

PREVALÊNCIA DE SEROPOSITIVIDADE PARA O VIH EM CRIANÇAS INTERNADAS NO HOSPITAL PEDIÁTRICO DAVID BERNARDINO

Rosa Pina*1MD, David Bernardino*2MD

1 - Médica Especialista em Pediatria, Maternidade Augusto Ngangula, Luanda, Angola 2 -Especialista em Pediatria, Professor Titular, Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto, Ex-Director do Hospital Pediátrico David Bernardino, Luanda, Angola

RESUMO:

INTRODUÇÃO: O VIH é um problema mundial e uma tragédia para as crianças. Apesar de alguns estudos terem sido feitos no Hospital Pediátrico David Bernardino (HPDB), nenhum deles dimensionou o peso dos doentes internados com VIH. Este trabalho tem como objectivo analisar a seropositividade de VIH em crianças internadas no H.P.D.B. e os factores de risco associados, no período de 9 a 20 de Maio de 2015.

MÉTODOS: Trata-se de um estudo transversal, por censo das crianças internadas a 9 de Maio de 2015 no HPDB. Foram incluídas as crianças internadas cujos pais aceitaram participar no estudo e excluídas aquelas cujo quadro clínico se agravou por altura da entrevista, ou assistidas nos Serviços de Neonatologia e do Banco de Urgências. Os dados foram colhidos por um questionário através de entrevistas aos acompanhantes das crianças. Foram colhidas informações relativas à criança e aos pais. Foram testadas todas as crianças para o VIH com os testes. Determine e confirmados os positivos com o teste Unigold. Os dados foram processados no programa SPSS 22 ed. e análise estatística para verificar a associação entre o estado seropositivo para o VIH e patologias associadas e as características demográficas dos pais, utilizando o teste Qui-quadrado, com nível de significância de 0,05.

RESULTADOS: no dia 9 de Maio de 2015 estiveram internadas 241 crianças, com idade mediana de 5,5 anos (interquartil 2,1 - 8 anos). Do sexo masculino eram 125 (52%), estado nutricional moderado 190 (79%) crianças e 11 (4,5%) crianças apresentaram resultado positivo para o VIH. Quanto aos pais, 11 (4,5%) apresentaram conhecimento de sua seropositividade para o VIH. Quando comparamos a profissão dos pais e o estado serológico das crianças verificamos não haver diferença estatisticamente significativa (valor-p = 0,928 para o pai e 0,713 para a mãe). Quanto à patologia associada e o estado serológico identificamos (valor-p = 0,357), e o estado nutricional demonstrou que as crianças com estado nutricional grave tem maior tendência de serem seropositivas para o VHI (valor-p<0,001)

CONCLUSÃO: O VIH tem uma baixa prevalência em crianças internadas no HPDB. Todavia são necessários mais estudos para verificar os factores que concorrem para este fenómeno, tendo em conta a prevalência de VIH em Luanda.

ENDEREÇOS PARA CORRESPONDÊNCIA:

DRA. ROSA PINA

INSTITUIÇÃO: Maternidade Augusto Ngangula, Luanda, Angola

EMAIL: rosa-pina21@hotmail.com

Rev. Cient Clin.Sagrada Esperança - nº 5 | OUTUBRO 2016

PALAVRAS-CHAVE: VIH, Crianças, Hospitalização, Prevalência

INTRODUÇÃO:

O Sida é uma infecção de etiologia viral que causa progressiva supressão do sistema imunológico em indivíduos previamente sadios. Pela sua escala e impacto devastador constitui uma emergência mundial e um dos desafios à vida e à dignidade humana pelo seu carácter pandémico e representa um dos maiores problemas de saúde da actualidade¹.

Desde o início da epidemia, aproximadamente 78 milhões de pessoas contraíram a infecção por VIH e 39 milhões de pessoas faleceram de causas relacionadas com HIV. Os casos de novas infecções por VIH diminuíram em 38% desde de 2001, ou seja, a nível mundial, 2,1 milhões de pessoas contraíram infecção do VIH em 2013, em comparação com 3,4 milhões de casos registados em 2001². A maior parte das pessoas que vivem com VIH reside nos países em vias de desenvolvimento, sendo que cerca de 24,5 milhões vivem na África Subsariana. Em 2013, segundo os dados da OMS, Angola possuía uma prevalência de VIH de 2,4% e os países limítrofes, como a República do Congo Democrático apresentava 1.1%, o Congo Brazzaville 2.5%, a República da Zâmbia 12.5%, e a da Namíbia 14.3% de VIH em adultos. Outros países desta região apresentavam estes valores: África do Sul 19.1%, Zimbabwe 15%, Moçambique 10.8%, Botswana 21.9%, Malawi 10.3%, Lesoto 22.9%, Burundi 1.0%, Uganda 7.4%³.

Em 2015, dados apresentados pelo INLS mostram que em Angola estão registadas 4829 crianças com VIH positivo, em tratamento estão 1411 (29%) crianças e faleceram 308 crianças por VH/SIDA. Segundo o Relatório de Progresso da Resposta Global à SIDA (GARPR, 2014) sobre a República de Angola, a epidemia da SIDA em Angola é caracterizada como sendo generalizada, com uma prevalência global estimada em 2,38% em adultos dos 15-49 anos. A partir da vigilância sentinela ao nível das grávidas, com implementação regular desde o ano 2004, em Angola, os dados apontam para uma estimativa de prevalência de 7,2% para profissionais de sexo e de 8,2%, de homens que fazem sexo com homens. Ao nível das grávidas, a vigilância sentinela estima a seroprevalência global em 3%, apresentando uma taxa menor de 2% em jovens grávidas dos 15-24 anos. Em relação à transmissão vertical, as estimativas para 2013 apontam para 3.963 (25,4%) crianças VIH positivas, nascidas de 15.575 grávidas seropositivas⁴.

Em relação à distribuição geográfica da epidemia, as províncias de Luanda, com 10,1% e Lunda Norte com 6,8%, registaram uma maior taxa de testes positivos, e a província com a menor taxa de testes positivos é a do Zaire (1,3%). Segundo o Relatório do INLS de 2013, foram aconselhados 977.859 utentes neste ano, dos quais 97,5% (954.282 pessoas) foram testadas. O maior número de aconselhados corresponde a mulheres grávidas 499.105 (51%), seguidas dos adultos 451.877 (46,2%)⁴.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2014 e a nível mundial 36.9 milhões de pessoas viviam com VIH e destas 2.6 milhões eram crianças. Novas infecções são estimadas em 2.0 milhões de pessoas, das quais 220.000 são crianças e ocorreram 1.2 milhões de óbitos, sendo 150.000 crianças⁵. A infecção por VIH em crianças é um desafio de saúde pública a nível mundial, e apesar dos avanços na prevenção existentes nos países desenvolvidos, é na África subsaariana onde o problema é muito mais acentuado, ocorrendo em média 150 000 novas infecções por VIH por dia⁶.

Foram feitos estudos no HPDB sobre o VIH. Silva⁷ verificou a seropositividade para o VIH em crianças assistidas no hospital em Agosto de 2007 e verificou que 24% das crianças tiveram resultado positivo para o VIH. Embora tenhamos esta prevalência, este trabalho não nos apresenta os doentes que procuraram assistência mais do que uma vez, pelo que é provável que haja uma prevalência mais elevada. Por outro lado, Liberato⁸, 2014, avaliou a seropositividade em crianças internadas no HPDB durante 6 meses e obteve uma prevalência de 9%. Apesar de termos uma visão da prevalência de VIH em crianças internadas num período de 6 meses, ou ainda crianças assistidas por um mês, falta-nos a prevalência num determinado momento, com o intuito de ter uma melhor distribuição dos recursos e melhor gestão da unidade de saúde. Por esta razão nos predispusemos a levar a cabo este trabalho censitário com o objectivo de avaliar a seropositividade de VIH em crianças internadas no H.P.D.B a 9 de Maio de 2015 e os factores de risco associados.



MATERIAL E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, descritivo, transversal, sobre VIH/SIDA em crianças internadas no (H.P.D.B.) Hospital Pediátrico David Bernardino por censo a 9 de Maio de 2015. Os dados foram colhidos durante 11 dias.

LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no H.P.D.B., que é uma unidade sanitária de nível terciário, funcionando como centro de ensino e de referência nacional do Serviço Nacional de Saúde para assistência pediátrica, localizado no Distrito Urbano da Maianga, Município da Luanda, Província de Luanda.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- · Todas crianças internadas no Hospital Pediátrico David Bernardino no período de 9 a 20 de Maio de 2015.
- · Aquelas cujos pais aceitaram participar no estudo

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

· As crianças que agravaram o seu quadro clínico por altura do teste.

As crianças em observação no Banco de Urgência e as internadas no serviço de neonatologia não foram objecto de estudo devido ao facto de as de neonatologia estarem sob a protecção imunológica materna e as crianças na urgência por estarem em observação e não internadas.

VARIÁVEIS DE ESTUDO

Variáveis relacionadas com a caracterização das crianças internadas:

- a) Sexo,
- b) Idade.
- c) Estado nutricional de acordo com o peso e a idade.

VARIÁVEIS RELACIONADAS COM A CARACTERIZAÇÃO DOS PAIS:

- a) Idade,
- b) Grau de escolaridade,
- c) Profissão
- d) Número de cônjuges
- e) Estado serológico para o VIH,

Variáveis para a Identificação das patologias associadas em crianças com resultado positivo para o VIH.

PATOLOGIAS ASSOCIADAS

- a) TB
- b) Pneumonia
- c) Malnutrição
- d) DDA
- e) Meningite
- f) Outras

PROCEDIMENTO DE RECOLHA DE DADOS

A recolha de dados foi feita mediante questionário padronizado (perguntas abertas e fechadas) por entrevista aos pais / acompanhantes / tutores das crianças, e que foram informados da importância do estudo e da necessidade de diagnóstico precoce do VIH/SIDA para prevenção da doença e eventual tratamento precoce.

Após a entrevista, as crianças cujos processos clínicos apresentaram resultados do teste para o VIH não foram testadas. Aquelas em que não se pôde confirmar pelo processo o seu estado serológico foi testado, usando testes rápidos para o VIH (Determine^R). Os casos positivos foram confirmados com o teste Unigold^R.

PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram recolhidos manualmente, introduzidos numa base de dados de Excel e analisados no software IBM SPSS, versão 21ed., e apresentados em frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e as quantitativas em média e desvio padrão. Calculou-se o qui-quadrado para avaliar a associação entre o VIH e as patologias associadas, VIH e a profissão informal e formal dos pais, assim como para avaliar a relação entre o VIH e o estado nutricional. Foi considerado o nível de significância de 0,05.

Rev. Cient Clin.Sagrada Esperança - nº 5 | OUTUBRO 2016



CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Foram observados os princípios estabelecidos na Declaração de Helsínquia de 1964 e posteriores actualizações, sobre a investigação em seres humanos. Foi elaborado uma carta de pedido de autorização para o Departamento de Formação e Pós-graduação do Hospital Pediátrico David Bernardino para a realização do estudo. Os dados recolhidos destinaramse apenas aos propósitos delineados no presente estudo. Foi obtido o consentimento oral e informado dos participantes.

RESULTADOS

Estiveram internadas no HPDB 241 crianças no período de 9 a 20 de Maio de 2015, 50% das crianças tinham idade abaixo de 5,5 anos, sendo a idade mínima 8 meses e a máxima de 18 anos. Quanto ao sexo, 125 (52%) crianças eram do sexo masculino e 116 (48%) do sexo feminino. Quanto ao estado nutricional, 190 (79%) crianças apresentavam malnutrição moderada e 50 (21%) malnutrição grave. Quanto ao estado serológico, 11 (4.5%) crianças tiveram teste positivo para o VIH (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas das crianças internadas no HPDB entre 9 a 20 de Maio de 2015

CARACTERÍSTICAS	N	%
Idade anos (mediana e interquart (mínima e máxima)		l- 8) anos es – 18 anos
SEXO Feminino Masculino	116 125	48 52
ESTADO NUTRICIONAL Normal Grave Moderado	1 50 190	0,4 21 79
SERO PREVALÊNCIA VIH Negativo Positivo	230 11	95,5 4,5

Quanto aos pais das crianças internadas, verificou-se que a idade mediana destes foi de 37,5 anos, sendo a idade mínima de 19 anos e a máxima de 61 anos. Quanto ao grau de escolaridade, 101 (41,5%) possuíam ensino básico, 117 (47,7%) possuíam ensino médio e 17 (7,5%) ensino superior. Quanto ao tipo de profissão, 108 (44,8%) tinham profissão formal e 132 (54,8%) profissão informal. Quanto ao número de cônjuges, 111 (45,6%) tinham apenas um parceiro e 126 (53,5%) dois ou mais cônjuges. Quanto ao estado serológico, 209 (87%) desconheciam o seu estado serológico para o VIH, 21 (8%) negativo e 11 (5%) foram positivos (tabela 2).

Tabela 2 - Características sociodemográficas dos pais das crianças internadas no HPDB entre 9 a 20 de Maio de 2015 (n=241)

CARACTERÍSTICAS	N	%	
ESCOLARIDADE			
Analfabeto	1	0,41	
Ensino básico	101	41,49	
Ensino médio	117	47,72	
Ensino superior	17	7,05	
Sem dados	5	2,07	
Tipo de Profissão			
Formal	108	44.8	
Informal	132	54,8	
Sem dados		, ,	
	1	0,4	
CÔNJUGES (história)			
Um	111	45,6	
Dois	122	50,6	
Três ou mais	4	2,9	
ESTADO SEROLÓGICO VIH			
Desconhecido	209	86,6	
Negativo	21	8,3	
Positivo	11	4,5	

Quanto às mães das crianças internadas no HPDB no período entre 9 e 20 de Maio de 2015, a idade mediana destas foi 31 anos, sendo a idade mínima de 18anos e a máxima de 53 anos. Quanto ao grau de escolaridade, verificamos que 29(12,1%) das mães eram analfabetas, 133 (54,7 %) possuíam ensino básico,71 (27,4 %) possuíam ensino médio, e 1 (0,4%) ensino superior. Quanto ao tipo de profissão, 40 (16,6 %) mães tinham profissão formal,

OUTUBRO 2016 | Rev. Cient Clin.Sagrada Esperança - nº 5



e 201 (83,4%) tinham profissão informal. Quanto ao número de cônjuges, 167 (69,3%) mulheres tinham um conjugue e 74 (30,7 %) tinham tido dois cônjuges; no que se refere ao estado serológico para o VIH, 42 (17,4%) mães desconheciam o seu status, 187 (77,6%) foram negativos e 11 (4,5%) foram positivos (Tabela 3).

Quando comparamos o tipo de profissão dos pais e mães das crianças com serologia positiva para o VIH, verificamos que 10 (91%) são filhos de mães com profissão informal, e 1 (9%) cuja mãe possui profissão formal. Quanto aos pais, verificamos que 5 (45%) das 11 crianças com serologia positiva para o VIH são filhos de pais com profissão formal, e 6 (55%) são de pais com profissão informal. Quando comparamos a probabilidade de um pai ou mãe ter uma profissão formal ou informal e a criança ter infecção por VIH verificamos não haver diferença estatisticamente significante, (p=0,928 para o pai e p=0,713 para a mãe). Quanto às patologias associadas ao VIH nas crianças internadas no HPDB no período entre 9 a 20 de Maio de 2015, verificamos que um total 9 (84%) das 11 crianças com serologia positiva possuíam tuberculose, 6 (60%) malnutrição e 3 (27%) possuíam empiema como patologia associada. Quando comparada a probabilidade de um doente ter uma patologia associada e VIH/SIDA,

Tabela 3 - Características sociodemográficas das mães das crianças internadas no HPDB entre 9 a 20 de Maio de 2015(n=241)

CARACTERÍSTICAS	N	%
ESCOLARIDADE		
Analfabeto	29	12,1
Ensino básico	133	54,7
Ensino médio	71	27,4
Ensino superior	7	2,5
Sem dados	1	0,4
PROFISSÃO		
Formal	40	16,6
Informal	201	83,4
CÔNJUGES (HISTÓRIA)		
Um	167	69,3
Dois	74	30,7
ESTADO SEROLÓGICO VIH		
Desconhecido	42	17,4
Negativo	187	77,6
Positivo	11	5,0

Tabela 4 - Correlação da profissão do pai e da mãe, patologia associada e estado nutricional com o resultado do teste de VIH na criança

CARACTERÍSTICAS					
VIH Positivos (n = 11)	VIH Negativos (230)		Teste X2		
	n	%	n	%	Valor p
PROFISSÃO DOS PAIS					
Pai - Formal informal	5 6	45 55	105 125	45 55	0,928
Mãe - Formal informal	1 10	9 91	39 191	17 83	0,713
PATOLOGIAS ASSOCIADAS					
Tuberculose	9	84	17	7.3	0,357
Má nutrição	6	60	42	18.2	
Empiema	3	27	16	7	
Anemia	1	9	33	14.3	
Malária	1	9	68	29.5	
Pneumonia	1	9	39	17	
ESTADO NUTRICIONAL					
Grave	8	72.7	41	17.8	<0,001
Moderado	3	27.3	188	81.7	

Rev. Cient Clin.Sagrada Esperança - nº 5 | OUTUBRO 2016



verificamos inexistência de associação estatisticamente significativa (p<0,357). Quando se observa o estado nutricional das crianças com VIH/SIDA internadas no HPDB no período em estudo, verificou-se que 8 (73%) tiveram malnutrição grave e 3 (27%) tiveram malnutrição moderada. Foi observada significância estatística entre o estado nutricional e o VIH (p< 0,001) (Tabela 4).

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objectivo identificar a prevalência de VIH em crianças internadas no HPDB no período de 09 a 20 de Maio de 2015, e foi obtido o valor de 4.5% entre as 241 crianças internadas. Este valor é inferior ao obtido por Liberato (2014) no mesmo hospital. Este, porém, estudou 1394 crianças e teve uma prevalência de 8,9%. Também é diferente da prevalência obtida por Silva⁷, que foi de 24.1% em 1200 crianças assistidas no HPDB durante 30 dias. A diferença reside no facto de que no estudo de Liberato⁸ houve uma avaliação num período de 6 meses, junto do laboratório, enquanto nós fizemos uma fotografia pontual, num momento, que não incluiu os serviços de Banco de Urgências e Neonatologia. Por outro lado, Silva⁷ fez uma avaliação durante 30 dias, em todas as crianças assistidas no HPDB. Pensa-se que a redução da prevalência de crianças internadas com VIH poderá dever-se ao facto de haver disponibilidade de fármacos anti-retrovirais, reconhecimento precoce dos sintomas e do diagnóstico e provavelmente também melhor saúde e maior qualidade de vida^{9,10}. Por outro lado, segundo os dados do relatório do INLS de 2013, o programa de PTV têm evoluído satisfatoriamente, com um aumento progressivo dos serviços de aconselhamento e testagem, bem como da taxa de cobertura de grávidas a receberem anti-retrovirais (39,19%). O aumento da cobertura para a PTV tem contribuído para uma redução progressiva da taxa de transmissão vertical, que passou de 33,5% em 2011, para 30,5%, em 2012 e 25,4%, em 2013. Quando observamos e comparamos dos estes resultados com o de outros países africanos a prevalência de VIH em Angola é muito menor que a observada no Gana, onde em um estudo similar, durante um ano, foi encontrada uma prevalência de 23%11.

Quanto às doenças associadas ao VIH em crianças, obtivemos como principal problema a tuberculose, em 3/4 das crianças. As doenças respiratórias predominaram no

estudo feito por Silva⁷ e para Liberato⁸ foi a malnutrição. Embora em proporções diferentes, a tuberculose e a malnutrição predominam em todos os estudos realizados em crianças infectadas por VIH. Estas são doenças definidoras de um estádio avançado da infecção por VIH¹²;

Quanto às características sociodemográficas dos pais das crianças, neste estudo verificamos não haver evidências de uma característica que ligasse os pais ao risco de VIH, ou seja, tanto letrados quanto iletrados, quer profissionais formais ou informais, seja qual for a história conjugal, todos estão sob o mesmo risco, porém a amostra não é quantitativamente avultada. Embora haja alguma predominância de mães seropositivas com trabalho do tipo informal, a nossa impressão é que tal dever-se-á ao local de estudo, um hospital público, aonde as mães sem poder financeiro para procurar serviço clínico privado acorrem. O mesmo se aplica à escolaridade.

Na avaliação do estado nutricional das crianças, apesar de termos usado o peso e a idade para o avaliar, ao invés de usar peso, altura e o perímetro braquial, devido a dificuldades técnicas, as medidas antropométricas usadas oferecem-nos uma perspectiva muito próxima da realidade nutricional das crianças.

Embora o universo de estudo seja pequeno, obteve-se uma visão do peso do VIH em crianças internadas. Este achado pode ser útil para os gestores na organização e distribuição de recursos, quer humanos quer materiais, para os diferentes problemas de saúde que afectam as crianças no HBPD. Por outro lado, tendo sido feito um levantamento pontual, isto é, em uma semana, o que provavelmente não representa a variação do internamento de crianças ao longo do ano, devido á mudança de estação climática, é, todavia, uma informação útil sobre a qual se pode trabalhar, quer para dar a dimensão do problema, a prevalência de VIH em crianças internadas no HPDB, quer como substrato para desenhar um estudo mais alargado e aprofundado.

CONCLUSÃO

O VIH/SIDA é ainda um problema importante e representou perto de cinco porcento dos doentes internados no HPDB no período de estudo. Atinge de forma indiferente os diferentes extractos da sociedade.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. WHO, Gap report: Beginning of the end of the AIDS epidemic, disponível em http://www.unaids.org/sites/ default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, acedido em 17.02.16.
- 2. 2.WHO, HIV/AIDS, acedido em 11 /01/16 disponível em http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/
- 3. WHO, Global Health Observatory country views, acedido em 11.01.16, disponível em http://apps.who.int/gho/data/node.country
- 4. 4. MINSA, Relatório de Progresso da Resposta Global à SIDA da República de Angola, 2014, disponível em tp://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/AGO_narrative_report_2014.pdf, acedido em 17.02.16
- 5. WHO, Global Summary of the AIDS epidemic 2014., disponível em http://www.who.int/hiv/data/epi_core_July2015.png?ua=1, acedido em 11.01.2016
- 6. Prendergast, A., Tudor-Williams, G., Jeena, P., Burchett, S., & Goulder, P. (2007). International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. TheLancet, 370(9581), 68-80.
- 7. Silva APSQ, Bernardino L, Cardoso O. Seropositividade para o VIH em crianças assistidas no Hospital Pediátrico David Bernardino de 1 a 31 de Agosto de 2007, Trabalho de fim de curso para a obtenção do título de especialista em Pediatria, Conselho Nacional de Especialização e Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2008.
- 8. 8. Liberato VPPJ, Avaliação da Seropositividade em crianças internadas no Hospital Pediátrico David Bernardino, Trabalho de fim de curso, Jean Piaget Angola, Março, 2014.
- 9. Beard, J., Feeley, F., & Rosen, S. (2009). Economic and Quality of life outcomes of antiretroviral therapy for HIV/AIDS in developing countries: a systematic literature review. AIDS care, 21(11), 1343-1356.
- 10. 10. Montaner, J. S., Lima, V. D., Barrios, R., Yip, B., Wood, E., Kerr, T., ... & Kendall, P. (2010). Association of highly active antiretroviral therapy coverage, population viral load, and yearly new HIV diagnoses in British Columbia, Canada: a population-based study. The Lancet, 376(9740), 532-539.
- 11. 11. Kwara, A., Shah, D., & Renner, L. A. (2010). Outcome of hospital admissions in HIV-infected children at the Korle Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. West African journal of medicine, 29(6).
- 12. 12. Getahun, H., Gunneberg, C., Granich, R., & Nunn, P. (2010). HIV Infection—Associated Tuberculosis: The Epidemiology and the Response. Clinical Infectious Diseases, 50 (Supplement 3), S201-S207.