

CAPÍTULO 3

O TRATAMENTO FISIOTERAPÊUTICO EM PACIENTES PÓS- INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO

Data da submissão: 20/05/2023

Data de aceite: 01/08/2023

Larissa Cristini Barbosa Pinheiro

Centro Universitário Maurício de Nassau
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/3247330004224233>

Lohana Lislei Conceição Mendes

Centro Universitário Maurício de Nassau
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9637816712202059>

Flávia Rodrigues da Cruz

Centro Universitário da Amazônia
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6873968700378853>

Cayo Marcelo Fayal Dos Santos

Centro Universitário do Estado do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/2816459408739277>

Katia Rosa Pinheiro

Centro Universitário da Amazônia
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/3215210739633603>

Yara Cibeli Ferreira Nascimento

Centro Universitário da Amazônia
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/2631450350542527>

Hegyllin Nazare Sousa da Luz

Centro Universitário da Amazônia
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/8987346154051892>

Maeline Leão Furtado

Faculdade Faci Wyden
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/9807198056516113>

Maíra Leticia Alencar Trindade

Centro Universitário da Amazônia
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/8472050857344221>

Raissa Helena Rodrigues Machado

Universidade Federal do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/3987770023901790>

Vitor Ferreira Baia

Universidade Estadual do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/2564522029335859>

Isabelle Coelho da Silva

Centro Universitário do Estado do Pará
Belém – Pará
<http://lattes.cnpq.br/6206389852166701>

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Fisioterapia é um tratamento fundamental para a reabilitação de pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). Patologia causada por bloqueio de placas de ateroma em artérias coronárias, impedindo o fluxo sanguíneo

para o coração, e conseqüentemente a oxigenação do mesmo. A maior incidência de pacientes acometidos, são maiores de 60 anos do sexo feminino. Dessa forma, O uso de medicamentos associados à reabilitação fisioterapêutica da musculatura cardíaca associada a atividades de cinesioterapia e aeróbica resistida de média intensidade resultam no alívio da dor e pode reduzir o risco de trombose, principalmente no pré e pós-operatório de cirurgias cardíacas. **OBJETIVO:** Avaliar o tratamento fisioterapêutico em pacientes com infarto agudo do miocárdio (IAM). **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Programas de reabilitação cardiovascular com enfoque em exercícios aeróbicos contínuos e associados a treino de força, apresentam resultados significativos a curto e longo prazo, dentre eles a melhora na função cardiopulmonar, fortalecimento muscular, aumento no equilíbrio e na capacidade funcional, e conseqüentemente melhora na funcionalidade. Sendo assim, a reabilitação cardíaca proporciona melhora na qualidade de vida, resultando na reintegração à sociedade. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, o treinamento físico e aeróbico no grupo com infarto agudo do miocárdio (IAM) foi de suma importância para sua reabilitação, na qual foi incluído a realização dos exercícios na rotina dos pacientes para validar uma melhoria na qualidade de vida, equilíbrio e força muscular, tendo como finalidade garantir a melhoria e prevenção cardiopulmonar em enfermidades coronarianas.

PALAVRAS-CHAVES: Infarto Agudo do Miocárdio; Exercício de Reabilitação; Tecnologia em Saúde.

PHYSIOTHERAPY TREATMENT IN PATIENTS AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Physiotherapy is a fundamental treatment for the rehabilitation of patients with acute myocardial infarction (AMI). Pathology caused by blockage of atheromatous plaques in coronary arteries, reducing blood flow to the heart, and consequently its oxygenation. The highest incidence of affected patients are females over 60 years old. Thus, the use of drugs associated with physiotherapeutic rehabilitation of the cardiac musculature associated with kinesiotherapy and medium-intensity resistance aerobic activities result in pain relief and may reduce the risk of thrombosis, especially in the pre- and postoperative periods of cardiac surgeries. **OBJECTIVE:** To evaluate physiotherapeutic treatment in patients with acute myocardial infarction (AMI). **RESULTS AND DISCUSSION:** Cardiovascular rehabilitation programs focusing on continuous aerobic exercises and associated with strength training, present significant results in the short and long term, among them the improvement in cardiopulmonary function, muscle strengthening, increase in balance and functional capacity, and consequently improves functionality. Thus, cardiac rehabilitation improves quality of life, resulting in reintegration into society. **CONCLUSION:** Thus, physical and aerobic training in the group with acute myocardial infarction (AMI) was of paramount importance for their rehabilitation, which included performing exercises in the routine of patients to validate an improvement in quality of life, balance and muscle strength, with the aim of guaranteeing improvement and cardiopulmonary prevention in coronary diseases.

KEYWORDS: Myocardial Infarction; Exercise Therapy; Biomedical Technology.

1 | INTRODUÇÃO

O Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) é constituído pelo processo de acúmulo de colesterol no endotélio de vasos sanguíneos do coração - gerando as chamadas placas de ateroma - as quais podem se romper e resultar no processo de oclusão das artérias coronarianas. Esse processo gera desequilíbrio entre a oferta e demanda de oxigenação da musculatura do miocárdio - responsável pelo processo de contratilidade cardíaca – fato que ocasiona disfunção do sistema de bombeamento sanguíneo além de disfunções elétricas do coração (nó sinusal e nó atrioventricular), predispondo o processo de mal súbito e arritmias cardíacas (como a fibrilação atrial) (ZHANG Y *et al.*, 2018).

A incidência de casos na comunidade feminina é mais elevada se comparada ao sexo masculino, muito por conta das mudanças de hábitos de vida da população como uso de álcool em excesso, alimentação inadequada, estresse no ambiente de trabalho, sedentarismo e excesso de massa corporal (FERRY AV *et al.*, 2019).

Os principais sinais e sintomas relacionados a esta disfunção são listados por meio da literatura como: dor precordial irradiada para o membro superior esquerdo; síncope; náuseas; vômitos; dispneia intensa e sudorese. A sua importância advém do fato que o IAM é uma das principais patologias causadoras de mortalidade e morbidade em pessoas acima dos 60 anos (WERESKI R *et al.*, 2022).

O diagnóstico normalmente precede aos primeiros sintomas da oclusão e disfunção de contratilidade cardíaca nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) ou Unidades de Urgência e Emergência, este em território brasileiro. O histórico clínico do paciente, exame físico, bem como os exames de Eletrocardiograma (ECG) e angiografia avaliam o estado funcional, baseando-se nas análises das artérias coronarianas ocluídas ou diminuídas e os ritmos cardíacos irregulares. Além do uso complementar da identificação de biomarcadores específicos como a troponina I e T, pois suas elevações indicam um fator predominante no diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio (XI YING WANG *et al.*, 2020).

O tratamento clínico voltado para o IAM, inicia-se por meio dos protocolos de terapia medicamentosa, visando a redução do trabalho cardíaco, alívio da dor e desconforto. Assim como, associação de métodos percutâneos (angioplastia) para estabilização das placas ateroscleróticas e de prevenção a possíveis trombozes, além da possibilidade de reversão do processo de isquemia (ZHANG Y *et al.*, 2018).

Entretanto, o diagnóstico e tratamento clínico não é considerado a única forma eficaz de visar a melhora do paciente. Dessa maneira, após o período de estabilização do paciente, como forma de avaliação funcional pela equipe de Fisioterapia, este é estimulado a realizar os testes de estresse padrão e funcionalidade cardiorrespiratória os quais são considerados seguro e de baixo custo as clínicas e hospitais, que, associado à eletrocardiografia visa identificar os pacientes com maior risco de morte súbita ou reincidência de infarto. Por meio deste teste, também é possível a verificação da eficácia do tratamento dos pacientes,

ao qual, utiliza-se uma esteira e suporte de oxigênio para avaliação dos níveis de padrão respiratório, sinais vitais e resistência cardiovascular. Este poderá ser acompanhado pelo uso da Realidade Virtual (RV) dependendo do protocolo hospitalar (HORESH *et al.*, 2022).

A reabilitação cardíaca em hospitais pode ser diversificada. Métodos como técnicas de treinamento muscular inspiratório e expiratório com repetição, a caminhadas de 6 minutos, exercícios aeróbicos resistidos ou de intensidade mediana, assim como uso posterior de bicicleta ergométrica, tornam o sistema cardiovascular do paciente mais funcional (SAEIDI *et al.*, 2022). Essas atividades físicas controladas, sem exageros, fornecem ao organismo de modo geral maior eficiência no bombeamento sanguíneo para artérias, tornando-as mais eficientes, melhorando a qualidade de vida física do paciente pós – IAM (HORESH D. *et al.*, 2022).

Sendo assim, esta produção visa a descrição da Fisioterapia bem como suas ferramentas e métodos, na realização da reabilitação cardíaca para o tratamento pré e pós IAM. Analisando seus benefícios e possíveis malefícios aos pacientes encontrados na literatura.

2 | METODOLOGIA

Produção de revisão integrativa e descritiva da literatura, iniciada de janeiro a março de 2023. Realizada por meio de coleta de dados nas plataformas PubMed (Biblioteca Virtual dos Estados Unidos) e PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), com recorte temporal entre 2017 a 2023, associado às palavras – chaves combinadas com o operador booleano: Myocardial Infarction AND Rehabilitation AND Oxygen Inhalation Therapy.

De acordo com as buscas por produções, os seguintes critérios de inclusão foram necessários: Uso de revisões sistemáticas, metanálise e ensaios clínicos com presença ou não de randomização. Descrição da prática, tempo e benefícios listados na realização da reabilitação cardíaca hospitalares e clínicas utilizando, exercícios aeróbicos, uso de realidade virtual, oxigenoterapia associada a ganho de funcionalidade cardiorrespiratória e mobilização dos pacientes.

Excluindo-se estudos como série de casos, pilotos e outras revisões da literatura, bem como estudos inferiores a nota 6 na plataforma PEDro. Assim como, tempo inferior a 3 meses no uso das técnicas, números limitados de pacientes e único sexo apenas utilizado para estudos e associação da doença cardíaca com a depressão e ansiedade sofrida pelos pacientes no leito, medicina tradicional chinesa e eletroterapia utilizada nos pacientes.

A busca e seleção dos estudos foi adaptada de acordo com os critérios do modelo de fluxograma PRISMA (**Figura 1**).

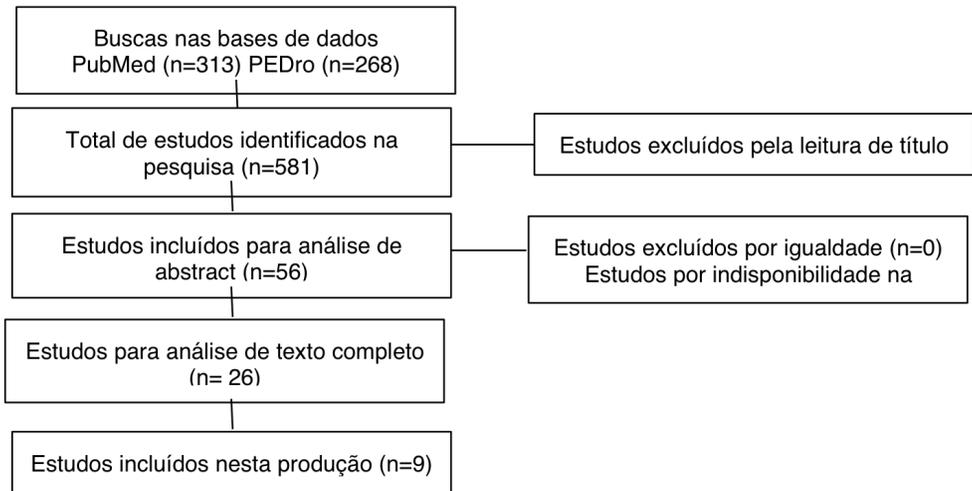


Figura 1- Fluxograma das buscas e seleção de dados de acordo com o modelo PRISMA

Fonte: PINHEIRO, L. C. B *et al.*, 2023

3 | RESULTADO E DISCUSSÃO

De acordo com a metodologia exemplificada acima, 581 produções foram analisadas. Após a aplicação dos critérios do fluxograma apenas 9 artigos são considerados elegíveis.

Por meio das análises, notou-se que existem maiores evidências de estudo comparando a Reabilitação Cardíaca (RC) em pacientes pós – Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) do que os processos de reabilitação que estimulam a prevenção.

Entre as técnicas mais citadas na literatura e em pesquisas primárias, os exercícios na bicicleta, cicloergômetro, caminhada de 6 minutos foram os mais detalhados, entre as técnicas de realidade virtual e oxigenioterapia ambas foram associadas aos exercícios e estão presentes na maioria dos estudos.

Entre as 9 produções incluídas também é descrito um recorte temporal de aplicação das técnicas, entre 5 meses e 3 anos como tempo máximo. Ademais, os estudos realizados para prevenção, apresentaram número reduzido de produções científicas, benefícios e amostras, ao qual, foram excluídos.

Portanto, Eser P *et al*, (2022), destaca que a Reabilitação Cardíaca (RC) poderá ser aplicada em pacientes com sinais e sintomas de disfunções cardiorrespiratórias. Em estudos semelhantes Daniel P Kollet *et al*, (2021), afirma que a dispneia, cansaço aos mínimos esforços e angina moderada poderá ser tratada pela RC se associada a treinamento regular por meio de exercícios e acoplação de oxigenoterapia. Em ambas o paciente poderá sentir a redução dos sintomas, melhora na saturação, tonicidade muscular, flacidez e cognição avaliadas por escalas de funcionalidade.

Nos estudos realizados por Mansilla-chacón *et al*, (2021) e por Dibben *et al*, (2021), em torno 90 produções foram analisadas e 27.000 pacientes utilizados como amostra, este visando a comparação do método exercício em curto, médio e longo prazo em pacientes pós – IAM. Notou-se entre os benefícios listados a redução discreta dos riscos de novas repercussões no sexo feminino, morbimortalidade e regulação dos parâmetros vitais e saturação durante a realização dos exercícios cardiorrespiratórios entre um intervalo de 6 meses a 3 anos.

O uso de materiais e ferramentas que possam ser adaptados aos pacientes no leito também geram benefícios, o uso da bicicleta ou cicloergômetro aumentam a aptidão cardiorrespiratória, mobilidade dos pacientes em membros inferiores, redução da frequência cardiorrespiratória em repouso, saturação dos pacientes e o tempo de terapia poderá ser adaptado de acordo com a demanda do mesmo (KIROLOS *et al.*, 2019; MCGREGOR G *et al.*, 2020)

A produção de Xiao *et al*, (2021), demonstrou que a RC reduziu significativamente o risco de MACE (Eventos Adversos Cardíacos Maiores) e melhorou a função cardíaca e a resistência física em pacientes submetidos à intervenção coronária. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo e a distância de caminhada de 6 minutos no grupo de reabilitação, foram significativamente maiores do que no grupo de controle ($P < 0,01$), regulando o sistema hemodinâmico. Esses achados sugerem uma redução significativa no risco de MACE e aumentaram a função cardíaca e a resistência física em pacientes.

Portanto, o treinamento físico é fundamental para a reabilitação e prevenção de doença coronariana, deste modo, no estudo de DOR-HAIM *et al*, (2022), trata-se da comparação devido a eficácia do Treinamento Aeróbico Contínuo (CAT) de Intensidade moderada e o Treinamento em Supercircuito (SCT) em medidas elétricas cardíacas. Os resultados apontaram que as medidas eletrocardiográficas são capazes de favorecer ambos treinamentos, entretanto, o SCT elaborou um melhor nível de condicionamento físico, função cardíaca mecânica e medidas antropométricas para o paciente.

Bourscheid *et al.*, (2021), compararam os efeitos de diferentes modalidades de treinamento físico em pacientes pós - IAM. Dessa maneira, o grupo aeróbico foi o que mais obteve um progresso significativo, já que os demais grupos de treinamento não alcançaram o aumento da capacidade funcional como a atividade aeróbica. Nesse âmbito, é imprescindível que a modalidade de exercício combinado faça parte também do cotidiano do paciente, pois ajudam a recuperar força muscular e equilíbrio.

Na metanálise de Kurzaj *et al*, (2019) e posteriormente Farzane Saeidifard *et al*, (2021), foram encontradas melhorias na reabilitação dos pacientes após IAM, a partir de treinamentos musculares inspiratórios em conjunto com a RC. Desse modo, estudos apontam que quanto mais o indivíduo realiza exercício respiratório intensivo e de curta duração, conseqüentemente, ele consegue realizar diversos outros exercícios.

4 | CONCLUSÃO

Desse modo, no que tange a assistência fisioterapêutica em pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio, identificamos melhorias na hemodinâmica, oferta e demanda de oxigênio pós-intervenção cirúrgica e indicação para a reabilitação cardíaca. A partir de treinamentos musculares respiratórios, exercícios com treinamento associado a bicicleta e cicloergômetro, além da caminhada de 6 minutos tornou-se possível quantificar os benefícios associados à realização da técnica.

Entretanto, essa produção identificou como limitação, estudos analisados com uma relevância significativa na literatura, desse modo estimulando que mais pesquisas como esta sejam realizadas, com intuito de proporcionar aos pacientes reabilitações mais atualizadas, melhor qualidade de vida e amenizar o índice de Infarto Agudo do Miocárdio nessa parcela da população.

REFERÊNCIAS

Bourscheid G, Just KR, Costa RR, Petry T, Danzmann LC, Pereira AH, Pereira AA, Franzoni LT, Garcia EL. Effect of different physical training modalities on peak oxygen consumptions in post-acute myocardial infarction patients: systematic review and meta-analysis. *J Vasc Bras.* 2021 Aug 6;20:e20210056. doi: 10.1590/1677-5449.210056. PMID: 34404997; PMCID: PMC8354336.

Cabello JB, Burls A, Empanaza JI, Bayliss SE, Quinn T. Oxygen therapy for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 19;12(12):CD007160. doi: 10.1002/14651858.CD007160.pub4. PMID: 27991651; PMCID: PMC6463792.

Cai M, Wang L, Ren YL. Effect of exercise training on left ventricular remodeling in patients with myocardial infarction and possible mechanisms. *World J Clin Cases.* 2021 Aug 6;9(22):6308-6318. doi: 10.12998/wjcc.v9.i22.6308. PMID: 34434997; PMCID: PMC8362575.

Dibben G, Faulkner J, Oldridge N, Rees K, Thompson DR, Zwisler AD, Taylor RS. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Nov 6;11(11):CD001800. doi: 10.1002/14651858.CD001800.pub4. PMID: 34741536; PMCID: PMC8571912.

Dor-Haim H, Horowitz M, Yaakobi E, Katzburg S, Barak S. Intermittent aerobic-resistance interval training versus continues aerobic training: Improvement in cardiac electrophysiologic and anthropometric measures in male patients post myocadiac infarction, a randomized control trial. *PLoS One.* 2022 May 3;17(5):e0267888. doi: 10.1371/journal.pone.0267888. PMID: 35503787; PMCID: PMC9064084.

Kirolos I, Yakoub D, Pendola F, Picado O, Kirolos A, Levine YC, Jha S, Kabra R, Cave B, Khouzam RN. Cardiac physiology in post myocardial infarction patients: the effect of cardiac rehabilitation programs-a systematic review and update meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2019 Sep;7(17):416. doi: 10.21037/atm.2019.08.64. PMID: 31660315; PMCID: PMC6787386.

Kollet DP, Marengo AB, Bellé NL, Barbosa E, Boll L, Eibel B, Waclawovsky G, Lehnen AM. Aerobic exercise, but not isometric handgrip exercise, improves endothelial function and arterial stiffness in patients with myocardial infarction undergoing coronary intervention: a randomized pilot study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Feb 17;21(1):101. doi: 10.1186/s12872-021-01849-2. PMID: 33596832; PMCID: PMC7887833.

Kurzaj M, Dziubek W, Porębska M, Rożek-Piechura K. Can Inspiratory Muscle Training Improve Exercise Tolerance and Lower Limb Function After Myocardial Infarction? *Med Sci Monit.* 2019 Jul 12;25:5159-5169. doi: 10.12659/MSM.914684. PMID: 31296834; PMCID: PMC6642672.

Mamataz T, Uddin J, Ibn Alam S, Taylor RS, Pakosh M, Grace SL; ACROSS collaboration. Effects of cardiac rehabilitation in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2022 Jan-Feb;70:119-174. doi: 10.1016/j.pcad.2021.07.004. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34271035; PMCID: PMC9187522.

Mansilla-Chacón M, Gómez-Urquiza JL, Martos-Cabrera MB, Albendín-García L, Romero-Béjar JL, Cañadas-De La Fuente GA, Suleiman-Martos N. Effects of Supervised Cardiac Rehabilitation Programmes on Quality of Life among Myocardial Infarction Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2021

Mokhtari A, Akbarzadeh M, Sparv D, Bhiladvala P, Arheden H, Erlinge D, Khoshnood A. Oxygen therapy in patients with ST elevation myocardial infarction based on the culprit vessel: results from the randomized controlled SOCCER trial. *BMC Emerg Med.* 2020 Feb 18;20(1):12. doi: 10.1186/s12873-020-00309-y. PMID: 32070283; PMCID: PMC7027294.

McGregor G, Powell R, Kimani P, Underwood M. Does contemporary exercise-based cardiac rehabilitation improve quality of life for people with coronary artery disease? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020 Jun 7;10(6):e036089. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036089. PMID: 32513887; PMCID: PMC7282413.

Saeidifard F, Wang Y, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Huang HH, Thomas RJ. Multicomponent Cardiac Rehabilitation and Cardiovascular Outcomes in Patients With Stable Angina: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 Jul 24;5(4):727-741. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.06.009. PMID: 34355130; PMCID: PMC8325103.

Santiago de Araújo Pio C, Chaves GS, Davies P, Taylor RS, Grace SL. Interventions to promote patient utilisation of cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Feb 1;2(2):CD007131. doi: 10.1002/14651858.CD007131.pub4. PMID: 30706942; PMCID: PMC6360920.

Trajković N, Đorđević D, Stanković M, Petrušič T, Bogataj Š, Peršič V. Exercise-Based Interventions in Middle-Aged and Older Adults after Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Life (Basel).* 2021 Sep 6;11(9):928. doi: 10.3390/life11090928. PMID: 34575077; PMCID: PMC8466422.

Varnfield M, Karunanithi M, Lee CK, Honeyman E, Arnold D, Ding H, Smith C, Walters DL. Smartphone-based home care model improved use of cardiac rehabilitation in postmyocardial infarction patients: results from a randomised controlled trial. *Heart.* 2014 Nov;100(22):1770-9. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305783. Epub 2014 Jun 27. PMID: 24973083.

Wang XY, Zhang F, Zhang C, Zheng LR, Yang J. The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *Biomed Res Int.* 2020 Jan 17;2020:2018035. doi: 10.1155/2020/2018035. PMID: 32016113; PMCID: PMC6988690.

West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart*. 2012 Apr;98(8):637-44. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300302. Epub 2011 Dec 22. PMID: 22194152.

Wilson AT, Channer KS. Hypoxaemia and supplemental oxygen therapy in the first 24 hours after myocardial infarction: the role of pulse oximetry. *J R Coll Physicians Lond*. 1997 Nov-Dec;31(6):657-61. PMID: 9409501; PMCID: PMC5421075.

Xia TL, Huang FY, Peng Y, Huang BT, Pu XB, Yang Y, Chai H, Chen M. Efficacy of Different Types of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on Coronary Heart Disease: a Network Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2018 Dec;33(12):2201-2209. doi: 10.1007/s11606-018-4636-y. Epub 2018 Sep 13. PMID: 30215179; PMCID: PMC6258639.

Xiao M, Li Y, Guan X. Community-Based Physical Rehabilitation After Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction. *Tex Heart Inst J*. 2021 Jun 1;48(2):e197103. doi: 10.14503/THIJ-19-7103. PMID: 34139763; PMCID: PMC8262830.