

Fatores de risco para nascimento de crianças pequenas para idade gestacional

Risk factors for small-for-gestational age births among infants in Brazil

Ana Maria Krusser Zambonato, Ricardo Tavares Pinheiro, Bernardo Lessa Horta e Elaine Tomasi

Curso de Mestrado em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas. Pelotas, RS, Brasil

Descritores

Recém-nascido pequeno para a idade gestacional. Peso ao nascer. Idade gestacional. Retardo do crescimento fetal. Fatores de risco. Prevalência. Fatores socioeconômicos.

Resumo

Objetivo

Determinar os fatores de risco para o nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional.

Métodos

Nos meses de outubro a dezembro de 1996, cinco maternidades de Pelotas, RS, foram visitadas diariamente para entrevistar puérperas. O peso ao nascer foi obtido do registro dos berçários. A idade gestacional foi calculada a partir da data da última menstruação. Considerou-se como pequena para a idade gestacional (PIG) aquelas crianças cujo peso ao nascer, de acordo com o sexo e a idade gestacional, estava abaixo do percentil 10 da população de referência de Williams. O teste qui-quadrado foi usado nas análises bivariadas e a regressão logística, não-condicional, na análise multivariada.

Resultados

Foram estudadas 1.082 puérperas e a prevalência de nascimento PIG foi de 13,1%. Mesmo após controle para possíveis fatores de confusão, as crianças cuja renda familiar era <1 salário-mínimo apresentaram uma maior chance de serem PIG (OR: 8,81 IC95% 1,12-69,46) do que aquelas com renda ≥10 salários-mínimos. Um pré-natal de baixa qualidade também aumentou a chance de PIG (OR: 3,28 IC95% 1,09-9,91). Baixa estatura materna e exposição ao tabaco também estiveram associados com nascimentos PIG.

Conclusões

O baixo nível socioeconômico, tabagismo materno, estatura materna e pré-natal de baixa qualidade foram os principais fatores de risco para PIG.

Keywords

Small-for-gestational-age births. Birth weight. Gestational age. Fetal growth retardation. Risk factors. Prevalence. Socioeconomic factors.

Abstract

Objective

To assess the risk factors for small-for-gestational-age (SGA) births.

Methods

All live births occurring in the city of Pelotas, Brazil, between October and December 1993 were identified and mothers interviewed soon after delivery. Birthweight was recorded by the maternity staff. Gestational age was obtained from the mothers' 'recall of their date of last menstrual period. SGA was defined as a birthweight below the 10th percentile for gestational age and sex, according to the reference developed

Correspondência para/ Correspondence to:

Ana Maria Krusser Zambonato
 Rua Anchieta, 4374
 96015-420 Pelotas, RS
 E-mail: nuplac@phoenix.ucpel.tche.br

Baseado na dissertação de mestrado apresentada ao Curso de Mestrado em Saúde e Comportamento da Escola de Psicologia da Universidade Católica de Pelotas, em 2001.

Recebido em 5/9/2002. Reapresentado em 18/6/2003. Aprovado em 21/6/2003.

by Williams. Chi-square test and logistic regression were used in the crude and multivariate analysis, respectively.

Results

In all, 1082 births were identified. The prevalence of SGA was 13.1%. Even after adjusting for possible confounding variables, the odds ratio for SGA among those infants whose family income was <1 minimum wage was 8.81 (95% CI, 1.12-69.46) times higher than among those for infants with a family income ≥ 10 minimum wage. An antenatal care of low quality was associated with an odds ratio of 3.28 (95% CI, 1.09-9.91) for SGA. Short maternal stature and maternal smoking during pregnancy were also associated with SGA births.

Conclusions

Low socioeconomic status, maternal smoking during pregnancy, maternal height and an antenatal care of low quality are the main risk factors for SGA births.

INTRODUÇÃO

O peso de nascimento é um forte fator preditivo da mortalidade e morbidade perinatal. Crianças com baixo peso ao nascer, ou seja, <2.500 g, apresentam uma maior mortalidade nas primeiras semanas de vida.¹³ O baixo peso ao nascer pode ser devido à prematuridade, ao retardo de crescimento intra-uterino ou a uma combinação de ambos, os quais apresentam etiologias e consequências diferentes.^{8,9}

A maioria das definições considera pequenas para idade gestacional (PIG) aquelas crianças cujo peso ao nascer está abaixo de um ponto de corte específico por sexo e idade gestacional. Outros autores consideram como PIG aquelas crianças que nasceram a termo e cujo peso de nascimento é ≤ 2.500 g. PIG é usado como um indicador do retardo de crescimento intra-uterino, mas esses termos não são sinônimos, uma vez que algumas crianças consideradas como PIG podem meramente representar aquelas localizadas na porção inferior da curva normal de distribuição do crescimento fetal, por exemplo, filhos de mães com baixa estatura. Crianças expostas a agentes que restringem o crescimento intra-uterino, como o cigarro na gestação, podem ter um peso ao nascer menor do que teria sido sem a exposição ao agente, mas não o suficiente para ser considerada PIG. É impossível, a partir de uma simples avaliação do tamanho fetal e idade gestacional, determinar se uma criança PIG sofreu ou não retardo de crescimento intra-uterino.¹ Por outro lado, quanto maior a prevalência de PIG, maior será a parcela de retardo de crescimento intra-uterino. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde¹⁵ recomenda que se considere como PIG aquelas crianças cujo peso ao nascer está abaixo do percentil 10 para a idade gestacional e sexo na população de referência de Williams.¹⁴

As crianças que nasceram PIG apresentam um aumento da mortalidade e da morbidade nos primeiros

anos de vida.^{2,4,6,10} Além disso, como sugerido nos estudos editados por Barker et al,³ essas crianças apresentam maior risco de desenvolverem doenças crônicas na idade adulta, tais como diabetes, hipertensão e doença coronariana. Consequentemente, a prevenção do nascimento de crianças PIG terá efeitos a curto e longo prazos.

No que se refere à etiologia de PIG, os principais fatores de risco são: raça negra, baixa ingestão calórica ou baixo ganho de peso na gravidez, baixo peso pré-gestacional, tabagismo materno e baixa estatura materna.¹⁰

O objetivo do presente estudo é identificar os principais fatores de risco para o nascimento de crianças pequenas para idade gestacional e colaborar para a implementação de medidas que resultem na redução na prevalência dessa patologia.

MÉTODOS

Estudo transversal, do qual foram convidadas a participar as mulheres que tiveram filhos nas cinco maternidades da cidade de Pelotas, RS, entre outubro e dezembro de 1996. Inicialmente, explicavam-se os objetivos do estudo e buscava-se o consentimento da mãe. As que participaram do estudo, num total de 1.082, eram entrevistadas utilizando-se um questionário padronizado que incluía perguntas sobre condições socioeconômicas, demográficas, história reprodutiva, tabagismo materno na gestação, assistência pré-natal e ao parto. As maternidades eram visitadas diariamente pela manhã e à tarde pelos entrevistadores, estudantes de medicina treinados previamente no que concerne à técnica de aplicação do questionário.

O peso ao nascer foi medido pelas assistentes dos berçários. A idade gestacional foi calculada subtraindo-se a data do nascimento da data da última mens-

truação. Aquelas crianças cujo peso ao nascer, de acordo com a idade gestacional e sexo, estava abaixo do percentil 10 na população de referência de Williams¹⁴ foram consideradas como PIG.

Para quantificar a atenção pré-natal, utilizou-se um indicador desenvolvido por Kessner e adaptado por Takeda,¹² que combina o número de consultas e o período de início do pré-natal. Quando a gestante fez cinco ou mais consultas no pré-natal e a primeira consulta aconteceu até o quarto mês, o pré-natal foi considerado como adequado. Já as mães que consultaram menos de quatro vezes e iniciaram o pré-natal após o sétimo mês de gravidez tiveram o seu pré-natal categorizado como inadequado. As demais gestantes tiveram seu pré-natal classificado como intermediário.

Além do índice de Kessner, criou-se um escore de qualidade baseado nos procedimentos realizados durante as consultas de pré-natal. Perguntou-se para a mãe se em todas as consultas o médico aferiu a pressão arterial, auscultou os batimentos cardíofetais, mediu a altura uterina e o peso e, além disso, se em alguma consulta do pré-natal foi realizado exame de mama, toque vaginal, citopatológico, orientação sobre amamentação e se foi prescrito ferro e vacinação antitetânica. Para cada item presente, deu-se o valor 1. Conseqüentemente, o escore variou de 0 a 8, indicando, respectivamente, um pré-natal em que nenhum destes itens foi relatado ou um pré-natal onde todos estes itens estiveram presentes.

No que diz respeito ao tabagismo materno, para garantir uma melhor qualidade da informação coletada, inicialmente, questionou-se sobre o tabagismo na gestação. Para aquelas gestantes que fumavam, questionou-se sobre o hábito de fumar em cada trimestre e o número de cigarros fumados por dia.

A digitação dos dados foi realizada com o programa Epi Info. O teste qui-quadrado foi usado nas análises bivariadas com o objetivo de descrever a ocorrência de PIG, de acordo com as variáveis independentes e possíveis fatores de confusão.

Na regressão logística, realizada no Programa SPSS, os dados foram analisados hierarquicamente: no primeiro nível, entraram as variáveis socioeconômicas e demográficas; no segundo, as antropométricas (altura e índice de massa corporal); no terceiro, estavam as variáveis reprodutivas, no quarto, as referentes ao tabagismo e no último nível, as relacionadas ao pré-natal.

No modelo hierarquizado, cada bloco de variáveis de um determinado nível foi incluído. Realizou-se uma seleção retrograda, descartando-se todas as variáveis com $p \geq 0,25$. Nesse tipo de modelo, as variáveis situadas em um nível hierárquico superior ao da variável em questão são consideradas como potenciais confundidoras da relação entre essa variável e o desfecho em estudo, enquanto que as variáveis situadas em níveis inferiores são consideradas como potenciais mediadoras do efeito da exposição em estudo. As

Tabela 1- Retardo de crescimento intra-uterino de acordo com variáveis socioeconômicas e demográficas. Pelotas, 1996.

Variável	N	Retardo de crescimento intra-uterino Prevalência	Odds Ratio (IC95%)
Idade materna (anos)		P<0,05	
<20	226	15,6%	Referência
20 a 29	505	14,0%	0,88 (0,54-1,44)
30 a 34	210	7,0%	0,41 (0,20-0,82)
≥35	140	15,4%	0,99 (0,53-1,84)
Vive c/ marido companheiro		P<0,05	
Não	155	19,5%	0,56 (0,34-0,93)
Sim	925	12,1%	Referência
Idade paterna (anos)		P<0,05	
<20	42	11,4%	1,05 (0,34-3,26)
20 a 29	441	12,6%	1,17 (0,69-2,00)
30 a 34	212	12,6%	1,17 (0,63-2,19)
≥35	236	10,9%	Referência
Escolaridade materna (anos)		P<0,05	
≤4	271	13,2%	3,28 (0,96-11,15)
5-8	507	16,0%	4,10 (1,25-13,39)
9-11	217	9,3%	2,22 (0,63-7,78)
≥12	78	4,4%	Referência
Escolaridade paterna (anos)		P<0,05	
≤4	215	15,3%	3,22 (0,94-10,93)
5-8	416	15,3%	3,08 (0,93-10,15)
9-11	202	7,2%	1,33 (0,37-4,76)
≥12	56	5,6%	Referência
Cor da mãe		P<0,05	
Branca	823	13,0%	Referência
Não branca	255	13,2%	1,01 (0,64-1,60)
Renda familiar (salários mínimos)		P<0,05	
<1	272	18,3%	14,29 (1,93-105,88)
1-2,9	376	15,2%	11,39 (1,55-83,71)
3-4,9	200	9,4%	6,60 (0,86-50,45)
5-9,9	157	10,7%	7,65 (0,99-58,94)
≥10	77	1,5%	Referência

Tabela 2 - Retardo de crescimento intra-uterino de acordo com variáveis antropométricas e reprodutivas maternas. Pelotas, 1996.

Variável	N	Retardo de crescimento intra-uterino Prevalência	Odds Ratio (IC95%)
Altura materna (cm)		P<0,05	
≤150	68	21,6%	2,88 (1,35-6,15)
151-160	311	12,7%	1,52 (0,92-2,53)
>160	425	8,7%	Referência.
Índice de massa corporal		P<0,05	
≤18,5	72	15,2%	1,45 (0,64-3,30)
18,6-21	208	10,9%	Referência
>21	509	10,7%	0,98 (0,56-1,69)
Paridade		P<0,05	
0	394	13,9%	1,14 (0,67-1,95)
1	259	9,6%	0,76 (0,40-1,42)
2	167	17,1%	1,47 (0,78-2,74)
≥3	221	12,4%	Referência
Sexo do recém-nascido		P<0,05	
Masculino	543	11,9%	Referência
Feminino	530	14,3%	1,23 (0,84-1,81)
Natimorto prévio		P<0,05	
Não	986	12,5%	Referência
Sim	96	19,2%	1,67 (0,92-3,04)
Prematuro prévio		P<0,05	
Sim	986	14,3%	1,12 (0,57-2,19)
Não	96	12,9%	Referência

variáveis selecionadas em um determinado nível permaneceram nos modelos subsequentes e foram consideradas como fatores de risco para PIG, mesmo que, com a inclusão de variáveis hierarquicamente inferiores, tivessem perdido sua significância.

RESULTADOS

Como resultado, das 1.082 entrevistas realizadas com as mães, foram incluídas 911 crianças, sendo que para as 171 restantes não foi possível obter a informação sobre o peso ao nascer ou a idade gestacional. A prevalência de PIG foi de 13,1%.

A Tabela 1 mostra que a prevalência de PIG foi maior naquelas crianças cujos pais eram de baixa renda ou escolaridade. A Tabela 2 mostra que a baixa estatura materna (≤ 150 cm) esteve associada a uma maior prevalência de crianças PIG [razão de odds; 2,88 (95% IC 1,35-6,15)]. Por outro lado, paridade, sexo do recém-nascido e natimorto prévio não estiveram associados com PIG.

A Tabela 3 mostra que aquelas crianças cujas mães fumaram durante toda a gravidez apresentaram uma

maior chance de serem PIG, enquanto que aquelas cujas mães pararam de fumar durante a gravidez tiveram a mesma chance de ser PIG que aquelas cujas mães não fumaram.

A Tabela 4 mostra que um pré-natal de baixa qualidade esteve associado a uma maior prevalência de PIG.

Nas análises multivariadas (Figura), as variáveis entraram no modelo de regressão de acordo com o modelo teórico hierárquico, previamente discutido. No primeiro bloco, ficaram no modelo o estado civil da mãe, a idade materna e a renda familiar, sendo que esta última foi a variável mais fortemente associada. Mesmo após ajuste para as variáveis socioeconômicas e demográficas, a chance de uma criança ser PIG foi 2,3 (IC 95% 1,07-5,07) maior entre as crianças de mães com altura ≤ 150 cm do que em relação às crianças de mães com altura >160 cm. As crianças cujas mães fumaram na gravidez também continuaram a apresentar uma maior chance de ser PIG. Quanto ao pré-natal, permaneceu o escore de qualidade. As mães com pré-natal de baixa qualidade continuaram a apresentar uma maior chance de ter uma criança PIG.

Tabela 3 - Retardo de crescimento intra-uterino de acordo com exposição materna ao tabaco. Pelotas, 1996.

Variável	N	Retardo de crescimento intra-uterino Prevalência	Odds Ratio (IC95%)
Fumou na gestação		P<0,05	
Não fumou	769	10,9%	Referência
Parou de fumar na gravidez	46	10,3%	0,94 (0,32-2,72)
Fumou toda a gravidez	256	20,6%	2,13 (1,40-3,22)
Número de cigarros fumados (cigarros/dia)		P<0,05	
Não fumou	774	10,9%	Referência
<5	129	16,7%	1,64 (0,94-2,87)
5-10	79	24,2%	2,62 (1,40-4,91)
>10	82	19,7%	2,01 (1,02-3,94)

Vive com marido / companheiro	Idade da mãe	Anos de escola do pai	Renda familiar(sal.min.)
Não 1,51 (0,90-2,53)	Até 19 anos Referência	0 a 4 anos 1,61 (0,44-5,91)	<1 8,81 (1,12-69,46)
Sim Referência	20 a 29 anos 1,07 (0,64-1,77)	5 a 8 anos 1,69 (0,48-5,93)	1 a 2,9 7,29 (0,93-56,79)
	30 a 34 anos 0,52 (0,25-1,06)	9 a 11anos 0,90 (0,24-3,36)	3 a 4,9 4,46 (0,56-35,73)
	35 anos ou mais 1,27 (0,66-2,45)	12 ou mais anos Referência	5 a 9,9 6,08 (0,77-48,20)
			10 ou mais Referência

Índice de massa corporal	Altura materna
≤18,5 1,30 (0,56-3,03)	≤1,50 2,33 (1,07-5,07)
18,5 a 21 Referência	1,51 a 1,60 1,44 (0,85-2,41)
21 ou mais 0,98 (0,55-1,73)	1,61 a 1,82 Referência

Paridade	Natalmorte prévio
0 1,89 (0,92-3,88)	Não Referência
1 1,13 (0,55-2,30)	Sim 1,96 (0,98-3,91)
2 1,70 (0,87-3,34)	
3 Referência	
3 ou mais	

Total de cigarros / dia	Natalmorte prévio
0 Referência	
≤5 1,38 (0,77-2,48)	
5 a 10 2,63 (1,33-5,17)	
10 ou mais 2,49 (1,20-5,19)	

Escore Qualitativo	
Nenhum 2,13 (0,55-8,26)	
1 a 4,5 3,64 (1,14-11,69)	
5 a 7,88 2,86 (0,99-8,24)	
8 ou mais Referência	

Figura - Modelo hierárquico final para nascimento de crianças pequenas para a idade gestacional (PIG).

DISCUSSÃO

O presente estudo englobou quase todos os nascimentos que ocorreram nos hospitais da cidade de Pelotas, RS, em um período de três meses, no ano de 1996, reduzindo a possibilidade de viés de seleção. Por outro lado, a idade gestacional foi estimada a partir da data da última menstruação, o que ocasionou a exclusão de algumas mães que não lembravam corretamente dessa data. As mães que não lembram a data da última menstruação apresentam uma maior prevalência de baixo peso ao nascer e são de menor nível socioeconômico.⁵ Conseqüentemente, a prevalência de PIG encontra-se subestimada.

No tocante ao efeito do nível socioeconômico so-

bre o crescimento intra-uterino, o baixo nível socioeconômico está associado a tabagismo, estado nutricional e a outros fatores que são determinantes do crescimento intra-uterino. No presente estudo, mesmo após ajustar para as variáveis localizadas em níveis hierárquicamente inferiores, as crianças de famílias de baixa renda continuaram a apresentar uma maior chance de serem PIG. Isto provavelmente é consequência da não-inclusão de alguns possíveis mediadores do efeito do baixo nível socioeconômico, tais como infecções na gravidez e uso de drogas.

Em nosso estudo, a baixa estatura materna esteve associada ao nascimento de crianças PIG, similarmente ao descrito na literatura.^{9,11} Uma vez que a associação foi observada mesmo após ajuste para confundimento por nível socioeconômico e peso pré-gestacional, esta associação é provavelmente decorrente de um efeito genético ou adaptativo às condições ambientais do útero.

Como observado em outros estudos^{9,11} o tabagismo materno aumentou o risco para crianças PIG, com uma relação direta dose-resposta, na qual o aumento do número de cigarros fumados na gravidez aumentou o risco de recém-nascidos PIG. O tabagismo materno pode afetar o crescimento intra-uterino de pelo menos três diferentes maneiras: hipoxia fetal decorrente do aumento dos níveis de carboxihemoglobina; vasoconstrição uterina e interferência no metabolismo fetal.⁹

O cuidado pré-natal, teoricamente, deve ter um impacto benéfico no crescimento intra-uterino, por permitir a identificação e o tratamento de complicações

Tabela 4 - Retardo de crescimento intra-uterino de acordo com o atendimento pré-natal. Pelotas, 1996.

Variável	N	Retardo de crescimento intra-uterino Prevalência	Odds Ratio (IC95%)
Fez pré-natal		P<0,05	
Sim	1.025	12,9%	Referência
Não	57	16,7%	1,35 (0,59-3,12)
Número de consultas		P<0,05	
Não fez pré-natal	57	16,7%	1,39 (0,60-3,23)
≤5	242	14,1%	1,14 (0,71-1,82)
6 ou mais	734	12,6%	Referência
Índice de Kessner		P<0,05	
Adequado	741	12,1%	Referência
Intermediário	307	13,7%	1,15 (0,73-1,79)
Inadequado	34	34,8%	2,23 (1,19-4,17)
Escore qualitativo do pré-natal		P<0,05	
0	58	16,3%	3,98 (1,10-14,43)
1 a 4,5	123	18,8%	4,74 (1,55-14,52)
5 a 7,88	763	13,1%	3,07 (1,10-8,58)
8	101	4,7%	Referência

da gestação e a eliminação ou redução de fatores de risco modificáveis, como, por exemplo, o hábito de fumar. As evidências da repercussão da atenção pré-natal sobre as condições de nascimento são fracas, já que a maioria dos estudos falhou em estabelecer critérios capazes de avaliar a qualidade do pré-natal. Um número reduzido de consultas estaria associado a um pré-natal de baixa qualidade. Por isso, seria importante que as estimativas estivessem ajustadas para o número de consultas.¹² O índice de Kessner avalia adequação mas não qualidade. A criação de um escore de conteúdo das consultas é uma tentativa de objetivar

este processo, sendo mais um critério para avaliar qualidade. Halpern et al⁷ mostraram que, apesar da alta cobertura pré-natal no município de Pelotas, RS, existem desigualdades nos cuidados oferecidos às gestantes. Uma vez que no presente estudo a associação entre baixa qualidade do pré-natal e nascimento de crianças PIG foi observada mesmo após o controle para o número de consultas, o efeito da qualidade é independente do número de consultas durante o pré-natal, sugerindo que, além de estimular um aumento no número de consultas, deve-se buscar um aumento na qualidade do pré-natal.

REFERÊNCIAS

- Altman DG, Hytten FE. Intrauterine growth retardation: Let's be clear about it. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1127-8.
- Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr* 1998;52:S34-S42.
- Barker DJP, editor. Fetal and infant origins of infant disease. London: BMJ Publishing Group; 1993.
- Barros FC, Huttly SRA, Victora CG, Kirkwood BR, Vaughan JP. Comparison of the causes and consequences of prematurity and intrauterine growth retardation: a longitudinal study in Southern Brazil. *Pediatrics* 1992;90:238-44.
- Buekens P, Delvoye P, Wollast E, Crobyn C. Epidemiology of pregnancies with unknown last menstrual period. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:79-80.
- Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ* 1998;316:1483-7.
- Halpern R, Barros FC, Victora CG, Tomasi E. Atenção pré-natal em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, 1993. *Cad de Saúde Pública* 1998;14:487-92.
- Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1997;11:140-51.
- Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ* 1987;65:663-737.
- Kramer MS, Oliver M, Mc Lean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics* 1990;86:707-13.
- Lang JM, Lieberman E, Cohen A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational birth. *Epidemiology* 1996;7:369-76.
- Takeda SMP. Avaliação de unidade de atenção primária: modificação dos indicadores de saúde e qualidade da atenção [dissertação de mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal de Pelotas; 1993.
- Victora CG, Barros FC, Vaughan JP. Epidemiologia da desigualdade. São Paulo: Hucitec; 1989.
- Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol* 1982;59:624-32.
- World Health Organization Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva; 1995. (WHO-Technical Report Series, 854).