

Risco de Suicídio e Síndrome de Desmoralização no Doente Oncológico

A Selective Review of Suicide Risk and Demoralization Syndrome in Oncological Patients

Teresa Carvalho*¹, César Cagigal*, Margarida Viana*, Ana Cabral*

RESUMO

Introdução: Uma doença crónica ou debilitante da saúde física constitui um fator de risco de suicídio. Assim, o diagnóstico de uma doença oncológica pode estar associado a um aumento do risco de suicídio, na medida em que se constitui como um importante fator de *stress*, causador de sofrimento físico e psicológico.

Objetivos e Métodos: Foi realizada revisão clássica da literatura com pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *National Guideline of Clearinghouse*, *The Cochrane Library*, Organização Mundial de Saúde e em obras literárias de relevância clínica da especialidade e referências bibliográficas, bem como se procedeu à consulta detalhada do processo clínico de um doente.

Resultados e Conclusões: A Síndrome de Desmoralização é definida como um *cluster* de sintomas referidos como sentimentos de impotência, falta de esperança, isolamento e desespero em que o doente se considera indefeso e para além de qualquer ajuda, com falência de estratégias de adaptação a perturbações do meio, quer internas quer externas, e associa-se frequentemente a uma vontade expres-

sa de morrer, sendo considerada por alguns autores como o maior fator preditivo para a presença de ideação suicida.

Palavras-Chave: Psico-Oncologia; Psiquiatria; Síndrome de Desmoralização; Suicídio; Depressão.

ABSTRACT

Background: A chronic or debilitating disease is a risk factor for suicide. Thus, the diagnosis of an oncological disease may be associated with an increased risk of suicide, in so far that it constitutes an important stressor, causing physical and psychological suffering.

Aims and Methods: A classic review of literature was carried out with a search of medical databases such as *Pubmed*, *National Guideline of Clearinghouse*, *The Cochrane Library*, *World Health Organization*, literary works of clinical relevance of the specialty and bibliographical references, as well as a detailed consultation of the clinical process of a patient.

Results and Conclusions: The demoralization syndrome is defined as a cluster of

* Departamento de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; ✉ tecarvalhoasantos@gmail.com.

¹ <https://orcid.org/0000-0003-2700-0169>

Recebido / Received: 10/05/2018 • Aceite / Accepted: 23/10/2018

symptoms referred to as feelings of impotence, lack of hope, isolation and despair in which the patient considers himself helpless and beyond any help, failing either internal or external strategies of adaptation to environmental disturbances, and is often associated with an expressed will to die, thus being considered by some authors as the greatest predictive factor for the presence of suicidal ideation.

Key-Words: *Psycho-Oncology; Psychiatry; Demoralization Syndrome; Suicide; Depression.*

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados mais recentes publicados pela OMS, o suicídio é responsável por cerca de 800 000 mortes anuais, sendo uma das principais causas de morte a nível mundial e, por conseguinte, constitui um grave problema de saúde pública.

Uma doença crónica ou debilitante da saúde física constitui um fator de risco de suicídio. Um estudo que envolveu indivíduos com mais de 60 anos que faleceram de suicídio, relatou que problemas de saúde física, incluindo o cancro, teriam contribuído para 62% dos casos⁷. Vários estudos indicam que os doentes portadores de cancro terão taxas de suicídio duas vezes superiores à população geral^{1,8}, no entanto, outros diferem quanto à dimensão desta diferença, pela dificuldade em colher amostras representativas de suicídio, doença oncológica e sua associação^{1,2,3}.

O diagnóstico de uma doença oncológica pode estar associado a um aumento do risco de suicídio, na medida em que se constitui como

um importante fator de *stress*, causador de sofrimento físico e psicológico^{4,5}. A literatura aponta para um aumento do risco de suicídio no primeiro ano após o diagnóstico de cancro, com diminuição ao longo do tempo. Após os primeiros cinco anos não haverá diferenças em relação à população geral^{1,3,6}.

A ideação suicida é um preditor significativo de suicídio consumado, sendo os pensamentos ocasionais de suicídio comuns em doentes oncológicos⁶. No entanto, a presença de ideação suicida ativa é menos frequente e encontra-se relacionada com determinados fatores. Neste contexto, um estudo realizado em Portugal⁷ verificou que 35% do total de doentes oncológicos referenciados para consulta de Psiquiatria (130) apresentavam pensamentos de morte, contudo destes, apenas, 10% apresentavam ideação suicida ativa. Estes números reportam o desejo de morte antecipada, um constructo central em Oncologia, que inclui conceitos como ideação de morte, ativa ou passiva, desejo e pedido de suicídio assistido e eutanásia, comportamentos suicidários e suicídio consumado⁸.

Vários estudos descrevem fatores de risco para ideação suicida e suicídio consumado no doente oncológico, que incluem:

- características demográficas (género masculino, idade avançada^{9,10}, etnia caucasiana^{11,12}, ausência de relação conjugal¹, situação de desemprego¹³ e baixo nível educacional¹);
- variáveis psicossociais (sintomas depressivos¹⁴, sintomas ansiosos²³, abuso de substâncias, história familiar de suicídio e Síndrome de Desmoralização)^{7,15};
- aspetos relacionados com a doença (tumores respiratórios, gastrointestinais e da cabeça e

pescoço^{1,3,12}, primeiros meses após o diagnóstico^{1,3} e doença em fase metastática ou terminal^{12,14,16}).

Síndrome de Desmoralização

A Síndrome de Desmoralização trata-se de um importante fator de risco de suicídio no doente oncológico. Corresponde a um conceito historicamente definido por Frank como um *cluster* de sintomas referidos como sentimentos de impotência, falta de esperança, isolamento e desespero em que o doente se considera indefeso e para além de qualquer ajuda. Este conceito foi mais tarde adaptado por Clarke & Kissane, tendo na sua origem a falência de estratégias de adaptação a perturbações do meio, quer internas quer externas, e associase frequentemente a uma vontade expressa de morrer, sendo considerado por alguns autores como o maior fator preditivo para a presença de ideação suicida^{9,17,18}.

OBJETIVOS

Os autores procederam à revisão das variáveis implicadas como fatores de risco de suicídio no doente oncológico, com particular enfoque na Síndrome de Desmoralização, a partir da descrição de um caso clínico de um doente acompanhado na consulta de Psico-Oncologia da instituição onde trabalham.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizada revisão clássica da literatura com pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *National Guideline of Clearinghouse*, *The Cochrane Library*, Organização Mundial de Saúde e em obras literárias de relevância clínica da especialidade e referências

bibliográficas. As palavras-chave utilizadas na pesquisa bibliográfica foram “suicide”, “cancer” e “demoralization syndrome”. Seleccionaram-se os textos e artigos científicos escritos nas línguas inglesa e portuguesa que se enquadravam nos objetivos deste artigo. Procedeu-se igualmente à consulta detalhada do processo clínico do doente, onde foram recolhidos dados relevantes.

RESULTADOS

Caso Clínico

Os autores prosseguem seguidamente à exposição deste caso clínico de um doente oncológico seguido em consulta de Psico-Oncologia em Psiquiatria e Psicologia desde há cerca de dois anos na instituição onde trabalham.

Doente do sexo masculino de 36 anos, natural de Coimbra, no início do seguimento nesta especialidade solteiro, a residir em Lisboa onde trabalhava numa empresa ligada à área da informática, com lugar de chefia. Estatuto socioeducacional elevado. Não se apuraram no presente ou no passado hábitos tabágicos ou outros consumos de substâncias psicoativas. Relativamente a antecedentes clínicos familiares apura-se uma prima em primeiro grau que terá falecido aos 14 anos com sarcoma do pulmão, avó paterna com melanoma e pai com carcinoma do cólon. O diagnóstico oncológico do doente corresponde a um carcinoma de pequenas células do pulmão esquerdo, realizado há cerca de dois anos, em 2015, quando o doente tinha 33 anos. Este diagnóstico motivou a sua deslocação para Coimbra, local onde a família reside, e o consequente afastamento do seu local de trabalho por baixa médica prolongada. Enquanto apoio familiar e social

apura-se a presença de uma tia (mãe da sua prima que faleceu aos 14 anos vítima de doença oncológica) e do pai, com quem mantém relação de proximidade e afeto. Na altura do diagnóstico apresentava uma rede de suporte psicossocial bem definida. O círculo de amigos que mantinha em Lisboa não se manteve, tendo permanecido apenas próximo de amigos de Coimbra do seu tempo de ensino secundário. Do ponto de vista oncológico, manteve seguimento em consultas de Pneumologia Oncológica e de Radioterapia, bem como durante um período de tempo consulta em Pneumologia. Foi submetido inicialmente, aos 33 anos de idade a vários exames complementares de diagnóstico:

- biópsia (03/09/2015) que revelou “carcinoma neuroendócrino de pequenas células”;

- PET (Tomografia por Emissão de Positrões) (27/09/2015) que mostrou “extensas densificações parenquimatosas envolvendo ambos os lobos do pulmão esquerdo, exibindo captação heterogeneamente aumentada de FDG-18, que dificultam a correta avaliação do parênquima pulmonar no que respeita à identificação de lesões metabolicamente ativas”.

Aquando do diagnóstico, o doente foi tratado com quimioterapia de primeira linha com seis ciclos de CDDP+Etoposido e quimioterapia de segunda linha com seis ciclos de Topotecano. Nesta altura foi pedida consulta de Psicologia Clínica à equipa de Psico-Oncologia do CHUC, dado que o doente apresentava sintomatologia ansiosa compatível com uma reação de ajustamento ao diagnóstico oncológico, com impacto em várias áreas da sua vida. Foi possível compreender, nesta altura, de que se tratava de um indivíduo com características compa-

tíveis com grande perfeccionismo, traços obsessivos e excessiva conscienciosidade, mas que apresentava paralelamente, e até à data, grande resiliência e estratégias adaptativas de *cop-ing*. Refira-se, porém, que após o diagnóstico começou a evidenciar alguma dificuldade na adaptação a esta nova fase de vida, manifestando uma elevada exigência, patente na necessidade de presença constante das mesmas pessoas que o rodeavam previamente ao seu regresso a Coimbra. Esta necessidade incluía a relação com colegas de trabalho, mantendo uma atitude voluntariosa e desafiadora nas consultas, questionando vários aspetos que lhe eram abordados. Apuravam-se ainda traços manipulativos que se refletiam em várias áreas da sua vida com várias tentativas de controlo da entrevista clínica. Não mantinha contacto com a mãe, apenas com o pai (pais divorciados). A figura de referência parece ser a tia. Mantinha uma relação amorosa em Lisboa que terá terminado pouco antes do diagnóstico da doença oncológica manifestando o doente não raras vezes a vontade de ter um novo relacionamento. Perante o diagnóstico, após alguns meses, manifestou uma atitude diferente da inicial, verificando-se uma atitude de crença em relação a “ultrapassar isto”, preocupando-se sim com outras questões não relacionadas com a doença oncológica como a diminuição gradual do círculo de amigos, experienciando sentimentos de abandono e de desqualificação por parte destes. Assistiu-se a um aumento progressivo de algum isolamento social. Nesta altura, perante a psicopatologia evidente, foi referenciado para consulta de Psiquiatria, no âmbito da consulta de Psico-Oncologia. Manteve seguimento até à atualidade.

Mais tarde, já em 2016, realizou exames complementares de diagnóstico de controlo que revelaram alterações de novo nomeadamente metástase pulmonar única. Na sequência destes exames fez radioterapia de consolidação em 2016.

Relativamente à história do seguimento psicológico/psiquiátrico, durante os últimos dois anos de seguimento, apuraram-se episódios depressivos recorrentes sem ideação suicida, com irritabilidade fácil e agravamento de pensamentos obsessivos e ruminativos negativos e ansiedade cognitiva elevada. Foi necessário o recurso a medicação ansiolítica e antidepressiva, tendo iniciado medicação com Sertralina 50mg id, apesar de ter manifestado queixas de disfunção sexual com impacto na sua qualidade de vida, pois apesar de não manter nessa altura qualquer relação amorosa, compreendia que a esfera sexual fosse importante num possível futuro relacionamento. Perante esta preocupação, abandonou a terapêutica apesar de mais tarde a ter retomado por iniciativa própria tendo esta adesão à terapêutica um caráter errático. Também esteve medicado com trazodona 150mg com o intuito de regularizar o padrão do sono que inicialmente se apresentava fracionado, não reparador, mas com boa resposta à terapêutica instituída. Nos períodos que antecediam a realização de exames complementares de diagnóstico e principalmente nos dias anteriores aos resultados dos exames, apurava-se uma elevação dos níveis de ansiedade cognitiva e neurovegetativa com indicação para fazer em SOS lorazepam 1mg, medicação que já tinha realizado previamente com bons resultados. Durante este período não se apurou em qualquer altura compromisso do

instinto de conservação. Nos períodos sem sintomatologia psicopatológica ocupava-se com atividades aprazíveis como passear o cão que considera da família, a pintar, a cozinhar e a escrever.

Devido a complicações múltiplas da terapêutica no decorrer dos dois últimos anos, houve necessidade de dois internamentos no serviço de Pneumologia do CHUC por neutropenia febril, altura em que se apurou agravamento do seu estado emocional experienciando por vezes sentimentos de desesperança e abandono, não se tendo contudo apurado ideação suicida ativa. Também foi evidente a tendência ao isolamento, perda de interesse em atividades anteriormente aprazíveis, hipersónia e pensamentos automáticos negativos, pois perante a notícia de que o tumor reduziu responde “apenas quer dizer que vivo mais tempo”.

Inicia relacionamento amoroso com funcionária do Hospital de Dia de Oncologia, com presença de projetos de vida em comum e sendo perceptível um grande apoio e proximidade por parte da companheira. Também nesta altura apura-se maior capacidade de se projetar no futuro a curto e médio prazo, relatando o projeto de umas férias em casal, no verão de 2016. Em dezembro de 2016 decorre o casamento.

Em junho de 2017 verifica-se nova recidiva pulmonar e metastização cerebral, com dificuldade em aderir ao tratamento oncológico mas que finalmente aceita, “faço-o pelos outros, pela minha família, não por mim”.

Em agosto de 2017 verifica-se agravamento do quadro clínico com identificação de novas metástases hepáticas. Nesta fase é perceptível alguma irritabilidade e revolta, “fico revol-

tado quando vejo pessoas a fumar, eu que nunca peguei num cigarro tenho logo que ter este cancro que, ainda por cima, é altamente recidivante e metastiza facilmente. Não compreendo.” Pelo agravamento do quadro clínico surge a noção de que já nada se poderá fazer e de que o sofrimento e a morte a curto prazo são inevitáveis. Nesta altura também revela que a esposa se encontra grávida e que pretende apenas viver até ao nascimento do filho, mostrando-se apreensivo em relação ao futuro da criança “sem pai” mas tranquilo porque “assim a minha família fica com a função de cuidar do meu filho”. A esposa tem um filho de dois anos de idade fruto de um primeiro relacionamento com abandono. Concomitantemente o doente manifesta a vontade de morrer quando “já não puderem fazer mais nada, não quero sofrer” e faz referência ao falecimento da prima de 14 anos com sarcoma do pulmão, “não quero acabar como ela, infelizmente não temos eutanásia”. Fez por várias vezes alusão a que, em determinado momento deste processo e com a aproximação de um estado de dependência, teria intenção de cometer o suicídio. Portanto, admite poder vir a sofrer até ao nascimento do filho e a partir desse dia pretende morrer, manifestando ideação suicida ativa com plano estruturado, escolhendo como método o enforcamento. A equipa de Psico-Oncologia é unânime na avaliação do humor, que considera ser eutímico, evidenciando sim um estado de desmoralização com sentimentos de impotência, falta de esperança, isolamento e desespero para o qual o doente se considera indefeso, tendo mesmo questionado quanto à existência de cuidados paliativos e como

seria o seu funcionamento. Apesar de ao longo do seu acompanhamento se apurarem estratégias de *coping* ajustadas perante adversidades de vida, houve um esbatimento da atitude voluntariosa observada inicialmente procurando e aceitando ajuda dos profissionais de saúde mental. Parece agora existir uma falência dessas estratégias por perturbações internas e externas com vontade expressa de morrer por receio da sua perda de autonomia no futuro e grau de dependência. Considera-se um futuro peso para a família, pela noção de inevitabilidade de sofrimento e de morte dada a progressão da doença nos últimos meses.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

O caso clínico supra descrito aparece a título de exemplo de avaliação do risco de suicídio no doente oncológico, pois como já abordado anteriormente, segundo vários autores, esta tipologia de doentes apresenta taxas de suicídio duas vezes superiores à população geral. A doença oncológica constitui um importante fator de *stress* com impacto em várias áreas da vida do indivíduo com sofrimento físico e psicológico associado. Se é conhecido que a ideação suicida constitui um relevante valor preditivo positivo de suicídio muitas vezes em contexto de humor depressivo, também parece haver uma associação com a Síndrome de Desmoralização em que o indivíduo experiencia sentimentos de desesperança e de isolamento social grave. Perante esta realidade bem presente na consulta de Psico-Oncologia, surgiu o caso clínico de um doente oncológico que foi acompanhado na consulta desta subespecialidade do CRI de Psiquiatria do

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Este caso permitiu aos autores aprofundar e melhor compreender esta dicotomia de risco de suicídio na síndrome de desmoralização/ episódio depressivo com ideação suicida.

No caso descrito, estão patentes importantes fatores de risco de suicídio. Os doentes oncológicos do género masculino, e tal como se verifica na população em geral, apresentam taxas de suicídio mais elevadas, cerca de 6,2 vezes superiores relativamente ao descrito para o género feminino^{1,12}. Adicionalmente, o primeiro diagnóstico no ano de 2015 foi de um carcinoma do pulmão de pequenas células no pulmão esquerdo, portanto, um tumor da árvore respiratória, localização associada a maior risco de suicídio^{1,12,19,21}. Apesar de a literatura descrever um maior risco suicida nos primeiros meses após o diagnóstico tumoral, com uma diminuição progressiva do mesmo, houve, nos últimos dois anos, a identificação de metástases, quer a nível pulmonar, no ano de 2016, quer a nível cerebral. Assim, mais recentemente, assistiu-se a um afloramento de ideias suicidas com carácter de gravidade, em particular nesta última fase^{1,3,6,16}.

Trata-se de um indivíduo que não raras vezes assumia uma postura voluntariosa, desafiante e de necessidade de domínio externo, com uma personalidade prévia caracterizada pela presença de traços obsessivos e marcado perfeccionismo, o que pode conduzir, no seu contexto de doença, a pensamentos de morte mais frequentes, tais como os descritos.

O facto de nos dois últimos anos o doente ter apresentado importantes flutuações de sintomatologia afetiva, nomeadamente ao nível do humor, ansiedade, e com alteração do padrão

do sono, enquadra-se numa evolução desfavorável da sua doença oncológica. Com a nova recidiva pulmonar e respetiva metastização surgem sentimentos de revolta, desesperança, isolamento e, portanto, um estado de desmoralização.

A desmoralização definida como desesperança e desespero face a uma condição adversa, pode constituir-se como um primeiro sintoma de severidade de uma doença ou agravar uma vulnerabilidade pré-existente, conduzindo a uma perturbação mental^{13,21,22}. Este termo é descrito como um estado de disforia, sendo considerado como uma reação normal a uma situação adversa que pode alterar-se em resposta a circunstâncias externas, ou seja, removendo o fator de *stress* e criando e/ou fortalecendo uma rede de suporte psicossocial conseguir-se-á, pelo menos, melhorar o estado emocional do doente^{18,23,24}.

Na prática clínica, e no contexto do caso descrito, o tratamento da constelação de sintomas inerentes à Síndrome de Desmoralização tem-se revelado desafiante na medida em que não existe uma abordagem específica e estruturada para todos os doentes. Assim, tem-se promovido a mobilização da resiliência, bem como o alívio do sofrimento, alicerçados na estrutura sociofamiliar apoiante, com a aplicação de uma terapia individualizada que tem sido desenvolvida em sede de consulta pela Equipa de Psico-Oncologia.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / Funding:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The author have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / References

1. Ahn E, Shin D, Cho S, Park S, Won Y, Yun Y. Suicide rates and risk factors among Korean cancer patients, 1993-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(8), 2097–2105.
2. Harwood DM, Hawton K, Hope T, Hariss L, Jacobi R. Life problems and physical illness as risk factors for suicide in older people: a descriptive and case-control study. *Psychol Med.* 2006; 36(9), 1265–1274.
3. Hem E, Loge J, Haldorsen T, Ekeberg O. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. *J Clin Oncol.* 2004; 22(20), 4209–4216.
4. Ahn MH, Park S, Lee HB, Ramsey CM, Na R, Kim SO & et al. Suicide in cancer patients within the first year of diagnosis. *Psychooncology.* 2015; 24(5), 601-607.
5. Shim EJ, Park JH. Suicidality and its associated factors in cancer patients: results of a multi-center study in Korea. *Int J Psychiatry Med.* 2012; 43(4), 381-403.
6. Robson A, Frances S, Wilkinson L, MacLeod F. The risk of suicide in cancer patients: a review of the literature. *Psychooncology.* 2010; 19(12), 1250-1258.
7. Lee C, Fang C, Yan Y. Demoralization syndrome among cancer outpatients. *Support Care Cancer.* 2012; 20, 2259–2267.
8. Albuquerque E. O desejo de morrer no doente oncológico. *Psiquiatria Clínica.* 2006; 27(1), 87–92.
9. Fang CK, Chang MC, Chen PJ, Lin CC, Chen GS, Johnson L. A correlational study of suicidal ideation with psychological distress, depression, and demoralization in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2014; 22(12), 3165-3174.
10. Mann J. A current perspective of suicide and attempted suicide. *Ann Intern Med.* 2002; 136, 302-311.
11. Kendal WS, Kendal WM. Comparative risk factors for accidental and suicidal death in cancer patients. *Crisis.* 2012; 33(6), 325–334.
12. Misono S, Weiss NS, Fann JR, Redman M, Yeh B. Incidence of suicide in persons with cancer. *J Clin Onco.* 2008; 26(29), 4731–4738.
13. Lin H, Wu C, Lee H. Risk factors for suicide following hospital discharge among cancer patients. *Psychooncology;* 2009;18(10), 1038–1044.
14. Miller M, Mogun H, Azrael D, Hempstead K, Solomon DH. Cancer and the risk of suicide in older Americans. *J Clin Oncol.* 2008; 26(29), 4720–4724.
15. Kissane D, Clarke D, Street A. Demoralization syndrome - a relevant diagnosis for palliative. *J Pall Care.* 2001; 17, 12-21.
16. Nasser K, Mills P, Mirshahidi H, Moulton LH. Suicide in cancer patients in California, 1997-2006. *Arch Suicide Res.* 2012; 16(4), 324-333.
17. Cabral A, Saraiva C. Suicídio no Doente Oncológico. In: Albuquerque E., Cabral A, Psico-oncologia - Temas Fundamentais. Portugal: Lidel; 2015 (pp. 259-268).
18. Tecuta L, Tomba E, Grandi S, Fava GA. Demoralization: a systematic review on its clinical characterization. *Psychol Med.* 2015; 45, 673–691.

19. Kendal W. Suicide and cancer: a gender-comparative study. *Ann Oncology*. 2007; 18(2), 381-387.
20. Jacobsen J, Maytal G, Stern T. Demoralization in medical practice. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007; 9, 139-143.
21. Clarke D, Kissane D. (Demoralization: its phenomenology and importance. *Aust N Z J Psychiatry*. 2002 Dec; 36(6):733-42.
22. Kohn R. Demoralization and the longitudinal course of PTSD following Hurricane Mitch. *J. Psychiat*. 2013; 27, 18–26.
23. Madeira, N., Albuquerque, E., Santos, T., & et al. Death Ideation in Cancer Patients: Contributing Factors. *J Psychosoc Oncol*. 2011; 29(6), 636-642.
24. Ottolini F, Modena M, Rigatelli M. Prodromal symptoms in myocardial infarction. *Psychother Psychosom*. 2005; 74, 323–327.