


Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Práticas alimentares e crescimento cefálico nos dois
primeiros anos de vida: uma revisão sistemática**

Isabel Giacomini Marques

Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II – 0060029

Orientadora: Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso



São Paulo

2020

Práticas alimentares e crescimento cefálico nos dois primeiros anos de vida: uma revisão sistemática

Isabel Giacomini Marques

**Trabalho apresentado à disciplina
Trabalho de Conclusão de Curso II – 0060029**

Orientadora: Profa. Dra. Marly Augusto Cardoso

São Paulo

2020

DEDICATÓRIA

*Às três mulheres da minha vida, Cida, Iracema e Ana Beatriz,
meus exemplos de coragem e de amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Faculdade de Saúde Pública, por me proporcionar experiências e memórias que tanto contribuíram para a minha formação.

À minha orientadora, Marly, por todos os anos de ensinamentos e oportunidades. Sou imensamente grata pelo nosso encontro que certamente já estava escrito. Também agradeço à equipe e aos participantes do estudo MINA-Brasil, pela parceria enriquecedora e generosa.

Ao meu colega Lucas Damasio, que tanto colaborou para o desenvolvimento deste trabalho, e ao José Estorniolo, funcionário da biblioteca, que me auxiliou com a sua expertise única dentro do universo da revisão sistemática.

Às minhas amigas Ana, Beatriz, Júlia e Sabrina, que os nossos abraços e discussões continuem nos fortalecendo e que os nossos caminhos dentro e fora da Nutrição se cruzem cada vez mais. À Joanna, a minha mais sincera gratidão pela amizade, apoio e companheirismo. É uma enorme satisfação ter vocês ao meu lado.

À minha mãe e à minha irmã que me apoiaram de todas as formas possíveis, e quase impossíveis, durante a minha graduação. Vocês são a minha base para tudo.

Por fim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Marques IG. Práticas alimentares e crescimento cefálico nos dois primeiros anos de vida: uma revisão sistemática. [Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição] São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2020.

RESUMO

Os dois primeiros anos de vida de uma criança correspondem a um período crítico para o desenvolvimento cerebral. A mensuração do perímetro cefálico (PC) nesse estágio possui forte correlação com volume intracranial e cerebral, sendo considerado um importante indicador de saúde e de desenvolvimento infantil. Evidências sugerem que o PC nos primeiros anos de vida esteja associado a desfechos importantes ao longo do tempo como, por exemplo, melhor coordenação motora, capacidade de planejamento, equilíbrio e inteligência. A literatura também aponta que elementos como alimentação, estado nutricional e indicadores de saúde desde o nascimento estejam relacionados ao PC no início da vida. Entretanto, há muita heterogeneidade no delineamento de estudos epidemiológicos em relação à adequação metodológica para o estabelecimento de associação causal, com limitações na interpretação dos resultados. O presente trabalho organizou uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre o papel das práticas alimentares em relação ao PC de crianças até os dois anos de idade. A busca inicial por referências foi conduzida nas bases *Pubmed*, *Lilacs*, *Web of Science* e *Scopus*, buscando artigos publicados nos últimos dez anos até o mês de agosto. Foram definidos os componentes chaves da pesquisa, bem como os critérios de elegibilidade e de exclusão.

Palavras-chave: práticas alimentares; aleitamento materno; perímetro cefálico; saúde infantil; determinantes de saúde.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AM	Aleitamento materno
AME	Aleitamento materno exclusivo
AOA	Alimento de origem animal
AC	Alimentação complementar
IAD	Insegurança alimentar doméstica
FAST	<i>Food Access Survey Tool</i>
FL	Fórmula à base de leite de vaca
FLS	Fórmula à base de soja
FUT2	Gene fucosiltransferase 2
HMOs	Oligossacarídeos do leite humano (em inglês <i>Human Milk Oligosaccharides</i>)
PC	Perímetro cefálico
zPC	Perímetro cefálico em escore z

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. METODOLOGIA.....	12
2.1 IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS.....	13
2.2 PROCEDIMENTO DE TRIAGEM DOS ESTUDOS.....	14
2.3 ELIGIBILIDADE DOS ESTUDOS.....	14
2.4 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	14
2.5 REDAÇÃO.....	15
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4. CONCLUSÃO.....	15
5. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO..	15
6. REFERÊNCIAS.....	16
7. ANEXOS.....	19
ANEXO 1 – Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis.....	19

1. INTRODUÇÃO

O perímetro cefálico (PC) é uma medida antropométrica utilizada para avaliar a circunferência da cabeça, com correlação positiva com volume intracranial e cerebral de crianças até os seis anos de idade (ARAUJO et al, 2016; CATENA et al., 2017; ADAMS et al., 2016; SACCO et al., 2015; BARTHOLOMEUSZ et al., 2002). Após o nascimento, o cérebro humano passa por intensas transformações tanto de conectividade quanto de tamanho (van DYCK e MORROW, 2017). Tais mudanças ocorrem em maior velocidade principalmente durante os primeiros anos de vida (SACCO 2015; GOYAL et al., 2015).

A identificação dos fatores materno-infantis associados ao crescimento do PC nos primeiros anos de vida pode acarretar implicações significativas a curto e longo prazo na saúde infantil. Um estudo de base populacional com 633 bebês ingleses nascidos a termo descobriu uma associação positiva entre o PC no primeiro ano de vida e o quociente de inteligência de crianças aos 4 e 8 anos (GALE et al., 2006), reforçando a importância de estudos sobre os preditores do desenvolvimento cerebral no início da vida. Em outro estudo longitudinal canadense com 756 crianças, o PC foi preditor de uma melhor coordenação, capacidade de planejamento e equilíbrio, relacionado possivelmente ao desenvolvimento sensório-motor e cerebelar (DUPONT et al., 2018).

Embora haja um consenso na comunidade científica sobre o crescimento acelerado do PC no início da vida, há uma lacuna em relação aos conhecimentos dos fatores determinantes para tal medida. Identificar os possíveis preditores do PC pode ser uma estratégia essencial para colaborar com a saúde e o desenvolvimento infantil. A literatura sugere que o PC possui fortes fatores associados como, por exemplo, genética (ADAMS et al, 2016), etnia (ANZO et al., 2002; NATALE e RAJAGOPALAN, 2014) idade, sexo (MILER et al., 2016; OUNSTED et al., 1985), PC materno e paterno (SINDHU et al., 2019), geração (OUNSTED et al., 1985) e local de residência (MILLER et al., 2016).

Ademais, outros indicadores de estado nutricional também se mostraram como potenciais preditores do crescimento cefálico nos primeiros anos. Um estudo conduzido na Índia com 228 crianças revelou uma associação significativa entre *stunting* (escore z de altura para idade abaixo de -2SD) e menor PC ao 1º, 12º e 24º mês de vida (SINDHU et al., 2019). Embora o peso possa ser utilizado como uma medida *proxy* para a ingestão total de alimentos, alguns estudos priorizaram a investigação sobre a relação entre a qualidade da alimentação complementar e o PC. Um estudo conduzido com crianças holandesas revelou que uma dieta restrita, que leva a deficiência energética e proteica, resultou em um déficit de crescimento

do PC em crianças entre 4 e 18 meses (DAGNELIE e van STAVEREN, 1994). Em outro estudo conduzido no Nepal, o peso corporal e o consumo de alimentos de origem animal (ex. laticínios, ovos, carne) explicou 43% da variação do PC. Nesse estudo com crianças menores de 3 anos, aquelas que possuíam piores indicadores de saúde também apresentavam menor valor de PC quando comparadas ao grupo com indicadores de saúde superiores (MILLER et al., 2016). Em um estudo conduzido nos Estados Unidos, associações positivas foram observadas entre os valores do PC e o consumo de carne e de alimentos considerados fonte de zinco e proteína em crianças de 7 a 12 meses (KREBS et al., 2006).

Apesar da existência de alguns estudos sobre fatores associados ao crescimento cefálico nos primeiros anos de vida, há poucos estudos que contribuam com fortes evidências para a afirmação dessas associações, sobretudo em relação às práticas alimentares.

O presente trabalho teve por objetivo reunir estudos observacionais que investigaram a associação entre práticas alimentares e o perímetro cefálico de crianças até dois anos de vida, visando a análise de evidências científicas que apoiem políticas públicas com foco na promoção da saúde materno-infantil. Os resultados poderão contribuir para a definição de prioridades e ações para promoção do crescimento e desenvolvimento adequado na primeira infância.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura. Inicialmente, foram utilizados os elementos da estrutura PI(E)COT, definindo-se, portanto, os componentes chaves da pesquisa. (Quadro 1) Assim, foi possível definir a pergunta norteadora para o presente trabalho: “As práticas alimentares infantis influenciam no crescimento cefálico de crianças até 2 anos de idade?”

Quadro 1 - Elementos de acordo com a metodologia PI(E)COT.

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Crianças \leq 2 anos
I (E)	Intervenção/Exposição	Fatores associados
C	Comparação	Não se aplica
O	Desfechos (<i>outcomes</i>)	Perímetro cefálico
S	Estudos (<i>studies</i>)	Observacionais

Para que os estudos inclusos atendam ao assunto abordado, foram definidos como critérios de exclusão de artigos: revisões da literatura; estudos realizados exclusivamente com crianças prematuras, com baixo peso ao nascer, com macrocefalia, com microcefalia; PC não apresentado como desfecho; PC mensurado apenas em crianças com mais de 24 meses.

2.1. IDENTIFICAÇÃO DOS ESTUDOS

A identificação inicial dos artigos foi feita nas principais bases de dados eletrônicas que contemplem a área de ciências da saúde, sendo elas a *PubMed* e *Lilacs* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Também foram utilizadas bases multidisciplinares como a *Web of Science* e *Scopus*. Foi considerada a sintaxe, os operadores booleanos e o vocabulário controlado de cada uma das bases de dados. A identificação inicial dos estudos na base de dados foi realizada em agosto de 2020.

A estratégia de busca foi desenvolvida de modo que o processo de identificação de estudos fosse altamente sensível. Para todas as bases de dados foi utilizada a ferramenta de filtro para selecionar artigos publicados apenas nos dez últimos anos. Além disso, para garantir a adequação do processo de captação de estudos na busca inicial, foram utilizados alguns artigos sentinela, ou seja, estudos conhecidos previamente pela equipe e de grande importância para a revisão. Assim, caso tais artigos não fossem identificados ao final da pesquisa inicial, os descritores seriam revisados e a pesquisa, refeita.

Na base *Pubmed* foram utilizados descritores sugeridos pela *Medical Subject Headings* (Mesh) e palavras livres consideradas essenciais pela equipe de pesquisa a fim de aumentar a precisão na identificação dos estudos elegíveis. Os filtros “humans” no campo *species*, “infant: birth-23 months” no campo *age* e “in the last 10 years” no campo *publication date* foram aplicados. Sendo assim, para a *Pubmed*, os descritores definidos serão: (Cephalometry[tiab] OR Craniometry[tiab] OR "head circumference"[tiab] OR "head growth"[tiab] OR Cephalometry[Mesh]) AND (predict*[tiab] OR associat*[tiab] "epidemiologic factors"[Mesh] OR “demography” [Mesh] OR “Nutritional Physiological Phenomena”[Mesh] OR "Child Development"[Mesh] OR health[Mesh]).

Na base *Lilacs* foram considerados os descritores sugeridos pelo Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) e palavras livres. Sendo assim, os descritores para essa base de dados foram: (mh:((infant OR Infant, Newborn))) AND (tw:((Cephalomet* OR Cefalometr* OR Craniometr* OR "head circumference" OR "circunferência da cabeça" OR "circunferencia de la cabeza" OR “cephalic perimeter” OR "perímetro cefálico"))).

Na base *Scopus* os seguintes termos foram utilizados: (TITLE-ABS-KEY (infant OR newborn OR toodler OR child) NAD TITLE-ABS-KEY (cephalometry OR craniometry OR {head circumference} OR {head growth})) AND TITLE-ABS-KEY (predictor OR associate OR {risk factor} OR determinant)).

Na base *Web of Science* foi utilizada a ferramenta de pesquisa avançada na opção “encontrar artigos com todas as palavras” com os seguintes descritores: TÓPICO: (infant* OR newborn* OR toodler* OR child*) AND TÓPICO: (Cephalomet* OR Craniometr* OR “head circumference” OR “head growth”) AND TÓPICO: (predict* OR associate* OR “risk fator” OR determinant*).

2.2. PROCEDIMENTO DE TRIAGEM DOS ESTUDOS

Para a organização das referências, bem como a exclusão de duplicatas, foi utilizado o programa *EndNote Basic*. Por meio do aplicativo *Rayyan - Qatar Computing Research Institute*, e partir dos critérios de exclusão previamente definidos, os títulos e resumos dos estudos foram lidos por dois avaliadores de modo independente (Isabel Giacomini Marques e Lucas Damasio Faggiani). Os artigos aprovados consensualmente por ambas as partes permaneceram na revisão. Nos casos de discordância, um terceiro avaliador auxiliou na decisão final (Profª Drª Marly Augusto Cardoso).

2.3. ELIGIBILIDADE DOS ESTUDOS

Os estudos aprovados pelo processo de triagem foram lidos na íntegra, excluindo aqueles que não atendem os critérios de elegibilidade ou não se adequam ao assunto da revisão. É importante ressaltar que, durante a leitura na íntegra dos artigos incluídos, não foram identificados estudos publicados fora dos canais tradicionais de disseminação científica que atendessem aos critérios de elegibilidade.

2.4 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

O processo de extração dos dados foi realizado por meio de planilhas eletrônicas. Foram registrados os seguintes dados de cada um dos estudos inclusos na revisão: local, intervalo de idade das crianças, no caso de estudos transversais; período de acompanhamento, no caso de estudos longitudinais; delineamento do estudo; tamanho e tipo de amostra; desfechos de interesse; fatores associados.

2.5 REDAÇÃO

Para a redação da revisão, foi utilizado o Guia de redação de protocolos de revisão sistemática do PRISMA-P (SHAMSEER et al., 2015) e o *checklist* que aborda os principais aspectos que devem constar em uma revisão sistemática. (MOHER et al., 2009) (ANEXO 1).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Serão publicados em revista científica da área.

4. CONCLUSÃO

Serão publicados em revista científica da área.

5. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

A presente revisão sistemática reúne, de maneira crítica, evidências científicas que alertam sobre a importância da prática do AME nos primeiros seis meses de vida e do AM até os dois anos. Assim, espera-se que os resultados contribuam para a atuação do nutricionista na área da Nutrição em Saúde Coletiva, reforçando a importância de sua atuação na atenção básica em saúde e na gestão de políticas e programas que protejam o AM de conflitos de interesses. Para tal, o nutricionista pode atuar na elaboração, implementação e coordenação de propostas e atividades institucionais que digam respeito à promoção ao AM e ao acompanhamento da medida crescimento cefálico durante os dois primeiros anos de vida.

Em relação ao cuidado nutricional, os resultados alertam para a importância da mensuração do PC ao longo do acompanhamento da criança no sistema de saúde até os dois anos de idade. Essa medida, por muitas vezes subestimada, se mostrou como uma importante ferramenta para avaliação do estado nutricional. Ademais, o nutricionista também pode atuar na orientação da rede de apoio da lactente, oferecendo informações baseadas em evidências científicas sobre a importância do AM – como as apresentadas no presente trabalho - além de auxiliar no manejo da prática.

Ademais, o presente trabalho é um instrumento de apoio para a atuação do nutricionista inserido no segmento de Alimentação e Nutrição no Ambiente Escolar, reforçando a relevância da aferição do PC de crianças em unidades de ensino infantil. Além disso, o nutricionista pode atuar na implementação de estratégias que apoiem o AM prolongado como, por exemplo, a facilitação do envio de leite materno aos centros de educação infantil.

Por fim, o nutricionista pode divulgar os resultados aqui apresentados em fóruns de controle social, promovendo articulações e propondo estratégias e parcerias intersetoriais e interinstitucionais para a promoção do aleitamento materno como parte da segurança alimentar e nutricional local.

6. REFERÊNCIAS

- Adams HHH, Hibar DP, Chouraki V et al. Novel genetic loci underlying human intracranial volume identified through genome-wide association. *Nat Neurosci.* 2016; 19, 1569-1582.
- Anzo M, Takahashi T, Sato S et al. The cross-sectional head circumference growth curves for Japanese from birth to 18 years of age: the 1990 and 1992–1994 national survey data. *Ann Hum Biol.* 2002;29,373-388.
- Araujo JSS, Regis CT, Gomes RGS et al. Microcephaly in north-east Brazil: a retrospective study on neonates born between 2012 and 2015. *Bull World Health Organ.* 2016;94,835-840.
- Bartholomeusz HH, Courchesne E, Karns CM. Relationship between head circumference and brain volume in healthy normal toddlers, children, and adults. *Neuropediatrics.* 2002;33,239-241.
- Catena A, Martínez-Zaldívar C, Diaz-Piedra C et al. On the relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. *Br J Nutr.* 2017. Published online: 29 March 2017. doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114516004281>.
- Dagnelie PC, van Staveren WA. Macrobiotic nutrition and child health: results of a population-based, mixed longitudinal cohort study in The Netherlands. *Am J Clin Nutr.* 1994;59,87S-96S.

Dupont C, Catellanos-Ryan N, Séguin JR et al. The predictive value of head circumference growth during the first year of life on early child traits. *Sci Rep*. Published online: 29 June 2018. doi: 10.1038/s41598-018-28165-8.

Gale CR, O'Callaghan FJ, Bredow M et al. The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*. 2006; 118,1486-1492.

Goyal MS, Venkatesh S, Milbrandt J et al. Feeding the brain and nurturing the mind: linking nutrition and the gut microbiota to brain development. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112,14105-14112.

Krebs NF, Westcott JE, Butler N, et al. Meat as a first complementary food for breastfed infants: feasibility and impact on zinc intake and status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42,207-14

Miller LC; Joshi N, Mahendra L et al. (2016) Head growth of undernourished children in rural Nepal: association with demographics, health and diet. *Paediatr Int Child Health*. 2016;36,91-101.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535

Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open*. 2014; 4:e003735. doi:10.1136/bmjopen-2013-003735.

Ounsted M, Moar VA, Scott A. Head circumference charts updated. *Arch Dis Child* 1985; 60, 936-939.

Sacco R, Gabriele S, Persico AM. Head circumference and brain size in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015; 234, 239-251.

Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghera D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;349: g7647

Sindhu KN, Ramamurthy P, Ramanujam K et al. Low head circumference during early

childhood and its predictors in a semi-urban settlement of Vellore, Southern India. *BMC Pediatr.* 2019;19,182.

van Dyck LI, Morrow EM. Genetic control of postnatal human brain growth. *Curr Opin Neurol.* 2017;30,114-124.

7. ANEXOS

ANEXO 1 – Checklist of items to include when reporting a systematic review or meta-analysis.

Section/Topic	#	Checklist Item	Reported on Page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome-level assessment (see Item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group and (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., health care providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

doi:10.1371/journal.pmed.100097.t001

Fonte: MOHER et al., 2009.