

PRESSÃO ARTERIAL E PARÂMETROS LABORATORIAIS EM ADOLESCENTES

Daiany Maria Castro Nogueira¹

Rebecca Silveira Maia²

Emília Soares Chaves Rouberte³

RESUMO

Diante da importância da hipertensão arterial como fator de risco para doenças cardiovasculares no mundo, o foco está direcionado aos adolescentes, após a percepção de que ações preventivas são mais efetivas quando implementadas em idades precoces. O objetivo deste estudo foi verificar a correlação entre pressão arterial e parâmetros laboratoriais de adolescentes escolares de um município do interior do Ceará. Tratou-se de um estudo observacional, transversal realizado na escola municipal de ensino fundamental e médio no município de Acarape, Ceará, Brasil. A coleta de dados foi realizada com alunos, por meio de entrevista individual e avaliação antropométrica, verificação da pressão arterial e exames laboratoriais, os dados foram tabulados no programa Microsoft® Excel® e analisados pelo IBM® SPSS (Versão 20.0), mediante estatística descritiva e inferencial. A amostra foi composta por 205 alunos, a maioria mulheres (61%), com idade entre 10-18, observou-se que não é possível descartar uma possível relação das alterações laboratoriais encontradas com a pré-disposição da ocorrência de doenças cardíacas, portanto a avaliação do adolescente deve ser integral. Verifica-se, portanto, que este estudo traz a necessidade do fortalecimento das políticas públicas de saúde, e do desenvolvimento de educação em saúde com enfoque preventivo na Atenção Primária à Saúde, visando minimizar os riscos voltados para as crianças e adolescentes quanto ao desenvolvimento de distúrbios cardiovasculares quando adultos, e reforça a enfermagem como ponto chave dessas ações.

Palavras-chave: Adolescentes Pressão arterial Testes Laboratoriais Escola .

UNILAB - Universidade da integração internacional da lusofonia afro-brasileira, Instituto de ciências da saúde - ICS, Discente, daiany.nogueira@hotmail.com¹

UNILAB - Universidade da integração internacional da lusofonia afro-brasileira, Instituto de ciências da saúde - ICS, Discente, rebes_maia@hotmail.com²

UNILAB - Universidade da integração internacional da lusofonia afro-brasileira, Instituto de ciências da saúde - ICS, Docente, emilia@unilab.edu.br³



INTRODUÇÃO

Dentre os fatores de risco para as doenças cardiovasculares (DCV), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) assume destaque por representar um grave problema de saúde pública. No Brasil, a HAS atinge 32,5% (36 milhões) de indivíduos adultos, mais de 60% dos idosos, contribuindo direta ou indiretamente para 50% das mortes por doença cardiovascular. (OPAS, 2009; MALACHIAS et al., 2016). Estudos epidemiológicos realizados no Brasil têm demonstrado que a prevalência de HAS em crianças e adolescentes varia de 0,8% a 8,2%. Adolescentes e crianças maiores podem desenvolver hipertensão primária ou essencial. E, as evidências apontam que crianças com nível pressórico acima do percentil 90 têm risco 2,4 vezes maior de apresentar hipertensão na fase adulta. (MALACHIAS et al., 2016). O diagnóstico precoce e o tratamento da HAS na infância associam-se ao menor risco de HAS e de aumento da aterosclerose carotídea na vida adulta. Estudos envolvendo crianças e adolescentes revelam que distúrbios da pressão arterial e outros indicadores morfológicos de risco, como a distribuição da gordura corporal, podem ter origem na adolescência. (AGUIAR, 2009). Os hábitos alimentares e a rotina de exercícios que se formam enquanto o adolescente alcança progressivamente a sua independência podem potencializar ou prejudicar os estilos de vida e a saúde na idade adulta. (BRASIL, 2010).

A hipertensão arterial primária é mais prevalente em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade e história familiar de HAS. No momento, a HAS primária parece ser a forma mais comum de HA no adolescente, sendo seu diagnóstico, porém, de exclusão, devendo-se realizar a investigação de causas secundárias sempre que possível. (MALACHIAS et al., 2016).

Associados a HAS, alterações de exames laboratoriais também podem indicar risco do desenvolvimento de DCVs, os exames laboratoriais têm como objetivo definir a etiologia (primária ou secundária), detectar lesões em órgãos alvo e fatores de risco cardiovasculares associados à hipertensão arterial. Existem diferentes recomendações para a investigação inicial de crianças com alteração da pressão arterial. De uma forma geral, a maioria dos autores recomenda a realização de exames laboratoriais simples incluindo a determinação do hematócrito, glicose, ureia, creatinina, lípidos séricos, bem como, ácido úrico. (MALACHIAS et al., 2016).

É importante lembrar que quando se diagnostica e trata precocemente a hipertensão arterial em crianças e adolescentes, previnem-se complicações cardíacas, renais e do sistema nervoso, que interferem na qualidade de vida, e, na maioria das vezes, ocorrem em faixas etárias posteriores, mas não somente nelas. (KUSCHNIR; RIBEIRO, 2006).

As avaliações clínicas periódicas multidisciplinares permitem identificar e atuar sobre fatores de risco, de forma preventiva, contribuindo para redução da morbidade e mortalidade. Além disso, existem boas evidências de que, quando pautadas na integralidade do cuidado e na educação em saúde, avaliações periódicas promovem a adoção de hábitos e atitudes de vida mais saudáveis, por parte, principalmente, do estudante cidadão que está em formação. (BRASIL, 2009).

A partir do contexto apresentado, surgiu o seguinte questionamento: Os valores e classificação de pressão arterial de adolescentes estão associados a alterações de parâmetros laboratoriais? Assim, propõe-se a realização de um estudo que avalie a associação de alguns parâmetros laboratoriais com a pressão arterial.

Vale destacar que a atenção primária à saúde tem participação fundamental para a promoção à saúde cardiovascular e prevenção de complicações. Neste nível de atenção, o enfermeiro é integrante das equipes da Estratégia Saúde da Família, e como membro das equipes, sua atuação clínica não pode estar restrita às situações em que as alterações e complicações de saúde já estão instaladas. As ações primárias à saúde, na comunidade, permitem que o enfermeiro amplie o seu espaço clínico com famílias susceptíveis aos fatores de



risco para morbidades cardiovasculares.

Diante da importância da hipertensão arterial como fator de risco para as doenças cardiovasculares, no cenário da saúde brasileira e também mundial, assim como, grande destinação de gastos para a saúde pública, o presente estudo teve como objetivo verificar a correlação entre a pressão arterial com parâmetros laboratoriais (glicemia, colesterol total, triglicerídeos, HDL e LDL) de adolescentes escolares de um município do interior do Ceará.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo do tipo observacional, transversal realizado em uma escola municipal de ensino fundamental e médio localizada no município de Acarape, Ceará, Brasil. Nesta cidade, está localizada um dos Campus da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB) e no referido município já são desenvolvidas atividades de ensino, pesquisa e extensão.

A coleta de dados foi realizada no próprio ambiente escolar, no período de agosto a setembro de 2019. A referida escola tem atualmente 520 alunos matriculados em 12 turmas que cursam entre o 6º e o 9º ano. A população do estudo foi constituída por adolescentes matriculados na escola, anteriormente citadas, totalizando uma população de 520 alunos. A amostra do estudo foi calculada a partir da fórmula indicada para o cálculo em estudos transversais de população finita (ARANGO, 2005).

Foram considerados como parâmetros: coeficiente de confiança de 95% ($Z\alpha = 1,96$); erro amostral de 5%; tamanho da população de 520 indivíduos; quanto à prevalência do evento, considerou-se a prevalência de hipertensão arterial em adolescentes de 8%.

Com base nos parâmetros expostos, obteve-se uma amostra de 205 alunos. Foram considerados critérios de inclusão: ter idade entre 10 e 19 anos; estar regularmente matriculado. O estudo teve como critério de exclusão adolescentes que não concordassem em participar da pesquisa, bem como os ausentes no dia da coleta de dados. Os dados foram coletados por meio de entrevista individual com os adolescentes, durante na qual foi preenchido um formulário, referente às informações pessoais, demográficas, familiares, história pessoal e familiar de alterações cardiovasculares. Após a entrevista, os adolescentes foram submetidos à avaliação antropométrica (medidas de peso, altura, circunferência do braço), verificação de pressão arterial e testes laboratoriais (glicemia, colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL e ácido úrico).

Para a verificação da pressão arterial, foi utilizada como referência a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (MALACHIAS et al., 2016). A classificação de crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade é realizada através da avaliação de algumas variáveis como: idade, sexo e estatura, o estado de normalidade ou classificação como pré hipertensão, hipertensão 1 ou 2 dependerá da estatura e sexo da criança/adolescente. Para a avaliação dos valores de PA de acordo com essas variáveis, devem-se consultar tabelas específicas. (MALACHIAS et al., 2016).

Os valores inferiores ao percentil 90 são classificados como pressão arterial normal, desde que inferiores a 120/80 mmHg; entre os percentis 90 e 95, como limítrofe ("pré-hipertensão", de acordo com o The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents), e valores superiores ao percentil 95, como hipertensão arterial. Considerando que qualquer valor igual ou superior a 120/80 mmHg em adolescentes, mesmo que inferior ao percentil 95, deve ser considerado limítrofe (pré -hipertensão), ou seja, a classificação é relativamente complexa, uma vez que o mesmo valor de pressão arterial que é normal para determinado adolescente, pode ser classificado como alterado em outro em razão das demais variáveis como o sexo e estatura. (MALACHIAS et al., 2016).

Para o sexo feminino o risco cardiovascular é considerado baixo se o cálculo da relação cintura-quadril for



0,82. Para o sexo masculino o risco cardiovascular é considerado baixo se 0,94. (YUSUF, 2004).

Os dados, após coletados, foram tabulados no programa Microsoft® Excel® e posteriormente analisados no Programa IBM® SPSS (Versão 20.0), mediante estatística descritiva e inferencial. Os resultados estão apresentados por meio de tabelas contendo frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. Para analisar a existência de associação entre as variáveis categóricas do estudo foram utilizados os testes do Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher, sendo o último utilizado quando os dados não atendiam aos pressupostos de Qui-quadrado. Estabeleceu-se um nível de significância em 5% e um intervalo de confiança de 95%, sendo considerado significativo um p-valor $\leq 0,05$.

A pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa da UNILAB, atendendo às recomendações expressas na resolução 466/12, sobre pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012) e aprovado sob número de parecer 04237218.6.0000.5576.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi composta por 205 adolescentes, com faixa etária de 10 a 18 anos de idade. Do total de participantes, 27,3% (n=56) apresentavam-se com 11 anos de idade, seguidos de 25,4% (n=52) 13 anos, 20,5% (n=42) 12 anos, 20,0% (n=41) 14 anos, 3,9% (n=8) 15 anos, 1,5% (n=3) 10 anos, 0,5% (n=1) 16 anos, 0,5% (n=1) 17 anos e, 0,5% (n=1) 18 anos. Anos. **Dentre** os participantes verificou-se uma predominância do sexo feminino 61% (n=125), sexo masculino 39% (n= 80), a média de idade em ambos os sexos (feminino e masculino) foi de 12,54 anos, com desvio padrão de (DP $\pm$ 1,35). Além disso, os participantes apresentaram o seguinte nível de escolaridade, 35,6% (n=73) cursavam o 6º ano do ensino fundamental II, 27,3% (n=56) 7º ano, 18,5% (n=38) 8º ano e 18,5% (n=38) 9º ano. Em relação ao nível de escolaridade materno observou-se que as mães dos escolares apresentaram baixa escolaridade 75,6% (n=155) com ensino fundamental completo 23,4% (n=48) com ensino médio completo e apenas 1% (n=2) com nível superior **completo**. O Histórico Familiar de Doença Cardiovascular (parentes de primeiro Grau) da amostra foi o seguinte 76,6% (n=157) apresentaram histórico de doenças de ordem cardiovascular (fator de pré-disposição genética para o desenvolvimento de desordens cardiovasculares).

No que concerne à pressão arterial, 77,6% (n=159) da amostra apresentou-se com pressão arterial classificada como normal, 17,5% (n= 36) Hipertensão 1, 3,4% (n=7) Pré-Hipertensão e 1,5% (n=3) Hipertensão 2.

Quanto aos índices de massa corporal (IMC) 66,8% (n= 137) da amostra foi classificada como peso normal, entretanto, um dado preocupante foi verificar que 25,4% (n=52) da amostra apresentou sobrepeso, que é um fator de risco para HAS e distúrbios cardiovasculares, assim como uma porcentagem significativa da amostra 7,8% (n=16) encontrava-se com baixo peso, que além de ser prejudicial à saúde também contribui para o desenvolvimento de alterações cardíacas.

A classificação dos percentis de pressão arterial foram os seguintes: 77,6% (n=159) foram classificados com o percentil 95 e 3,9% (n= 8) com o percentil 90-95.

Em relação as análises bioquímicas/laboratoriais obtiveram-se os seguintes resultados. Glicemia (mg/dl) 95,6% (n=196), apresentaram valores de glicemia desejáveis, (entre 65-99 mg/dl), 2,9% (n=6) hipoglicemia (< 65 mg/dl). Colesterol Total (mg/dl) 89,8% (n=184) da amostra apresentaram valores classificados como desejável (Triglicerídeos (mg/dl) 92,2% (n=189) da amostra foram classificados como desejável ($\leq$ 130) e 7,8% (n= 16) alterados ($>$ 130). Colesterol HDL (mg/dl): 84,4% (n=173) como desejável ($>$ 45) e 15,6% (n=



32) como alterado (≤ 45). Colesterol LDL (mg/dl) 97,6% (n=200) da amostra apresentaram valores classificados como desejável (Ácido Úrico (mg/dl) 99,5% (n=204) da amostra apresentaram valores classificados como desejável e 0,5% (n= 1) como alterado. O padrão de normalidade do ácido úrico para crianças do sexo feminino é de (0,5-5,0 mg/dl) e do sexo masculino (1,5-6,0 mg/dl).

Ureia (mg/dl) 93,7% (n=192) da amostra apresentaram valores classificados como desejável, 3,9% (n=8) abaixo do desejável e 2,4% (n=5) acima do desejável. O padrão de normalidade da Ureia é classificado de acordo com a faixa etária 1-13 anos (8-36 mg/dl) e maiores de 13 anos (15-40mg/dl).

Creatinina (mg/dl) 63,4% (n=130) da amostra apresentaram valores classificados como desejável, 32,2% (n=66) como acima do desejável e 4,4% (n=9) abaixo do desejável. O padrão de normalidade da creatinina é classificado de acordo com a faixa etária, 9-11 anos (0,32-0,64 mg/dl) 11-13 anos (0,42-0,71 mg/dl), 13-15 anos (0,46-0,81 mg/dl) e maiores de 15 anos (0,4- 1,4 mg/dl).

TGO (mg/dl) 68,8% (n=141) da amostra apresentaram valores classificados como desejável e 31,2% (n=64) acima do desejável. Os parâmetros de normalidade para TGO são definidos da seguinte forma: sexo feminino com faixa etária de 7-15 anos (5-36 U/L), para maiores de 15 anos (10-37 U/L) e sexo masculino com faixa etária de 7-15 anos (10-41 U/L), para maiores de 15 anos (11-39 U/L).

TGP (mg/dl): 84,9% (n=174) da amostra apresentaram valores classificados como abaixo do desejável, 13,2% (n=27) desejável e 1,9% (n=4) como acima do desejável. Para TGP os parâmetros de normalidade são definidos da seguinte forma: sexo feminino com faixa etária de 4-11 anos (24-49 U/L), 12-15 anos (19-44 U/L) e para maiores de 15 anos (≤ 34 U/L). Sexo masculino com faixa etária de 4-11 anos (24-49 U/L), 12-15 anos (24-59 U/L) e para maiores de 15 anos (≤ 45 U/L).

De acordo com a análise realizada, pode-se inferir que os níveis pressóricos em associação aos seguintes exames laboratoriais (glicemia, colesterol total, triglicerídeos, Hdl, Ldl e ácido úrico) possuem p-valor maior que 5% (0,05). Sendo assim, não foi possível identificar através da análise da amostra a associação estatisticamente significativa.

O presente estudo analisou a associação da pressão arterial e parâmetros laboratoriais de glicemia, colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL e ácido úrico em adolescentes, não foi possível identificar associação estatisticamente significativa entre os valores de pressão arterial com os parâmetros laboratoriais na presente amostra, todavia, considerando os dados obtidos neste estudo, observa-se que 18,5% dos adolescentes apresentam hipertensão arterial (percentil > 95), 31,2% tem alterações nos exames de TGO e 86,8% alterações em TGP, indicando alterações hepáticas, 36,6% obtiveram resultados alterados para creatinina indicando alterações renais, 10,2% apresentaram alterações de colesterol total, sendo assim, não é possível descartar uma possível relação dessas alterações laboratoriais com a pré-disposição a doenças cardiovasculares a longo prazo.

Levando em consideração a análise dos dados acima, entende-se que, em detrimento do cenário da saúde pública atual às afecções responsáveis por um crescente aumento da demanda, tem-se destaque as doenças de ordem Cardiovascular, que são definidas como um conjunto de patologias não transmissíveis, que agredem coração e/ou vasos sanguíneos, podendo ser agudas ou crônicas, e que possuem fatores comportamentais de risco modificáveis e não modificáveis. (MASSA; DUARTE; CHIAVEGATTO, 2019).

Um estudo realizado por Baroncini et al. (2017) evidenciou que adolescentes hipertensos, independentemente da causa da HAS e após ajustes para idade e IMC, apresentaram valores mais altos de glicose e LDL-e mais baixos de HDL quando comparados a adolescentes não hipertensos. Todavia, os níveis de creatinina ($0,6 \pm 0,14$ mg/dL) assim como outros parâmetros laboratoriais avaliados, estavam normais, ou seja, é preciso entender que os adolescentes com pressão arterial elevada nem sempre apresentarão alterações laboratoriais, sendo necessário realizar uma avaliação de forma integral para identificar e



minimizar os fatores de risco para doenças cardíacas.

CONCLUSÕES

Esse estudo traz importante contribuição para o cenário pesquisado, os fatores de risco modificáveis tais como: alimentação e sedentarismo podem ser minimizados e isso mostra a necessidade do fortalecimento das políticas públicas de saúde e das equipes multiprofissionais de saúde, no sentido de reconhecer precocemente as alterações no padrão de saúde e as possíveis alterações no organismo, para que as ações da equipe de saúde que acompanham a população sejam efetivas e capazes de minimizar os riscos, além do desenvolvimento de mais ações de educação em saúde com enfoque preventivo no âmbito da atenção Primária à Saúde, contribuindo assim para minimização dos fatores de risco, tentando evitar que estas crianças e adolescentes desenvolvam distúrbios cardiovasculares quando adultos.

A enfermagem deve estar na linha de frente em relação a educação em saúde, atuando de forma a promover saúde e prevenir o adoecimento. No entanto, reforça-se à realização de novos estudos acerca da temática, pela escassez de publicações voltadas para crianças e adolescentes com parâmetros bioquímicos, principalmente envolvendo marcadores específicos para doenças coronarianas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, ao PIBIC/UNILAB e a minha orientadora Emilia Chaves por todo o apoio.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, A.F. Aterosclerose na adolescência. *Adolescência & Saúde*. v. 6, n.1, p. 44-47, 2009.
- ARANGO, H.G. Bioestatística teórica e computacional. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- ARAÚJO, M.J.R et al. Fatores de risco cardiovascular e medidas antropométricas em crianças e adolescentes. *Ciência, Cuidado e Saúde*, v. 16, n. 1, 2017.
- ARAUJO, T.L.A.; LOPES, M.V.O.; GUEDES, N.G.; MOREIRA, R.P.; CAVALCANTE, T.F.; OLIVEIRA, A.R.S.; COSTA, A.G.S.; CHAVES, D.B.R.; CHAVES, E.S.; SILVA, V.M.; LIMA, R.E.F.; MONTEIRO, F.P.M. Ações primárias em saúde cardiovascular: avaliação de indicadores de risco em escolares. *Rev. Eletr. Enf.* [Internet], v. 11, n. 2, p. 257-65, 2009.
- BARONCINI, L.A.V et al. Adolescentes Hipertensos: Correlação com Índice de Massa Corpórea e Perfis Lipídico e Glicêmico. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, v. 30, n. 5, p. 401-407, 2017.
- BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 466/12 Decreto nº 93.333 de janeiro de 1987. Estabelece Critérios Sobre Pesquisa Envolvendo Seres Humanos. *Bioética*, v.4, nº2 Sul, p.15-25, 2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes nacionais para a atenção integral a saúde de adolescentes e jovens na promoção, proteção e recuperação da saúde. Brasília, 2010a.
- CARVALHO, B.V.S et al. Análise da relação entre escolaridade e a saúde da população brasileira. *Revista ESPACIOS*, v. 37, n. 2, 2016.
- DUNCAN, B.B.; CHOR, D.; AQUINO, E.M.L.; BENSENOR, I.M.; MIL, J. G.; SCHMIDT, M.I.; LOTUFO, P.A.;



- VIGO, A.; BARRETO, S.M. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. Rev. Saúde Pública. v. 46, p.126-34, 2012.
- KUSCHNIR, M.C.C; RIBEIRO, M.G. Hipertensão arterial na adolescência: abordagem e tratamento. Adolescência & Saúde. v. 3, n. 3, 2006.
- MALACHIAS, M.V.B et al. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial: Capítulo 1-Conceituação, Epidemiologia e Prevenção Primária. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 107, n. 3, p. 1-6, 2016.
- MANSUR, A.P.; FAVARATO, D. Tendências da Taxa de Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil, 1980-2012. Arq Bras Cardiol, 2016.
- MASSA, K.H.C; DUARTE, Y.A.O; CHIAVEGATTO, F.; ALEXANDRE, D.P. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. Ciência & Saúde Coletiva, v. 24, p. 105-114, 2019.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, A saúde no Brasil. Brasília: OPAS/OMS, 2018. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5748:relatorios-tecnicos-de-2018&Itemid=875.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Indicadores básicos 2009. Disponível em: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2009/IB_SPA_2009.pdf.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. Determinantes Sociais e Riscos para a Saúde, Doenças Crônicas não transmissíveis e Saúde Mental, 2017.
- SANTOS, R.D.; GAGLIARDI, A.C.; XAVIER, H.T.; CASELLA FILHO, A.; ARAÚJO, D.B.; CESENA, F.Y.; et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. [First Brazilian Guidelines for Familial Hypercholesterolemia]. Arq Bras Cardiol, v.99, n. 2. Suppl 2. p.1-28, 2012.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Prevention of cardiovascular disease. Pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva, 2007.
- YUSUF, S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. The lancet, v. 364, n. 9438, p. 937-952, 2004.

