado como método contraceptivo na década de 60, pode ser utilizado para tratamento de CA de mama após cientistas estudarem suas moléculas e perceberem seu fator antiestrogênico.⁶

Tal composto reduz o risco de recorrência da doença em mulheres com receptores hormonais positivos. Seu efeito colateral é o aumento do risco de sangramento pós-menopausa, pólipos endometriais, hiperplasia e CA endometrial. Em contrapartida, o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) causa profunda supressão endometrial.^{2,3}

Esta revisão sistemática considerou a evidência de que o SIU-LNG previne o desenvolvimento de patologia endometrial em mulheres que utilizam o tamoxifeno como terapia endócrina adjuvante para tratamento de CA de mama. Não há evidências claras e disponíveis de que o SIU-LNG afete o risco de recorrência do CA de mama ou mortes relacionadas a então neoplasia. Estudos maiores são necessários para avaliar os efeitos do SIU-LNG na incidência de CA de endométrio e para determinar se esse pode ter impacto no risco de eventos secundários ao CA de mama.²

Estudo clínico randomizado demonstrou benefícios na prevenção de novos pólipos pelo uso de tamoxifeno e SIU-LNG, o que não influencia na reincidência ou morte por CA de mama, porém com manutenção da proliferação - sem diferença em atrofia ou hiperplasias, em relação ao endométrio.^{7,8}

Isto posto, as evidências disponíveis de efeitos adversos, custo e disponibilidade geral são insuficientes e, conseqüentemente, há necessidade de estudos randomizados controlados (RCTs) estabelecendo principalmente níveis sistêmicos de progesterona no uso de DIU.^{8,9,10}

DISCUSSÃO

O CA de mama é uma doença heterogênea, de causa multifatorial e aspectos patológicos distintos. São diversos os riscos para o desenvolvimento da neoplasia, sendo elevado quando há histórico de acometimento pré-menopausa em familiares de primeiro grau, antecedentes hiperplásicos epiteliais atípicos, neoplasia lobular in situ e suscetibilidade genética comprovada por mutação de BRCA1-2.³

Seu diagnóstico é realizado por análise histopatológica, cujo laudo deve conter as características do tumor: tamanho, tipo, grau histológico, status linfonodal. Além da avaliação de margens de segurança para cirurgia de ressecção, marcadores de prognóstico e preditivos por imunohistoquímica.^{3,4}

TABELA 1 - Síntese dos artigos incluídos

Número de artigos	Título	Autores	Tipo de estudo	Objetivos	Periódico
1	Triagem do câncer nos Estados Unidos, 2014. Uma Revisão das Diretrizes Atuais da Sociedade Americana do Câncer e Questões Atuais na Triagem do Câncer	Robert A. Smith, PhD; Deana Manassaram-Baptiste, PhD; Durado Brooks, MD, MPH; Vilma Cokkinides, PhD; Mary Doroshenk, MA; Debbie Saslow, PhD; Richard C. Wender, MD; Otis W. Brawley, MD	Meta-análise	Observar o câncer de SCA, a partir da descrição das diretrizes atuais; além da indicação das questões atuais moldando a triagem para câncer de mama, colorretal e de pulmão.	A Cancer Journal for Clinicians
2	Efeito do tamoxifeno no endométrio pós-menopausa	T Kalampokis, C Sofodis, C Anastasopoulos, E Boutas, S Mellou, A Kondi-Pafitis, E Kalampokis, D Botsis, N Salakos	Estudo retrospectivo	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tamoxifeno no endométrio de 45 mulheres na pós-menopausa com câncer de mama, evidenciado por métodos histoscópicos, ultrassonográficos, histológicos e por investigação imunohistoquímica da expressão de Bcl-2 e Ki67.	Eur J Gynaecol Oncolog
3	Sistema intrauterino de levonorgestrel para proteção endometrial em mulheres com câncer de mama em uso adjuvante de tamoxifeno	Sally Ad Romero, Katie Young, Martha Hickey, H Irene Su	Revisão sistemática	Determinar a eficácia e segurança do sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU-LNG) em mulheres na pré e pós-menopausa que tomam tamoxifeno adjuvante após câncer de mama para os resultados de patologia endometrial e uterina, incluindo sangramento vaginal anormal ou spotting e eventos secundários de câncer de mama.	Cochrane Library
4	Além das classificações biomédicas: experiência em câncer de mama no Brasil, 1990-2015	Carlos Barradas, Luiz Antonio Teixeira, Luiz Alves Araújo Neto	Relato de caso	Analisar a experiência do adoecimento de câncer de mama em mulheres em tratamento.	Manguinhos
5	Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7	Mariana Colombini Buranello, Isabel Aparecida Porcatti de Walsh, Gilberto de Araújo Pereira, Shamyry Sulvan de Castro	Estudo analítico retrospectivo	Objetiva-se determinar a prevalência de mulheres com risco de desenvolvimento de câncer de mama pelo histórico familiar em Uberaba (MG), e essa prevalência nas diferentes condições socioeconômicas e epidemiológicas.	Saúde debate
6	Toxicidade e efeitos adversos do Tamoxifeno e outras drogas antiestrogênicas	Gênio Yang; Somaira Nowshheen; Khalid Aziz; Alexandros G Georgakias	Meta-análise	Analisar o papel do Tamoxifeno no tratamento do câncer de mama, incluindo mecanismos e efeitos colaterais.	Pharmacol Ther

A partir disso, faz-se o estadiamento do tumor na classificação TNM (T: tumor; N: linfonodo; M: metástase) e define-se o seguimento do tratamento. Em relação às modalidades terapêuticas, têm-se três principais: 1) cirurgias conservadoras ou não conservadoras; 2) radioterapia para tratamento local e regional após a cirurgia conservadora; 3) quimioterapia para tratamento sistêmico.⁴

A quimioterapia pode ser neoadjuvante para redução de um tumor de irredutível a ressecável ou na tentativa de cirurgia conservadora quando há indicação de mastectomia total. Além disso, pode-se utilizar o tratamento quimioterápico adjuvante quando a paciente apresenta tumor maior que 1 cm, independente da idade, da presença de receptores hormonais, da menopausa ou do status linfonodal.³

O tamoxifeno é o anti-estrogênio mais utilizado para tratamento de CA de mama hormônio-dependente. Tal modulador foi sintetizado pela Divisão Farmacêutica da Imperial Chemical Industries PLC com o intuito de ser comercializado como contraceptivo na década de 1960, visto efeito anti-fertilidade em ratos. Todavia, foi comprovado que os ciclos ovulatórios de ratos e humanos possuem diferenças significativas e constatou-

se que, inclusive, seu uso poderia induzir a ovulação em mulheres.⁵

Anos depois foi descoberto que o isômero cis do tamoxifeno é um estrogênio, enquanto sua porção trans possui ação anti-estrogênica, o que explicaria os efeitos colaterais semelhantes à menopausa, como: secura vaginal, calor, sudorese noturna, dor muscular e articular, aceleração do processo de desgaste ósseo, com consequente osteoporose e, provas de aumento de colesterol, devendo ser evitados quando mulheres com doença coronariana.⁵

Diversos estudos foram realizados e sua eficácia contra o CA de mama hormônio-dependente foi comprovada. Pouco tempo após a divulgação das pesquisas acerca da ação do tamoxifeno em mulheres diagnosticadas com CA de mama, vários estudos indicaram seus efeitos genotóxicos e cancerígenos.⁵

O fármaco atua por meio da conversão em 4-hidroxi-tamoxifeno pela enzima CYP2D6 e N-desmetiltamoxifeno pela CYP3A4/5 e 2D6, ambos ainda podem ser convertidos em 4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) que apresenta alta afinidade pelos receptores estrogênicos.⁵

Dessa forma, aumenta a proliferação celular no endométrio, proporcionando o aumento da incidência de patologias uterinas como as hiperplasias, pólipos, miomas, sarcoma e adenocarcinoma.²

As alterações endometriais causadas pelo uso do TMX são diferentes das encontradas usualmente. Histologicamente, eles apresentam diferenciação epitelial aberrante, atividade proliferativa e condensação estromal focal periglandular.^{2,5}

O sistema intrauterino de levonorgestrel ou mais popularmente conhecido como Mirena®, é um dispositivo intrauterino com formato de T que possui diversas indicações clínicas, sendo algumas delas: contracepção, tratamento de adenomiose, mioma, menorragia, além de ter um efeito protetivo no endométrio em pacientes que realizam reposição hormonal ou que estejam em uso adjuvante de tamoxifeno.^{6,7}

Ele funciona por meio da liberação de levonorgestrel - progestagênio derivado da 19-nortestosterona - numa taxa de 20 mcg a cada 24 horas e com durabilidade média de 5 anos.⁷

Um dos efeitos do levonorgestrel é a capacidade de alterar o muco cervical e o fluido uterino tubário, configurando-se como um mecanismo dificultador para a entrada do espermatozoides no útero.⁷

Ademais, é atribuído ao sistema intrauterino de levonorgestrel um efeito protetivo do endométrio, pois induz a atrofia do epitélio glandular e superficial, decidualização das células do estroma endometrial, além de realizar supressão das arteríolas espirais da mucosa e causar espessamento da parede arteriolar.^{8,9} Dessa forma, a produção de receptores estrogênicos fica prejudicada e o endométrio perde sua capacidade de resposta aos estrógenos.^{7,9}

A partir da propriedade desse progestagênio de se opor à resposta endometrial ao estrógeno, muitos estudos sugeriram o uso desse sistema intrauterino no tratamento alternativo para hiperplasia endometrial atípica e

exploraram a possibilidade de dele diminuir o aparecimento de pólipos em mulheres em uso de tamoxifeno.^{6,7,8,9}

Segundo o Wong et al. o sistema intrauterino profilático de liberação de levonorgestrel previne pólipos endometriais em mulheres que estão fazendo o uso de tamoxifeno, entretanto, a função na prevenção da hiperplasia endometrial e adenocarcinoma, bem como seu efeito no risco de recorrência do CA de mama, ainda se mostram incertos.¹⁰

Além disso, o mesmo vale para os benefícios endometriais, possíveis efeitos colaterais mamários e a definição da população adequada para tal abordagem - uso do SIU- LNG em pacientes com CA de mama em uso de tamoxifeno.¹⁰

CONCLUSÃO

O uso do dispositivo intrauterino de levonorgestrel é fator protetor do endométrio em pacientes fazendo uso de Tamoxifeno, visto que auxilia na prevenção das patologias uterinas através de mecanismos como atrofia endometrial, anulando a ação estimulatória do medicamento. Além disso, o levonorgestrel endoceptivo não demonstrou aumento da incidência no câncer de mama e morte recorrente por câncer. Pode-se afirmar com isso, que grandes estudos randomizados do sistema intrauterino de levonorgestrel se fazem necessários para assim descobrir suposto benefício e risco em pacientes com câncer de mama tratadas com medicamento tamoxifeno.⁶

Em suma, as evidências obtidas nos estudos disponíveis até a atualidade indicam que as pacientes em uso de tamoxifeno para tratamento de câncer de mama obtêm benefício importante a partir do sistema intrauterino de levonorgestrel como medida profilática das patologias uterinas propiciadas pela hormonioterapia.^{1,6}

Trabalho realizado na

¹Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil;

²Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, PR, Brasil.

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

Correspondência:

Helena Maria Prado Domingues

Email: hmpdomingues@gmail.com

Contribuição dos autores

Conceituação: Helena Maria Prado Domingues

Análise formal: Gabriella Micheten Dias

Investigação: Eduarda Menin da Silva, Naiany Olivotto Martins

Metodologia: Eduardo Von Muhlen Colini Goncalves, Richam Gaze Hajjar

Administração do projeto: Gabriela Gracia Malinoski

Supervisão: Glória Maria Nassar

Redação (esboço original): Valentina Lima Cartaxo da Silva

Redação (revisão e edição): Gerson Righetto

REFERÊNCIAS

1. Kedar RP, Bourne TH, Powles TJ, Collins WP, Ashley SE, Cosgrove DO, Campbell S. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet*. 1994 May 28;343(8909):1318-21. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92466-x. PMID: 7910323.
2. Romero SA, Young K, Hickey M, Su HJ. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Dec 21;12(12):CD007245. doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub4. PMID: 33348436; PMCID: PMC8092675.
3. Barradas C, Teixeira LA, Araújo Neto LA. Para além das classificações biomédicas: a experiência do câncer de mama no Brasil, 1990-2015.

-
- Hist cienc saude-Manguinhos [Internet]. 2022Jul;29 (Hist. cienc. saude-Manguinhos, 2022 29(3)). Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-59702022000300003>
4. Buranello MC, Walsh IAP de, Pereira G de A, Castro SS de. Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. *Saúde debate* [Internet]. 2021Jul;45(Saúde debate, 2021 45(130)). Available from: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202113009>
 5. Yang G, Nowsheen S, Aziz K, Georgakilas AG. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs. *Pharmacol Ther*. 2013 Sep;139(3):392-404. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005. Epub 2013 May 24. PMID: 23711794.
 6. Fu Y, Zhuang Z. Long-term effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on tamoxifen-treated breast cancer patients: a meta-analysis. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(10):6419-29.
 7. Chan SS, Tam WH, Yeo W, Yu MM, Ng DP, Wong AW, Kwan WH, Yuen PM. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG*. 2007 Dec;114(12):1510-5. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01545.x. PMID: 17995495.
 8. Mittermeier T, Farrant C, Wise MR. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Sep 6;9(9):CD012658. doi: 10.1002/14651858.CD012658.pub2. PMID: 32909630; PMCID: PMC8200645.
 9. Luo L, Luo B, Zheng Y, Zhang H, Li J, Sidell N. Levonorgestrel-releasing intrauterine system for atypical endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;(6):CD009458. doi:10.1002/14651858.CD009458.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Dec 04;12:CD009458. PMID: 23737032.
 10. Gizzo S, Di Gangi S, Bertocco A, Noventa M, Fagherazzi S, Ancona E, Saccardi C, Patrelli TS, D'Antona D, Nardelli GB. Levonorgestrel intrauterine system in adjuvant tamoxifen treatment: balance of breast risks and endometrial benefits--systematic review of literature. *Reprod Sci*. 2014 Apr;21(4):423-31. doi: 10.1177/1933719113503408. Epub 2013 Sep 23. PMID: 24060633.