ARTIGO ORIGINAL ORIGINAL ARTICLE

DOENTES HIPERTENSOS COM ACOMPANHAMENTO ADEQUADO: TENDÊNCIA ENTRE OS ANOS DE 2017 A 2020 EM PORTUGAL

HYPERTENSIVE PATIENTS WITH ADEQUATE MONITORING: TRENDS FROM 2017 TO 2020 IN PORTUGAL

Fernando Roxo (Mestrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra), Luiz Miguel Santiago (MD, PhD; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra)

ORCID:

Fernando Roxo: ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9300-5887

Luiz Santiago: Orcid: https://orcid.org/0000-0002-9343-2827

Contacto:

Nome: Fernando António Gaspar Pires Roxo Correio eletrónico: roxo147@hotmail.com

Endereço postal: 3040-762

Resumo

Objetivo: Estudar a progressão do indicador 2013.025.01 FL "proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado" ao longo dos meses abril, maio e junho dos anos 2017, 2018, 2019 e 2020, em Portugal, no todo nacional e por ARS.

Métodos: Estudo observacional transversal em amostra aleatória de ACeS de cada Região de Saúde, de dados dos meses de abril, maio e junho de 2017, 2018, 2019 e 2020 na plataforma BI-CSP, do indicador 2013.025.01 FL. Efetuou-se o cálculo da dinâmica de crescimento para os intervalos de 2017 a 2019, 2017 a 2020 e do intervalo de 2017 a 2019 para 2020, no todo nacional e por ARS.

Resultados: A nível nacional verificou-se uma dinâmica de crescimento de +20,29 entre 2017 e 2019, de -0,06 entre 2017 e 2020 e de -15,41 entre a média do triénio 2017-2019 e o ano de 2020.

A nível regional, entre 2017 e 2019, verificavam-se dinâmicas de crescimento positivas. A dinâmica de crescimento entre 2017 e 2020 teve variações negativas distintas, mais marcada para a ARS do Norte (- 27,33) e positiva ainda para a do Algarve (+ 55,78).

Conclusões: Entre 2017 e 2019, verificou-se dinâmica de crescimento positiva no acompanhamento dos doentes hipertensos nos CSP que se inverteu com o surgimento da pandemia COVID19. A implementação de medidas para cuidar de pessoas sofrendo de hipertensão arterial na pandemia foram insuficientes. Devem ser planeadas medidas para adaptação que permitam a manutenção do correto acompanhamento dos doentes hipertensos, reduzindo a morbimortalidade associada à hipertensão arterial.

Palavras-chave:

Hipertensão Arterial; Monitorização; Portugal; Pandemia; COVID-19; Indicadores em saúde.

Abstract

Introduction: Arterial hypertension (hypertension) is significantly related to an increased risk of cardiovascular and renal diseases, being the main contributor to early death in 2015. Adequate monitoring of those who suffer from it implies non-pharmacological and pharmacological therapeutic measures to be effectively followed in the General Practice environment.

The Primary Health Care Identity Card (BI-CSP) platform collects national data that are disaggregated up to the level of the health unit of contractual indicators, among them the "proportion of hypertensive patients, with adequate monitoring".

Objective: To study the progression of the indicator 2013.025.01 FL "proportion of hypertensive patients, with adequate monitoring" over the months April, May and June of the years 2017, 2018, 2019 and 2020, in Portugal, in the whole national and by Regional Health Administration.

Methods: In a cross-sectional observational study, half plus one of the AceS of the ARS Norte, Centro and LVT and all the AceS of the ARS Alentejo and Algarve were randomized and the data for April, May and June 2017, 2018, 2019 and 2020 from the BI-CSP platform were collected., relating to the 2013.025.01 FL indicator. The growth dynamics were calculated for the ranges from 2017 to 2019, 2017 to 2020 and the range from 2017 to 2020, nationwide and by ARS.

Results: At national level, there was a growth dynamic of +20.29 between 2017 and 2019, of -5.91 between 2017 and 2020 and of -15.41 between the average of the 2017–2019 three-year period and the year 2020.

At the regional level, between 2017 and 2019 there were positive growth dynamics. The growth dynamics between 2017 and 2020 had distinct negative variations, more marked for the North (-27.33) and still positive for Algarve (+ 55.78).

Conclusions: According to the objectives defined for this article, we concluded that, from 2017 to 2019, there was a positive progression in the monitoring of hypertensive patients in PHC. With the pandemic situation, the scenario was reversed. These results reveal that the implementation of measures to continue caring for these patients while complying with the rules to combat the pandemic was insufficient. It is, therefore, extremely important to plan and create strategies to adapt to new unexpected realities, which allow the correct monitoring of hypertensive patients to be maintained.

TEASER: A monitorização da evolução de indicadores em saúde como o 2013.025.01 FL "proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado" permite perceber tendências e adaptar táticas para os melhores objetivos estratégicos, reduzindo a prazo morbi-mortalidade.

Keywords:

Hypertension; Monitoring; Portugal; Pandemic; COVID-19



Introdução

A hipertensão arterial (HTA) define-se na prática clínica por uma pressão arterial sistólica e diastólica acima de 140 mmHg e 90 mmHg, respetivamente. ¹⁻³ Com uma prevalência de 36% na população portuguesa, é sobretudo frequente no sexo masculino e no grupo etário dos 65 aos 74 anos. ³ Relaciona-se com um aumento do risco de doenças cardiovasculares e renais, sendo a principal causa de morte precoce em 2015. ³ É assim essencial acompanhamento adequado destes doentes o que pressupõe medidas não farmacológicas e farmacológicas, devidamente explicitadas nas normas da Direção Geral de Saúde (DGS) para a HTA e cumpridas em Unidades de Saúde em Cuidados de Saúde Primários. ¹

A plataforma online Bilhete de Identidade dos Cuidados de Saúde Primários (BI-CSP) recolhe e trata dados, produzindo resultados por Unidade de Cuidados de Saúde, Unidade de Saúde Familiar modelo A ou modelo B e Unidade de cuidados de Saúde Personalizados, por Agrupamento de Centros de Saúde (ACeS), Regiões de Saúde e total Nacional permitindo acesso aberto a consulta.

Dentre eles, o indicador 2013.025.01 FL "proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado", exprime a proporção de utentes com HTA, com acompanhamento de acordo com as normas da DGS.5 Este acompanhamento consiste num diagnóstico firme da hipertensão; na educação do utente; na correta avaliação do risco cardiovascular; na pesquisa e correção, se possível, dos fatores etiológicos; na realização dos exames necessários antes de instituir a terapêutica; e no tratamento efetivo. Não há estudos que permitam perceber a tendência evolutiva deste indicador numa série temporal de quatro anos e se entre as diferentes ARS há discrepâncias no acompanhamento adequado de pessoas que sofrem de HTA. O ano de 2020 foi um ano atípico no funcionamento dos Cuidados de Saúde Primários em Portugal, devido à pandemia COVID19.4 Várias medidas de Saúde Pública foram implementadas para tentar controlar a propagação do vírus, entre as quais um confinamento obrigatório nacional.

Pretendeu-se verificar a evolução deste indicador no todo nacional e por Regiões bem como o impacto que algumas das medidas contra a pandemia tiveram na sua tendência. Procurou-se saber acerca da melhoria de

realização de equidade entre as várias entidades com autonomia administrativa no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários em Portugal.

Materiais e Métodos

Realizou-se trabalho observacional, transversal com intenção analítica, em julho de 2020.

Após acesso à plataforma BI-CSP, foram sorteados metade mais um dos ACeS das ARS Norte, Centro e LVT e todos os ACeS das ARS Alentejo e Algarve para colheita respetiva dos dados. Os dados foram exportados para matriz Excel para os ACeS selecionados em cada ARS, nos anos de 2017, 2018, 2019 e 2020 e meses de abril, maio e junho; foram calculadas as médias e a dinâmica de crescimento do indicador para cada um dos ACeS, para cada ARS e para o total nacional."

Foram analisados os seguintes ACeS:

- 1. ARS Norte: Baixo Tâmega; Aveiro Norte; Alto Minho; Feira e Arouca; Braga; Alto Ave; Ave/Famalicão; Maia/Valongo; Gerês/Cabreira; Matosinhos; Marão e Douro Norte; Vale do Sousa Norte; Porto Oriental;
- **2. ARS Centro:** Dão Lafões; Baixo Vouga; Pinhal Interior Norte; Pinhal Interior Sul; Baixo Mondego;
- 3. ARS Lisboa e Vale do Tejo: Almada/Seixal; Amadora; Oeste Sul; Estuário do Tejo; Lezíria; Lisboa Norte; Loures/Odivelas; Médio Tejo;
- **4. ARS Alentejo**: Alentejo Central; Alentejo Litoral; Baixo Alentejo; São Mamede;
- **5. ARS Algarve:** Algarve Barlavento; Algarve Central; Algarve Sotavento.

Resultados

Os valores médios do indicador 2013.025.01 FL (proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado) para os meses estudados em cada ano, por ARS são referidos no Quadro I.

Na ARS Norte, Centro e LVT, verificou-se um aumento progressivo do valor de 2017 a 2019, mas em 2020 registou-se diminuição. Na ARS Alentejo, houve uma ligeira diminuição do valor de 2017 para 2018, seguida de um aumento para 2019 e de uma nova diminuição, desta vez maior, para 2020. No Algarve, contrariamente ao que vimos nas outras regiões, não houve uma queda

ARTIGO ORIGINAL

adequado) para cada ano e mês em estudo. Podemos verificar inverso.

do valor em 2020, mas um aumento progressivo de ano para que o valor tem uma tendência crescente ao longo dos três primeiros anos, mas, no ano de 2020, sofre uma queda abrupta. No Quadro II, temos o valor médio do indicador 2013.025.01 A nível mensal, em todos os anos, houve um crescendo de FL (proporção de hipertensos, com acompanhamento abril para junho, com exceção de 2020, em que acontece o

Quadro I: Média do indicador 2013.025.01 FL (proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado), anual, por ARS e ano de avaliação

| | ARS | | | | |
|------|-------|--------|-------|----------|---------|
| Ano | Norte | Centro | LVT | Alentejo | Algarve |
| | | | | | |
| 2017 | 49,40 | 26,86 | 20,29 | 20,89 | 11,15 |
| 2018 | 49,62 | 28,02 | 20,99 | 20,67 | 13,86 |
| 2019 | 51,10 | 30,81 | 23,64 | 22,17 | 16,99 |
| 2020 | 35,89 | 24,34 | 18,44 | 17,15 | 17,37 |

Quadro II: Média do indicador 2013.025.01 FL (proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado) para cada ano e mês em estudo, a nível nacional.

| Ano | Mês | Valor de 2013.025.01 FL /n | nédia do trimestre |
|------|-------|----------------------------|--------------------|
| | Abril | 24,82 | |
| 2017 | Maio | 25,62 | 24,06 |
| | Junho | 26,71 | |
| | Abril | 25,49 | |
| 2018 | Maio | 26,50 | 27,28 |
| | Junho | 27,90 | |
| | Abril | 27,62 | |
| 2019 | Maio | 29,12 | 28,94 |
| | Junho | 30,09 | |
| | Abril | 24,68 | |
| 2020 | Maio | 21,85 | 22,64 |
| | Junho | 21,39 | |

ÓRGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE HIPERTENSÃO Portuguese Society of Hypertension

No Quadro III, mostram-se as dinâmicas de crescimento por ARS para o intervalo de 2017 a 2019 e de 2017 a 2020. Para o triénio 2017 a 2019, em todas as regiões, a dinâmica de crescimento é positiva, com destaque para o Algarve. O Norte foi a região que menos progrediu. Pelo contrário, de 2017 a 2020, a dinâmica de crescimento é negativa para todas as regiões, excetuando o Algarve. A queda na proporção de utentes hipertensos com acompanhamento adequado é maior no Norte e no Alentejo.

A nível nacional, verificamos que a dinâmica de crescimento é positiva de 2017 a 2019, mas de 2017 a 2020 é negativa.

No Quadro IV, mostra-se que, especificamente para o indicador nos meses estudados, também houve tendência crescente de ano para ano, de 2017 para 2019. No entanto, se considerarmos o intervalo de 2017 a 2019 como um todo, e com a média deste intervalo calcularmos a dinâmica de crescimento para 2020, temos um valor negativo.

Quadro III: Dinâmicas de crescimento (%) para os intervalos 2017-2019 e 2017-2020, por ARS e a nível nacional.

| | Intervalo | |
|-----------------------|-------------|--------------------|
| ARS | △ 2017-2019 | ∆ 2017-2020 |
| Norte | 3,44 | -27,33 |
| Centro | 14,70 | -9,39 |
| Lisboa e Vale do Tejo | 16,56 | -9,09 |
| Alentejo | 6,11 | -17,92 |
| Algarve | 52,37 | 55,78 |
| Nacional | 20,29 | -5,91 |

Quadro IV: Dinâmicas de crescimento por intervalos anuais, para cada mês estudado, a nível nacional

| Intervalo | Dinâmica de crescimento (%) | |
|-------------------------------|-----------------------------|--|
| ∆ abril 2017-2019 | 11,28 | |
| ∆ abril (∆ 2017-2019) – 2020 | -4,99 | |
| ∆ maio 2017-2019 | 13,66 | |
| ∆ maio (∆2017-2019) – 2020 | -21,03 | |
| ∆ junho 2017-2019 | 12,63 | |
| ∆ junho (∆ 2017-2019) – 2020 | -24,25 | |
| ∆ (∆ 2017-2019) – 2020 | -15,41 | |

ARTIGO ORIGINAL ORIGINAL ARTICLE

Discussão e Conclusão

Com recurso a uma plataforma oficial relativamente recente, realizou-se trabalho de estudo do indicador "proporção de hipertensos, com acompanhamento adequado", sobre o qual até agora nenhum trabalho foi publicado em revistas com revisão por pares em Portugal. O objetivo deste indicador – monitorizar o programa de hipertensão, com recurso à proporção entre a contagem de utentes inscritos com hipertensão arterial com acompanhamento adequado e a contagem de utentes inscritos com hipertensão arterial - é meritório ao criar estímulo para a realização de atividades processuais com quem sofre deste problema, permitindo, assim, a melhoria em permanentes ciclos de qualidade, bem como verificação por quem o deseje do impacto de tal atividade em situações como o controlo da Pressão Arterial ou mesmo a verificação de consequências em saúde. O indicador em causa faz a amálgama dos seguintes pontos de estudo:5

- A. Haver inscrição ativa na unidade de saúde na data de referência do indicador;
- B. Existir o diagnóstico de hipertensão (rubricas da ICPC-2 K86 ou K87) na lista de problemas, com o estado de "ativo", durante pelo menos os 6 meses que antecedem a data de referência do indicador, no presente caso a 31 de dezembro de cada ano em estudo;
- C. Ter havido pelo menos uma consulta médica de vigilância em hipertensão, realizada num dos semestres;
- D. Ter sido verificada pelo menos uma consulta médica ou de enfermagem de vigilância em hipertensão, realizada no outro semestre;
- E. Haver registo de pelo menos uma pressão arterial registada no último semestre;
- F. Ter sido registada pelo menos uma pressão arterial no penúltimo semestre;
- G. Na última pressão arterial registada (há menos de 6 meses), a pressão ser inferior a 150/90 mmHg. Condição apenas aplicável a utentes com menos de 65 anos;
- H. Estar registada pelo menos uma avaliação de risco cardiovascular, realizada nos últimos 36 meses. Condição apenas aplicável a utentes com 40 ou mais anos e sem nenhum dos seguintes

- diagnósticos ativo na lista de problemas (à data de referência do indicador): diabetes (rubricas da ICPC-2 T89 ou T90); enfarte agudo do miocárdio (K75); doença cardíaca isquémica sem angina (K74); doença cardíaca isquémica com angina (K76); trombose ou acidente vascular cerebral (K90); doença vascular cerebral (K91); aterosclerose ou doença vascular periférica (K92);
- Ter pelo menos um resultado de microalbuminúria (ou análise equivalente), realizada nos últimos 36 meses;
- J. Ter pelo menos um resultado de colesterol total, colesterol HDL e triglicéridos, realizados nos últimos 36 meses;
- K. Que tenham pelo menos um registo de IMC nos últimos 12 meses;
- L. Que tenham pelo menos um registo parametrizado do peso, medido nos últimos 12 meses;
- M. Que tenham pelo menos um registo parametrizado de estatura, medido após os 20 anos de idade do utente, ou nos dois anos que antecedem a data de referência do indicador.

Todos essenciais estes parâmetros são no acompanhamento de doentes hipertensos e a sua adequada monitorização permite perceber o controlo da doença e a prevenção de consequências deletérias em saúde, tal como as acima assinaladas na alínea H. De facto, a ausência de monitorização leva a um descontrolo da doença e consequente aparecimento de comorbilidades. No entanto alguns destes parâmetros podem levantam algumas questões. De acordo com a alínea G, o indicador não assume os valores das sociedades médicas mundiais para menores de 65 anos e tudo o que exige é que tenha havido, para maiores de 65 anos, medição de Pressão Arterial, não apresentando justificação para esta opção. Porque não são usados os valores aceites pelas sociedades médicas mundiais?^{2,5} Na alínea K, será este o melhor método de definição de obesidade ou será pelo perímetro umbilical, por exemplo, ou pela razão altura/perímetro umbilical?7

Em relação aos resultados várias observações devem ser feitas. Começando por analisar as médias presentes no Quadro I, constatamos que o Norte é a região onde

ÓRGÃO OFICIAL DA



a proporção de hipertensos com acompanhamento adequado é mais frequente, o Algarve sendo a região com menos pessoas sofrendo de Hipertensão arterial adequadamente acompanhadas.

De 2017 para 2019 a dinâmica de crescimento foi positiva no todo nacional, o que deve ser salientado. Isto pode significar facilitação no acesso aos CSP, medidas de saúde pública que levaram a mais consciência sobre a saúde, melhor adesão à terapêutica e até mesmo mais adequada medicação, no fundo demonstrando resultados das consultas por uma equipa de saúde em Medicina Geral e Familiar.

Será importante perceber porque é que a melhoria é tão superior no Algarve, quando comparado com as outras regiões.

O facto de estar num nível de acompanhamento inferior às restantes regiões pode justificar esta diferença, mas é importante perceber quais as medidas que estavam a começar a ser implementadas para proporcionar este crescimento. Tal poderá ajudar na adoção de métodos desta região que permitam um crescimento semelhante do indicador nas restantes. Por outro lado, o Norte e o Alentejo foram as regiões que menos cresceram neste período. Enquanto que para o Norte o reduzido crescimento se pode dever à média do indicador superior, para o Alentejo não temos essa justificação. Investigar se aqui o acompanhamento de hipertensos não está a ser adequado também será pertinente.

Um valor de utentes com acompanhamento adequado inferior a 50% para todas as regiões faz-nos pensar que ainda há um longo caminho a percorrer para termos um controlo adequado desta doença em Portugal. O valor positivo da dinâmica de crescimento do indicador mostra-nos que estava a haver um crescimento no acompanhamento dos doentes hipertensos e, por isso, seria de esperar uma redução nas comorbilidades futuras. Em relação à evolução negativa registada em 2020, também é extremamente importante investigar as consequências do que se passou, bem como pensar nas alternativas de atuação a realizar urgentemente. A hipótese mais provável para tal prende-se com o confinamento obrigatório de março a junho devido à pandemia da doença COVID-19 que paralisou os CSP.4 Percebe-se que as medidas tomadas neste período levaram a um decréscimo que se considera acentuado no

acompanhamento da pessoa sofrendo de Hipertensão Arterial e que é fundamental corrigir, para que no futuro se possa agir de forma à obtenção, de novo, de resultados que permitam pensar em menos pesadas consequências em saúde.

Investigar como a situação foi abordada no Algarve terá interesse, visto que teve resultados positivos, mesmo em época de confinamento. Talvez o número de infeções superior na região Norte possa justificar a elevada redução que sofreu, mas o Alentejo foi a segunda região com menor número de casos, não podendo justificar-se da mesma forma.⁶ Em suma, a disparidade que houve nas dinâmicas de crescimento para este período, entre as várias regiões, indica que não houve homogeneidade na resposta às novas condicionantes. Por isto, devem ser apuradas as diferenças, percebidas quais as melhores abordagens e aplicá-las no todo nacional.

Os hipertensos, geralmente, têm idade avançada e outras comorbilidades que constituem fator de risco para doença COVID-19 grave, pelo que necessitarão de cuidados adicionais.² As consultas deverão continuar a acontecer nos períodos normais, por telefone ou videochamada. Os doentes devem ser sensibilizados para a importância de manter o tratamento apesar da nova realidade, porque a doença hipertensiva não desapareceu. Devem ser ensinados a auto-monitorizar a Pressão Arterial e o peso ou, caso não tenham capacidade para tal, terem um cuidador que o faça. Se não tiverem cuidador na família, necessitarão de enfermeiro ou auxiliar que possa ir ao domicílio. Caso não seja possível fazer as consultas programadas por via remota, devem ser feitas consultas ao domicílio.

Em conclusão, sugere-se:

Ligar regularmente às pessoas com HTA; Manter unidades de saúde abertas para que algumas pessoas com risco acrescido de morbilidade possam ser avaliadas, mantendo as condições de segurança, enquanto as pessoas com queixas COVID-19 seriam asseguradas em unidades específicas; Criação de ferramentas e utilização das mesmas para avaliação remota.

Em conclusão a excelente dinâmica de crescimento que se estava a verificar no adequado seguimento das pessoas sofrendo de Hipertensão Arterial perdeu-se com a pandemia COVID-19.

A dinâmica de crescimento, sendo negativa, permite

ARTIGO ORIGINAL ORIGINAL ARTICLE

pensar em consequências nefastas quer em mais morbilidade pela HTA, quer em mortalidade. Verificamse diferenças neste decréscimo em função das várias Regiões de Saúde, significando iniquidades em saúde. Deve ser pensada uma tática no ambiente de Cuidados de Saúde Primários para um adequado seguimento e controlo das pessoas com HTA através de proatividade das equipas, fazendo consultas presenciais em horários bem definidos e realizando contactos telefónicos ou outros, para perceber os valores ambulatórios de Pressão Arterial e a manutenção em terapêutica.

Referências Bibliográficas:

- [1]. Arterial hypertension. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech Rep Ser 1978; 628:7–56
- [2]. Williams, Bryan, et al. "2018 ESC/ESH Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)." *OUP Academic*, Oxford University Press, 25 Aug. 2018, academic.oup.com/eurheartj/article/39/33/3021/5079119.
- [3]. Rodrigues, Ana P. "Prevalência De Hipertensão Arterial Em Portugal: Resultados Do Primeiro Inquérito Nacional Com Exame Físico (INSEF 2015)." REPOSITÓRIO CIENTÍFICO DO INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE, 2015, repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/4760/1/Boletim_Epidemiologico_Observacoes_NEspecia8-2017_artigo2.pdf.
- [4]. Portugal.gov.pt. "Decreto Do Governo Que Regulamenta

- o Estado De Emergência." XXII Governo República Portuguesa, 20 Mar. 2020, 20h25, www.portugal.gov.pt/pt/gc22/comunicacao/documento?i=decreto-do-governo-queregulamenta-o-estado-de-emergencia-.
- [5]. Administração Central do Sistema de Saúde. Bilhete de Identidade dos Indicadores dos Cuidados de Saúde Primários para o ano de 2017. 2017. Disponível em: https://www.sns.gov.pt/wpcontent/uploads/2017/04/bilhete_identidade_indicadores_contratualizacao_2017.pdf
- [6] COVID-19 | RELATÓRIO DE SITUAÇÃO | 05-02-2021. Direção Geral Da Saúde, 4 Fev. 2021, covid19. min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/02/340_DGS_boletim_20210205.pdf.
- [7]. Romero-Corral, A, et al. "Accuracy of Body Mass Index in Diagnosing Obesity in the Adult General Population." *International Journal of Obesity (2005)*, U.S. National Library of Medicine, 19 Feb. 2008, www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2877506/.