

Efetividade do tratamento não farmacológico na abordagem da doença do Refluxo Gastroesofágico

Effectiveness of non-pharmacological treatment in addressing Gastroesophageal Reflux disease

DOI:10.34117/bjdv8n7-342

Recebimento dos originais: 23/05/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Felipe Bertollo Ferreira

Mestre pela Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Av. Nossa Sra. da Penha, 2190, Bela Vista, Vitória - ES, CEP: 29027-502

E-mail: fbertollo@hotmail.com

Mariana Poltronieri Pacheco

Hepatologista pela Universidade de São Paulo (USP)

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Av. Nossa Sra. da Penha, 2190, Bela Vista, Vitória - ES, CEP: 29027-502

E-mail: Mariana.pacheco@emescam.br

Ana Paula Hamer Sousa Clara

Mestrado pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Instituição: Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Rua Lúcio Bacelar, 513/102, Praia da Costa, Vila Velha – ES,

CEP: 29101-030

E-mail: anahammer@hotmail.com

Livia Zardo Trindade

Hepatologista pela Unifesp

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Rua Desembargador Euripedez Queiroz do Vale, 420, Jardim Camburi,

Vitória – ES, CEP: 29090-090

E-mail: livia.trindade@emescam.br

Gabriel Amorim Castellan

Médico pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Rua Engenheiro Fábio Ruschi, 390, Vitória – ES, CEP: 29050-670

E-mail: gabrielcastellan.910@gmail.com

Patrick Bolzan Guidoni

Graduando em medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Av. Nossa Sra. da Penha, 2190, Bela Vista, Vitória - ES, CEP: 29027-502

E-mail: patrickbolzanguidoni@gmail.com

Amanda Lessa Martins

Graduando em Medicina pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Avenida Nicolau Von Schilgen, 130, Mata da Praia, Vitória – ES,
CEP: 29065-130

E-mail: amandalessam8@gmail.com

Amanda Vieira de Andrade Carneiro

Médica pela Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Instituição: Santa Casa de Misericórdia de Vitória

Endereço: Vitória, Rua Desembargador João Manoel de Carvalho, 140, Barro Vermelho, Vitória - ES, CEP: 29057-630

E-mail: amandavandrdec@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Analisar e verificar a efetividade do tratamento não farmacológico na abordagem inicial da DRGE. **Método:** Este trabalho será realizado no ambulatório de gastroenterologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), serão selecionados pacientes diagnosticados com DRGE em abordagem inicial não farmacológica para a doença. Será observado após um período de um mês, o resultado dessa intervenção, de modo que, possa ser analisado e correlacionado o grau de dedicação do paciente com o resultado obtido com a terapia não farmacológica e a necessidade de utilizar Inibidores da Bomba de Prótons (IBP) para episódios sintomáticos da DRGE. **Resultado:** É esperado uma melhora nos sintomas da DRGE nos pacientes em fase inicial do tratamento, realizando apenas mudanças no estilo de vida do paciente, sem que haja a necessidade da terapia farmacológica com IBP. **Conclusão:** Pacientes que realizam todas as mudanças no estilo de vida tendem a utilizar menos inibidor de bomba de prótons. No entanto, novos trabalhos precisam ser realizados para confirmar tais achados.

Palavras-chave: Refluxo Gastroesofágico, inibidores da bomba de prótons, tratamento farmacológico, terapia comportamental.

ABSTRACT

Objective: To analyze and verify the effectiveness of the non-pharmacological treatment in the initial approach to GERD. **Method:** This work will be carried out in the gastroenterology outpatient clinic of the Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV), patients diagnosed with GERD will be selected in an initial non-pharmacological approach for the disease. After a period of one month, the result of this intervention will be observed, so that it can be analyzed and correlated the degree of dedication of the patient with the result obtained with the non-pharmacological therapy and the need to use Proton Pump Inhibitors (PPIs) for symptomatic episodes of GERD. **Result:** An improvement in GERD symptoms is expected in patients in the initial phase of treatment, making only changes in the patient's lifestyle, without the need for pharmacological therapy with PPIs. **Conclusion:** Patients who make all the lifestyle changes tend to use less proton pump inhibitor. However, further work needs to be conducted to confirm such findings.

Keywords: Gastroesophageal Reflux, proton pump inhibitors, pharmacological treatment, behavioral therapy.

1 INTRODUÇÃO

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é definida como uma afecção crônica decorrente do fluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes, acarretando variável espectro de sintomas (esofágicos ou extra-esofágicos), associados ou não a lesões teciduais.¹

Com relação a epidemiologia da doença, um estudo populacional foi efetuado em 22 cidades de diferentes regiões do Brasil, envolvendo 13.959 adultos com idade superior a 16 anos. Os participantes responderam a um questionário com respeito à queixa de pirose e sua frequência. A prevalência de pirose ocorrendo mais de uma vez por semana foi observada em 11,9% dos participantes o que equivaleria a 20 milhões de brasileiros portadores da DRGE, em 2005.²

A principal ferramenta para o diagnóstico da DRGE é a história clínica detalhada. A anamnese deve identificar os sintomas característicos, sua duração, intensidade, frequência, fatores desencadeantes e de alívio, padrão de evolução no decorrer do tempo e impacto na qualidade de vida.³

Os sintomas típicos relatados pela maioria dos pacientes são pirose e regurgitação ácida. A pirose é definida como sensação de queimação retroesternal que se irradia do manúbrio esternal até a base do pescoço. Ela ocorre em geral 30-60 min após a ingestão de alimentos, especialmente se a refeição for copiosa, ou rica em gordura ou ácido, podendo ser aliviada após a ingestão de antiácido, ou mesmo água. A regurgitação ácida é o retorno do conteúdo ácido até a cavidade oral.^{1,4}

O Consenso Brasileiro da DRGE, divulgado no *The American Journal of Gastroenterology*, considerou pacientes com diagnóstico de DRGE aqueles que apresentavam sintomas típicos com frequência mínima de duas vezes por semana durante quatro a oito semanas.¹

O tratamento da DRGE é estruturado de forma a incluir intervenções no estilo de vida, redução da acidez luminal esofágica, que pode ser obtida tanto por meio da neutralização ácida local quanto pela supressão da acidez gástrica por meio de medicamentos, ou ainda pela realização de cirurgia antirrefluxo em casos específicos.⁵ O tratamento farmacológico inicial é realizado com IBP's em dose padrão (1x ao dia), por um período de quatro a oito semanas; caso haja refratariedade a essa conduta, a dose do IBP deve ser dobrada (2x ao dia), antes do jejum e do jantar.⁶

Vale salientar ainda que, na atualidade, está ocorrendo uma utilização indiscriminada dos medicamentos inibidores da bomba de prótons (IBP's) na abordagem

inicial do tratamento da DRGE, devido a facilidade de acesso à medicação e o desconhecimento de possíveis de malefícios à saúde.⁷ Sabe-se que existem efeitos colaterais devido o uso abusivo deles, como demência, osteoporose, pneumonia comunitária, doença renal crônica, entre outras.⁸ Dessa maneira, é interessante analisar e verificar a efetividade do tratamento não farmacológico na abordagem inicial da DRGE, com o intuito de evitar o uso desnecessário desses medicamentos nessa fase do tratamento.

2 MÉTODO

Este trabalho foi realizado no ambulatório de gastroenterologia geral do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (HSCMV).

2.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

Foram selecionados pacientes atendidos no ambulatório de gastroenterologia do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Vitória, diagnosticados com DRGE pelos critérios da Federação Brasileira de Gastroenterologia, portanto, presença de pirose e/ou regurgitação ácida com frequência de, no mínimo, duas vezes por semana e duração de quatro a oito semanas.

2.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos na pesquisa pacientes de primeira consulta, diagnosticados com DRGE por ocasião de consulta ou anteriormente, maiores de dezoito anos e que possuem estômago.

Foram excluídos os pacientes que estavam em tratamento (uso do IBP em dose plena mais de 3x por semana na última semana), pacientes que estejam assintomáticos nos últimos 15 dias, ou já tenham sido tratados anteriormente para a doença, pacientes que tenham suspeita de outros diagnósticos (como, por exemplo, Úlcera péptica, gastrite associada ao *Helicobacter pylori* e síndrome de Zollinger-Ellisson) onde o IBP possa fazer parte do arsenal terapêutico. O médico assistente daquela consulta de diagnóstico entende que o paciente deve fazer uso da medicação (sem necessidade de justificativa clara ou seja, pelo próprio critério do médico que atendeu ao paciente) e os que estejam em uso de medicamentos que possam desencadear dor epigástrica e/ou DRGE.

2.3 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi estabelecido pelos pesquisadores com um n=80.

2.4 COLETA DE DADOS E INSTRUMENTOS UTILIZADOS

Serão selecionados pacientes do ambulatório de gastroenterologia do HSCMV no período de Agosto a Novembro de 2020 e depois em outro momento de Março a Junho de 2021, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Todos deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para participar do projeto de pesquisa.

Após a consulta de diagnóstico, caso paciente preencha os critérios de inclusão e não se enquadre nos critérios de exclusão, o paciente será orientado quanto:

- Tratamento não farmacológico – consiste em uma tabela com as medidas comportamentais a serem seguidas.
- Tratamento farmacológico – para não onerar o SUS, serão seguidas as mesmas orientações medicamentosas passadas pelo médico no momento da consulta, o que já ocorreria independentemente deste trabalho.

Após um mês, os pacientes serão reavaliados por um questionário, aplicado por telefone, quanto aos sintomas da doença, as mudanças comportamentais orientadas para o início da terapêutica, a adesão ao tratamento e, principalmente, qual a necessidade de se usar remédios na vigência de dieta e comportamento adequados. Será considerado "uso de IBP" todo paciente que utilizar a medicação por pelo menos 7 dias. O ponto de corte para análise da melhora do quadro clínico, informado pelo participante, será de 80%, em uma escala que compreende 0 a 100%,

Para o referencial teórico, serão utilizados artigos coletados nas bases de dados Scielo e PubMed.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

2.5.1 Tamanho de amostra

A amostra será por conveniência e todos os pacientes que atenderem os critérios de inclusão no período de 8 meses serão incluídos no estudo. Com a informação sobre a quantidade de pacientes que entram no sistema por semana tem-se aproximadamente um total de 80 pacientes.

2.5.2 Metodologia de análise de Dados

As variáveis foram analisadas por métodos da estatística descritiva como frequências e percentuais. Para a análise de dados foi utilizado o programa SPSS versão 27.

2.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A participação dos pacientes na pesquisa ocorrerá apenas com a devida autorização e assinatura do TCLE pelos mesmos. O risco de perda do anonimato inerente ao desenvolvimento do trabalho é o único risco ao qual os pacientes estarão expostos. No entanto, esses pesquisadores se comprometem a seguir a legislação e fazer todo o esforço para que não haja perda do anonimato. Parecer de aprovação do CEP número 4050863

3 RESULTADOS

Dos oitenta pacientes programados, apenas 10 foram selecionados. Destes dez, sete eram mulheres e três eram homens. Cinco participantes aderiram a mudança no estilo de vida (MEV) e seguiram todas as orientações fornecidas, enquanto quatro não o fizeram. Destes últimos, dois não pararam de tomar café, um não elevou a cabeceira da cama, um manteve refeições copiosas e o hábito de se deitar após ela e um seguiu nenhuma. Não houveram pacientes obesos, portanto a orientação de redução de peso não foi aplicável.

Tabela 1- Medidas comportamentais

Mudança no estilo de vida	População Geral (%)	Pacientes que usaram IBP (%)	Pacientes que não usaram IBP (%)
Redução de peso em pacientes obesos	0 (100%)	0	0
Evitar ingestão de café	7 (70%)	2 (40%)	5 (100%)
Elevação da cabeceira	8 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
Evitar refeições copiosas	8 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
Evitar deitar-se após se alimentar	8 (80%)	4 (80%)	4 (80%)
Evitar alimentos e bebidas cítricos	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar bebidas alcoólicas e ou gasosas	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar menta	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar hortelã	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar tomate	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)

Evitar chocolate	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar medicações de risco	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Evitar tabagismo	9 (90%)	4 (80%)	5 (100%)
Total	10 (100%)	5 (100%)	5 (100%)

*Não houveram pacientes obesos, portanto a redução de peso não foi uma MEV aplicada no estudo

No que tange ao uso do IBP, cinco pacientes fizeram o uso da medicação, dentre eles, dois haviam seguido todas as medidas orientadas, enquanto dois permaneceram tomando café e um seguiu nenhuma. Dos que fizeram o uso, quatro tomaram todos os dias e um tomou diariamente por 14 dias, durante o período de quatro semanas entre a consulta até a aplicação do questionário por telefone.

Em relação aos sintomas, os pacientes que utilizaram IBP obtiveram melhora dos sintomas com uma média de 71%, já os que não utilizaram foi de 88%, esses dados estão disponíveis na tabela 2. No que tange ao seguimento das medidas comportamentais, os pacientes que utilizaram IBP seguiram uma média de 77% das recomendações de mudança no estilo de vida, já os que não utilizaram foi de 95%.

Tabela 2. Melhora do quadro clínico

	Pacientes que utilizaram IBP (%)	Pacientes que não utilizaram IBP
Melhora do quadro clínico superior ou igual a 80%	3 (60%)	5 (100%)
Melhora do quadro clínico inferior a 80%	2 (40%)	0 (0%)

Os pacientes que utilizaram a medicação, quatro relataram melhora dos sintomas e o único paciente que não melhorou foi também o que não seguiu as orientações propostas. Além disso, dois participantes relataram algum desconforto durante o acompanhamento, dos quais um manteve o consumo de café e um não realizou a mudança comportamental.

Em relação aos cinco participantes que não utilizaram IBP, três seguiram todas as medidas propostas, um não elevou a cabeceira da cama e um não evitou refeições copiosas e deitar-se após a alimentação. Destes pacientes que não realizaram tratamento farmacológico, dois relataram uma melhora de 100% do quadro clínico, enquanto três relataram uma melhora de 80% e presença de episódios de desconforto.

Do grupo de pacientes que seguiu todas as medidas propostas, dois (40%) necessitaram utilizar IBP, enquanto no grupo que não seguiu, três (60%) fizeram uso dessa medicação.

4 DISCUSSÃO

Este trabalho foi construído com a ideia de se discutir o real impacto do tratamento não farmacológico na abordagem inicial da DRGE. Foi observado que os pacientes que fizeram todas as orientações para a MEV tenderam a usar menos o IBP. Vale salientar que, na literatura atual, algumas medidas comportamentais foram fortemente associadas a melhora das queixas clínicas proveniente da regurgitação ácida, dentre elas, a elevação da cabeceira da cama, a perda de peso em pacientes obesos e a evitação do decúbito logo após as refeições, ambos presentes nas recomendações deste estudo, e o decúbito lateral esquerdo. Dessa forma, cumpre destacar a importância que certas medidas não farmacológicas têm, como primeira etapa do tratamento da DRGE, a fim de evitar o uso abusivo e prolongado de IBP's e conseqüentemente seus efeitos colaterais, como a demência e a osteoporose.⁸

Neste trabalho, foi observado a menor necessidade de utilização do tratamento farmacológico no grupo de pacientes que realizou todas as medidas não farmacológicas propostas no início da pesquisa, o que está em linha com os resultados dos estudos mencionados anteriormente. Este fato pode ser explicado pela presença, dentre todas as orientações recomendadas, de algumas medidas consistentemente associadas a melhora do quadro clínico em inúmeros estudos.^{8,9,10}

Além disso, foi constatado que metade das pessoas da amostra total selecionada não utilizaram o IBP e a grande maioria seguiu pelo menos 80% das MEVs recomendadas. Com relação aos sintomas, foi percebido que todos os pacientes que realizaram as medidas não farmacológicas obtiveram melhora do quadro clínico, ao contrário dos que não aderiram, em que apenas parte alcançou remissão das manifestações clínicas. Esse fato ressalta a importância da realização desta pesquisa, cujo propósito é incentivar a realização da terapia não farmacológica como primeira etapa do tratamento da DRGE, uma vez que inúmeros pacientes, a partir da introdução de IBP's, permanecem utilizando-os continuamente, a despeito da orientação médica.

Embora a doença do refluxo gastroesofágico seja conhecida e estudada há um longo tempo, ainda persistem inúmeras lacunas a serem elucidadas, dentre elas o benefício das modificações do estilo de vida no controle dos sintomas dessa comorbidade.⁹ Muitos estudos até o momento sugerem evidências fisiológicas de que certos alimentos, como cítricos, gordurosos, chocolates, álcool e ainda o tabagismo, possa predispor a sintomas e alteração do pH esofágico, todavia há pouca evidência que a cessão desses agentes melhoram as queixas da DRGE.^{9,11} Um grande exemplo que sintetizaria essa questão é a

ingesta de chocolate, que possui em sua composição não só a cafeína como também o cacau, ambos relaxadores do esfíncter esofágico inferior, mas os estudos atuais não demonstraram aumento dos sintomas, mesmo naqueles que o ingerem em grande quantidade.¹¹ Assim sendo, à luz da ciência atual, a associação de alimentos específicos como causa dos sintomas da DRGE ainda é controversa.

Os resultados da pesquisa foram fortemente impactados pela limitação do serviço ambulatorial de gastroenterologia do HSCMV, atrelada a modificação do perfil de atendimentos, em que houve uma baixa demanda de pacientes com queixas decorrentes da DRGE, durante o período de execução da pesquisa. Esse fato ocorreu devido à pandemia da COVID-19, que afetou todas as esferas da sociedade, sendo percebida uma íntima relação entre os momentos de maior incidência da doença e a baixa procura por consultas médicas. Dessa forma, a frequência de pacientes de primeira consulta, que se enquadravam nos critérios para inclusão, aumentou nos últimos meses do estudo, porém, mesmo assim se manteve abaixo da estimativa inicial para composição da amostra. Outra limitação encontrada residiu na forma de avaliação da DRGE, que foi realizada por meio de um instrumento subjetivo, o questionário, ao invés de ferramentas objetivas, como a pHmetria.

5 CONCLUSÃO

Pacientes que realizam todas as mudanças no estilo de vida tendem a utilizar menos inibidor de bomba de prótons. No entanto, novos trabalhos precisam ser realizados para confirmar tais achados.

REFERÊNCIAS

1. MORAES-FILHO, Joaquim Prado P *et al.* Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: Proposals for assessment, classification, and management. *American Journal of Gastroenterology*, [s. l.], 3 fev. 2021. DOI 10.1111/j.1572-0241.2002.05476.x. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002927001040382>. Acesso em: 29 set. 2021.
2. MORAES FILHO, Joaquim Prado P. et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban brazilian population. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 42, n. abr./ju 2005, p. 122-127, 2005. DOI: 10.1590/s0004-28032005000200011.
3. MORAES-FILHO, Joaquim Prado P. et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arquivos de Gastroenterologia*, [s.l.], v. 47, n. 1, p.99-115, mar. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032010000100017>.
4. HENRY, Maria Aparecida Coelho de Arruda. Diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Abcd. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (são Paulo)*, [s.l.], v. 27, n. 3, p.210-215, set. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202014000300013>.
5. HUNT, Richard *et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: GERD Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, [s. l.], Julho 2017. DOI 10.1097/MCG.0000000000000854. Disponível em: https://journals.lww.com/jcge/Fulltext/2017/07000/World_Gastroenterology_Organisation_Global.5.aspx. Acesso em: 14 set. 2021.
6. DE ARRUDA, Maria Aparecida *et al.* DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, [s. l.], Setembro 2014. DOI 10.1590/S0102-67202014000300013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/ypHKhPwMST8F97KFQFpqQBv/?lang=en>. Acesso em: 15 jul. 2021.
7. RIBIERE, Sophie *et al.* What is the REAL long-term risk of proton pump inhibitors?. *Presse medicale*, [s. l.], 27 mar. 2019. DOI 10.1016/j.lpm.2019.02.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498219300582?via%3Dihub>. Acesso em: 17 ago. 2021.
8. AYOUB, Joelle *et al.* GERD Management: The Case for Lifestyle in an Era of PPIs. *American journal of lifestyle medicine*, [s. l.], 10 jan. 2017. DOI 10.1177/1559827616671505. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6124847/pdf/10.1177_1559827616671505.pdf. Acesso em: 16 jul. 2021.
9. KROCH, Daniel A; MADANICK, Ryan D. et al. Medical Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *World Journal of Surgery*, [s. l.], 20 mar. 2017. DOI

10.1007/s00268-017-3954-2. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321555/>. Acesso em: 29 set. 2021.

10. NESS-JENSEN, Eivind *et al.* Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, [s. l.], 5 maio 2015. DOI 10.1016/j.cgh.2015.04.176. Disponível em: [https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(15\)00635-7/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(15)00635-7/fulltext). Acesso em: 16 jun. 2021.

11. KALTENBACH, Tonya *et al.* Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease? An evidence-based approach. *Archives of internal medicine*, [s. l.], 8 maio 2006. DOI 10.1001/archinte.166.9.965. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/410292>. Acesso em: 11 ago. 2021.