

# DESFECHOS CLÍNICOS DE PACIENTES CRÍTICOS COM E SEM PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

CLINICAL OUTCOMES OF CRITICALLY ILL PATIENTS WITH AND WITHOUT VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

**Gabriel Vinicius Neves de Carvalho<sup>1</sup>, Murilo José Fernandes<sup>1</sup>, Juliana Rodrigues Correia Melo<sup>1</sup>, Odete Mauad Cavenaghi<sup>2</sup>, Lucas Lima Ferreira<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fisioterapeuta, Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP.

<sup>2</sup>Mestre, Docente do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia Respiratória Adulto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP.

<sup>2</sup>Mestre, Docente do curso de Fisioterapia na União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), São José do Rio Preto, SP.

\*Correspondência: lucas\_lim21@hotmail.com

RECEBIMENTO: 26/08/21 - ACEITE: 03/03/22

## Resumo

A Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) pode ser caracterizada por uma infecção pulmonar 48 horas pós intubação com suporte por ventilador mecânico até seu desmame e descontinuação. O objetivo deste estudo foi comparar os desfechos clínicos de pacientes críticos com e sem PAV. Trata-se de estudo observacional retrospectivo, referente ao período de maio a novembro de 2019, realizado em uma unidade de terapia intensiva (UTI), de um hospital escola. Foram coletados dados como: sexo, idade, motivo de internação clínico ou cirúrgico, escore SAPS III, *bundles* de prevenção de PAV, dias de ventilação mecânica (VM) invasiva, extubação, traqueostomia, tempo de internação e alta ou óbito na UTI. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo grupo PAV e grupo controle. Foram incluídos 200 pacientes, sendo 7% (n=14) no grupo PAV e 93% (n=186) no grupo controle. Houve prevalência do sexo masculino 71% no grupo PAV e 58% no grupo controle. A idade média foi de 51,8±19,7 anos no grupo PAV e 58,2±16,1 anos no grupo controle. O motivo de internação foi cirúrgico em 57% dos pacientes do grupo PAV e clínico em 63% dos pacientes do grupo controle. O grupo PAV obteve tempo de permanência na UTI e tempo de VM, em dias, significativamente maiores (p<0,0001) que o grupo controle, além disso, no grupo PAV a taxa de traqueostomia foi significativamente maior (p=0,002) que no grupo controle. Conclui-se que a pneumonia associada à ventilação mecânica levou a um maior período de internação e em ventilação mecânica na UTI, e evolução para traqueostomia.

Palavras-chave: Unidades de terapia intensiva. Pacotes de assistência ao paciente. Pneumonia associada à ventilação mecânica.

## Abstract

Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) can be characterized by a lung infection 48 hours after intubation with mechanical ventilator support until weaning and discontinuation. The aim of this study was to compare the clinical outcomes of critically ill patients with and without VAP. This is a retrospective observational study, from May to November 2019, carried out in an intensive care unit (ICU) of a teaching hospital. Data such as: gender, age, reason for clinical or surgical admission, SAPS III score, VAP prevention bundles, days on invasive mechanical ventilation (MV), extubation, tracheostomy, length of stay and discharge or death in the ICU were collected. Patients were divided into two groups, being the VAP group and the control group. 200 patients were included, 7% (n=14) in the VAP group and 93% (n=186) in the control group. There was a prevalence of males, 71% in the VAP group and 58% in the control group. Mean age was 51.8±19.7 years in the VAP group and 58.2±16.1 years in the control group. The reason for admission was surgical in 57% of patients in the VAP group and clinical in 63% of patients in the control group. The VAP group had significantly higher length of stay in the ICU and time on MV, in days, (p<0.0001) than the control group, in addition, in the VAP group, the tracheostomy rate was significantly higher (p=0.002) than in the control group. It is concluded that ventilator-associated pneumonia led to a longer period of hospitalization and mechanical ventilation in the ICU, and evolution to tracheostomy.

Keywords: Intensive care units. Patient care bundles. Pneumonia ventilator-associated.

## Introdução

A unidade de terapia intensiva (UTI) é considerada um setor onde existem diversos riscos ao paciente, por conta de suas características, que são de assistência multiprofissional, em que diferentes profissionais interagem com o doente sendo necessárias intervenções que lidam entre a vida e a morte, além do alto número de procedimentos realizados, tanto invasivos quanto não invasivos.<sup>1</sup>

Dentre os cuidados utilizados em UTI, a ventilação mecânica (VM), método de suporte ventilatório invasivo, instituída por uma via aérea artificial, tubo orotraqueal (TOT), nasotraqueal ou traqueostomia (TQT), responsável por gerar pressão positiva nos pulmões, a fim de aliviar, de maneira total ou parcial, o trabalho respiratório,<sup>2</sup> pode gerar um aumento na probabilidade de infecções do trato respiratório, por conta da prótese ventilatória e procedimentos que exponham o contato com agentes infecciosos.<sup>3</sup> A colonização por bactérias é mais comum em vias aéreas altas, porém as vias aéreas inferiores, não apresentam a mesma microbiota, dispondo de mecanismos de defesa para prevenção de doenças, como a tosse, produção de muco e *clearance* mucociliar, além de barreiras anatômicas e respostas celular e humoral.<sup>2</sup>

A pneumonia, resposta inflamatória à disseminação de algum micro-organismo infeccioso presente no parênquima pulmonar, afeta bronquíolos e alvéolos, conseqüentemente alterando a fisiologia respiratória. A pneumonia associada a ventilação mecânica (PAV) pode ser caracterizada por uma infecção pulmonar 48 horas pós intubação com suporte por ventilador mecânico até seu desmame e descontinuação. Quando associada à VM apresenta-se como uma significativa incidência ao aumento da taxa de infecção nasocomial dentro de uma UTI.<sup>3-5</sup>

De acordo com o Sistema de Vigilância de Infecções Hospitalares do estado de São Paulo, no ano de 2018, as medianas de incidência de PAV nas UTIs do estado foram de 7,63 casos/1000 dias de VM em hospitais de ensino, 7,40 casos/1000 dias de VM em hospitais públicos e 4,29 casos/1000 dias de VM em hospitais privados, tendo uma média da densidade de incidência de 6,46 casos/1000 dias de VM.<sup>6</sup> Existe um desafio em relação ao controle da PAV, portanto devem ser estabelecidos pacotes de prevenção, também chamados *bundles*, que podem ser definidos como medidas assistências em conjunto, onde fatores de riscos mutáveis podem ser evitados a fim de diminuir a taxa de incidência, e conseqüentemente, a mortalidade.<sup>7</sup>

Devem ser tomadas ações gerais para a prevenção e controle da PAV. Evidências mostram que é de grande importância a vigilância dos dados

relacionados ao número de infecções, assim como a associação desse valor com as medidas preventivas que são realizadas, para isso, devem ser associadas a um bom treinamento da equipe multiprofissional junto a visitas periódicas dos profissionais que estão mais próximos ao paciente, concedendo um olhar mais técnico sobre as não conformidades, auxiliando nos cuidados das medidas preventivas e facilitando o relacionamento entre os profissionais.<sup>7,8</sup>

O presente trabalho teve como objetivo comparar os desfechos clínicos de pacientes críticos com e sem PAV em uma UTI.

## Método

Estudo observacional retrospectivo, realizado em uma UTI de um hospital escola, localizado na cidade de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil, no período de maio a novembro de 2019.

Para o estudo foi utilizada uma amostra de conveniência, de acordo com os critérios de inclusão: pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, internados na UTI Geral sob VM há pelo menos 48 horas. Os critérios de exclusão foram: pacientes internados em ventilação espontânea ou em uso de ventilação não invasiva, traqueostomia ou sob VM que fossem extubados antes das 48 horas iniciais.

Os participantes em VM submetidos à análise dos *bundles* foram divididos em dois grupos, sendo grupo PAV, com pneumonia confirmada por meio de bacterioscopia da amostra colhida em exame de aspirado traqueal, e grupo controle, pacientes que não evoluíram com PAV. Foram coletados do prontuário eletrônico dos pacientes dados como: sexo, idade, motivo de internação na UTI clínico ou cirúrgico, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS III), dias de VM, extubação, traqueostomia, tempo de internação na UTI e alta ou óbito na UTI.

A coleta dos *bundles* de prevenção de PAV foi realizada rotineiramente na unidade utilizando registros em forma de *checklist* das medidas preventivas de manutenção: cabeceira elevada entre 30-45°, interrupção diária da sedação, higiene oral com uso de clorexidina 0,12%, fisioterapia respiratória pelo menos três vezes ao dia e manutenção da pressão do balonete, que deveria ser mantida entre 25 a 30 cmH<sub>2</sub>O.

O trabalho seguiu os princípios éticos estabelecidos na Resolução n.º 466/2012 do Conselho Nacional em Saúde. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, parecer n.º 4.062.514. Os participantes foram dispensados da assinatura do termo de

consentimento livre e esclarecido por se tratar de um estudo documental com base em bancos de dados.

Foi constituído um banco de dados no programa Microsoft Excel®. Para a análise dos dados foi utilizado o programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versão 13.0. Foram realizados o teste de normalidade Kolmogorov-Smirnov, testes *t* não pareado de Student, teste de Mann-Whitney e teste exato de Fisher para comparar

os desfechos entre os grupos PAV e controle, sendo o nível de significância  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Foram incluídos 200 pacientes no período do estudo. As características sociodemográficas e clínicas dos pacientes encontram-se na Tabela 1.

**Tabela 1-** Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes do grupo PAV (n=14) e grupo controle (n=186)

Variável	Grupo PAV	Grupo Controle	p-valor
Amostra (n)	7% (n=14)	93% (n=186)	–
Sexo M / F	M – 71% (n=10) F – 29% (n=4)	M – 58% (n=108) F – 42% (n=78)	0,40 <sup>†</sup>
Idade (anos)	51,9±19,7	58,2±16,2	0,15*
Motivo internação (CI / Ci)	CI – 43% (n=6) Ci – 57% (n=8)	CI – 63% (n=117) Ci – 37% (n=69)	0,16 <sup>†</sup>
SAPS III	68,5±21,2	67,7±18,5	0,87*

CI: clínico; Ci: cirúrgico; SAPS III: *Simplified Acute Physiology Score III*

<sup>†</sup>Teste exato de Fisher; \*teste *t* não pareado.

Na análise dos desfechos selecionados observou-se que o grupo PAV obteve tempo de permanência na UTI e tempo de VM, em dias, significativamente maiores ( $p < 0,0001$ ) que o grupo

controle, além disso, o grupo PAV obteve taxa de traqueostomia significativamente maior ( $p = 0,002$ ) que o grupo controle (Tabela 2).

**Tabela 2-** Comparação das variáveis de desfecho dos pacientes do grupo PAV (n=14) e grupo controle (n=186)

Variável	Grupo PAV	Grupo Controle	p-valor
Tempo de internação (dias)	17,5 [6 – 72]	8 [1 – 34]	<0,0001*
Tempo de VM (dias)	13,5 [6 – 69]	5 [2 – 32]	<0,0001*
Extubação	14% (n=2)	38% (n=71)	0,08**
Traqueostomia	64% (n=9)	24% (n=44)	0,002**
Alta	21% (n=3)	39% (n=72)	0,25**
Óbito	79% (n=11)	61% (n=114)	

VM: ventilação mecânica; \*teste de Mann-Whitney; \*\*teste exato de Fisher.

## Discussão

Os resultados deste trabalho sugerem que o acometimento de PAV em pacientes críticos resultou em um aumento no tempo de internação e tempo de ventilação mecânica, o que inferiu no aumento da realização de traqueostomias. Os *bundles* de prevenção a PAV, definidos como conjuntos de medidas assistenciais atuam em fatores modificáveis.<sup>8</sup> Dentre esses fatores mutáveis estão diversas medidas, como a manutenção de cabeceira elevada dentre 30 a 45 graus de inclinação, não há dados que comprovem a eficácia quanto para a redução de PAV, porém é um recurso sem custo, de baixo risco, fácil aplicação, além de favorecer a respiração espontânea.<sup>8</sup> A adequação ou interrupção

da sedação interfere diretamente no despertar do paciente, sempre sendo avaliada a necessidade de suporte ventilatório invasivo, contribuindo para um menor tempo de intubação e, conseqüentemente, menor risco de morte.<sup>8</sup> A higiene oral com uso de antissépticos, a aspiração supra glótica e a manutenção da pressão do balonete, que deve ser mantida entre 25 a 30 cmH<sub>2</sub>O para evitar aspirações de agentes que possam levar infecções para as vias aéreas inferiores, também são medidas de prevenção.<sup>8</sup>

Na UTI do presente estudo encontrou-se um maior tempo de internação nos pacientes acometidos com PAV. Segundo Liu et al.<sup>9</sup> e Chen et al.<sup>10</sup> as taxas de incidência de infecções aumentam quanto maior tempo de internação. A taxa de incidência de

PAV foi significativa quando maior que nove dias.<sup>8</sup> Chen et al.<sup>10</sup> demonstraram que cerca de 25% dos pacientes internados com quinze dias ou mais foram acometidos de infecção nasocomial. Em contrapartida, Akdogan et al.<sup>10</sup> mostraram que o tempo médio em dias de internação em UTI não demonstrou diferenças significativas com o acometimento de PAV, quando relacionados a um grupo controle.

A mediana de tempo de internação encontrada no presente estudo foi de 17,5 dias no grupo PAV e 8 dias no grupo controle. A literatura mostra que quanto maior o tempo de VM maior a incidência de PAV<sup>8,12</sup> e menor a taxa de sucesso de desmame.<sup>13</sup> Oliveira et al.<sup>14</sup> ainda complementam que o tempo de VM é um fator de risco para uma internação prolongada, pois quanto maior o tempo de VM, maior também o tempo de permanência na UTI.

Dos pacientes submetidos à TQT, o grupo PAV apresentou significância maior em relação ao grupo controle. Segundo Oliveira et al.<sup>14</sup> a maior realização de traqueostomias se dá pela internação mais prolongada, sendo mais acometido com PAV pacientes que realizaram TQT.<sup>9</sup> Isto pode se dar por conta do procedimento mais tardio, como apresenta Koch et al.,<sup>12</sup> que mostraram que a TQT realizada em tempo igual ou menor que quatro dias se tem uma menor média de permanência na UTI, menor média de tempo de VM e, conseqüentemente, uma menor incidência de PAV, além de diminuir as altas com VM contínua e com TQT. Contudo, o padrão de tempo para troca do TOT para TQT na UTI é de 14 dias, o que demonstra a necessidade de novos estudos comparando TQT precoce com TQT realizada no padrão de tempo tradicional sobre as taxas de PAV e os desfechos clínicos dos pacientes submetidos.

Al-abdely et al.<sup>15</sup> analisaram o impacto de uma abordagem multidimensional do *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) e do uso do Sistema de Vigilância Online (ISOS) do INICC nas taxas de PAV na Arábia Saudita entre 2013 e 2017 e observaram uma média de uso de VM de 9,4 dias com taxa de PAV por 1.000 dias de VM sendo reduzida para 4,74 no segundo ano, representando uma redução acumulada de 39% na taxa de PAV e uma eficácia ajustada da intervenção foi de 27%. Esses dados demonstram a eficiência de programas de treinamento contínuo na fixação dos *bundles* de PAV a todos os membros da equipe multiprofissional que atua no paciente internado em UTI e a necessidade de monitorização constante dos indicadores assistenciais de prevenção para identificar erros durante o processo e corrigi-los de forma precoce para melhorar a performance destes pacotes de prevenção.

Álvarez-Lerma et al.<sup>16</sup> realizaram um estudo prospectivo, intervencionista e multicêntrico para avaliar o impacto de um projeto intitulado “Pneumonia Zero” na redução das taxas de PAV em UTIs espanholas e verificaram que a taxa de densidade de incidência de PAV diminuiu de 9,83 (95% IC, 8,42–11,48) por 1.000 dias de ventilação no período de referência para 4,34 (95% CI, 3,22–5,84) após 19-21 meses de participação. Burja et al.<sup>17</sup> determinaram, em um estudo retrospectivo, a eficácia do *bundle* de prevenção de PAV implementado em sua instituição, avaliando a incidência de PAV antes e após a introdução do *bundle*. Os pacientes foram divididos em dois grupos: no-VAP-B (55 pacientes submetidos à VM antes do *bundle*) e grupo VAP-B (74 pacientes submetidos à VM depois das medidas do *bundle*). No grupo no-VAP-B, 41,8% desenvolveram PAV (45 ocorrências/1.000 dias de ventilação) comparado a 25,7% dos pacientes no grupo VAP-B (30 ocorrências/ 1.000 dias de ventilação). PAV tardia: grupo VAP-B comparado ao grupo no-VAP-B (13,5% versus 30,9%,  $p = 0,027$ ). Estes resultados demonstram a importância da adoção de pacotes de prevenção de PAV em UTI, porém, estes dados não são comparáveis ao presente estudo, pois os autores não analisaram desfechos clínicos como em nossa pesquisa.

Os resultados do presente trabalho sugerem que o acometimento de PAV em pacientes críticos demonstrou um aumento no tempo de internação e tempo de ventilação mecânica, o que inferiu no aumento da realização de traqueostomias, isso se deveu possivelmente a alguns fatores de risco para o desenvolvimento de PAV como as práticas incorretas de higiene realizadas pela equipe de saúde tendo em vista a existência de muitos patógenos oportunistas e que facilmente poderiam ser eliminados por meio de uma higiene eficaz.<sup>3</sup> Os fatores de risco para o desenvolvimento de PAV podem ser divididos em modificáveis, relacionados à microbiota da própria UTI justificando a importância de conhecer os agentes mais frequentes em cada local específico e, não modificáveis como idade, escore de gravidade à admissão na UTI e presença de comorbidades.<sup>3</sup>

Como limitações do presente estudo, pode ser citado o desenho retrospectivo do estudo, onde a ausência de dados completos em prontuários pode comprometer os resultados; a ausência da análise do uso de drogas como sedativos, drogas vasoativas, bloqueadores neuromusculares, suas dosagens e o tempo de uso, pois se sabe que esses medicamentos também interferem em desfechos clínicos como tempo de VM e tempo de internação em UTI; além da diferença entre o número de sujeitos entre os dois grupos, devido ao desenho retrospectivo do estudo.

## Conclusão

A partir dos resultados de presente estudo, conclui-se que a pneumonia associada à ventilação mecânica interferiu no desfecho clínico dos pacientes aumentando o tempo de internação na UTI, aumentando o tempo de ventilação mecânica invasiva assim como a taxa de traqueostomia.

## Referências

- Mello JF, Barbosa SFF. Cultura de segurança do paciente em terapia intensiva: recomendações da enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2013;22(4):1124-33. DOI: 10.1590/S0104-07072013000400031
- Bafi AT, Machado FR. Pneumonia associada a ventilação mecânica. In: Valiatti JLS et al. *Ventilação mecânica: fundamentos e prática clínica.* Rio de Janeiro: Roca; 2016. p. 858-71.
- Ficagna FT, Valcarenghi RV, Demarche NF, Ferreira D. O impacto da utilização de *bundles* na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica: uma revisão integrativa. *Rev Enferm Atual.* 2020;92(30):6-19. DOI: 10.31011/reaid-2020-v.92-n.30-art.468
- Nepomuceno RM, Miranda CB, Nogueira C, Silva LCF, Silva LD. Fatores de risco modificáveis para pneumonia associada à ventilação mecânica em terapia intensiva. *Rev. Epidemiol Control Infect.* 2014;4(1):23-7. DOI: 10.17058/reci.v4i1.3933
- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Chanoin NMH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of infection in Intensive Care (EPIC) Study. *EPIC International Advisory Committee. JAMA.* 1995;274(8):639-44.
- Divisão de Infecção Hospitalar (DIH), Centro de Vigilância Epidemiológica-CVE, Coordenadoria de Controle de Doenças/SES/SP, Sistema de Vigilância Epidemiológica. Sistema de vigilância das infecções hospitalares do estado de São Paulo. São Paulo: Secretaria da Saúde, Governo do Estado de São Paulo; 2018. [citado em 23 nov. 2018]; <http://cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica-prof.-alexandre-vranjac/areas-de-vigilancia/infeccao/hospitalar/sistema-de-vigilancia-epidemiologica/www.saude.sp.gov.br>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medidas de prevenção de infecção relacionada à assistência à saúde. Brasília: ANVISA; 2017.
- Alecrim RX, Taminato M, Belasco AGS, Barbosa D, Kusahara DM, Fram D. Boas práticas na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. *Acta Paul. Enferm.* 2019;32(1):11-7. DOI: 10.1590/1982-0194201900003
- Liu W, Jiao Y, Xing H, Hai Y, Li H, Zhang K, et al. Active surveillance of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit and establishment of the risk grading system and effect evaluation. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):617-25. DOI: 10.21037/atm.2019.11.25
- Chen YY, Chou YC, Chou P. Impact of nosocomial infection on cost of illness and length of stay in intensive care units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26(3):281-7. DOI: 10.1086/502540
- Akdogan O, Ersoy Y, Kuzucu C, Gedik E, Tugal T, Yetkin F. Assessment of the effectiveness of a ventilator associated pneumonia prevention bundle that contains endotracheal tube with subglottic drainage and cuff pressure monitorization. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(3):276-81. DOI: 10.1016/j.bjid.2017.01.002
- Koch, T, Hecker B, Brenck F, Preub M, Schmelzer T, Padberg W, et al. Early tracheostomy decreases ventilation time but has no impact on mortality of intensive care patients: a randomized study. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:1001-8. DOI: 10.1007/s00423-011-0873-9
- Li J, Zhan QY, Wang C. Survey of prolonged mechanical ventilation in intensive care units in Mainland China. *Respiratory Care.* 2016;61(9):1224-31. DOI: 10.4187/respcare.04295
- Oliveira ABF, Dias OB, Mello MM, Araújo S, Dragosavac D, Nucci A. Fatores associados a maior mortalidade e tempo de internação prolongado em uma unidade de terapia intensiva de adultos. *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* 2010;22(3):250-6. DOI: 10.1590/S0103-507X2010000300006
- Al-abdely HM, Khidir YM, Rosenthal VD, Orellano PW, Ala-zhary M, Kaid E, et al. Impact of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC)'s multidimensional approach on rates of ventilator-associated pneumonia in intensive care units in 22 hospitals of 14 cities of the Kingdom of Saudi Arabia. *J Infect Public Health [Internet].* 2018; 11(5):677-84. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.06.002>
- Álvarez-Lerma F, Paloma-Martinez M, Sánchez-García M, Martínez-Alonso M, Álvarez-Rodríguez J, Lorente L, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia: the multimodal approach of the Spanish ICU "pneumonia zero" program. *Crit Care Med.* 2017;46(2):181-88. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002736
- Burja S, Belec T, Bizjak N, Mori J, Markota A, Sinkovic A. Efficacy of a bundle approach in preventing the incidence of ventilator associated pneumonia (vap). *Bosn J Basic Med Sci [Internet].* 2017;18(1):105-9. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.2278>