

AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE GESTANTES HIPERTENSAS CRÔNICAS DA MATERNIDADE HC-UFPR

EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF CHRONIC HYPERTENSIVE PREGNANT AT HC-UFPR MATERNITY

Anna Louise Stellfeld Monteiro¹, Mariana Collodetto Soares¹, Pamela Camara Maciel¹, Denis José Nascimento²;

RESUMO

Introdução: Levando em consideração a importância das síndromes hipertensivas nas taxas de mortalidade materna em nosso meio; o trabalho em questão visa a análise das principais características e complicações hipertensivas das gestantes portadoras de Hipertensão Arterial Crônica (HAC) acompanhadas na maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR). **Materiais e Métodos:** Dentre as 88 gestações analisadas, foram coletadas informações referentes à idade, etnia, paridade, peso inicial e final, comorbidades, a presença ou ausência de complicações hipertensivas. Os dados foram sumarizados por média e desvio padrão ou frequência e percentagem, conforme o tipo da variável. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fischer. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. **Resultados:** 35,2% das gestações evoluíram para pré-eclâmpsia (PE) sobreposta à HAC e 1,11% para síndrome HELLP. A maior proporção das gestantes apresentou idade entre 30 e 35 anos, raça branca e paridade entre uma a três gestações. O ganho de peso gestacional médio foi de 11,14 kg. As duas principais comorbidades associadas foram a obesidade e diabetes mellitus gestacional. Por fim, houve correlação estatisticamente significativa entre a presença de PE sobreposta e conceitos pequenos para a idade gestacional ($p < 0,032$). **Conclusão:** O espectro das desordens hipertensivas gestacionais é um problema de grande relevância na saúde pública do país. É de suma importância um maior investimento e melhoria dos serviços especializados em gestações de alto risco para o diagnóstico precoce e melhor manejo das possíveis complicações relacionadas.

Descritores: Distúrbios hipertensivos gestacionais; Hipertensão gestacional crônica; Pré-eclâmpsia. Desfechos perinatais;

ABSTRACT

Introduction: Taking into consideration that hypertensive disorders during pregnancy are the main cause of maternal death in our midst, this paper has as main objective the analysis of the principal characteristics and hypertensive complications between pregnant patients with chronic hypertension followed by the Hospital de Clínicas of the Universidade Federal do Paraná maternity. **Methods:** 88 pregnancies with chronic hypertension were included. The information collected were age, race, parity, initial and final weight, contributory factors, presence or absence of preeclampsia, HELLP syndrome and eclampsia. The data was summarized by mean and standard deviation or frequency and percentage, according to the variable. For categorical variables it was used the Fisher test. The level of significance used was $p < 0,05$. **Results:** 35,2% progressed to preeclampsia superimposed on chronic hypertension and 1,11% progressed to HELLP syndrome. The biggest proportion of the pregnant were 30-35 years old, had white skin color and parity from one to three pregnancies. The average weight gain was 11,14 kg. Obesity and gestational diabetes were the most associated diseases. At last, it was found an association between pregnancies complicated with preeclampsia superimposed on chronic hypertension and small-for-gestation-age neonates ($p = 0,032$). **Conclusion:** The spectrum of gestational hypertensive disorders is an important health problem nowadays in our country. It is of extreme importance the establishment of greater investment and services quality improvement in order to reach early diagnoses and better management of possible related complications.

Keywords: Hypertensive disorders in pregnancy; Gestational chronic hypertension; Preeclampsia; Perinatal outcomes;

1 – Acadêmicas do Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil

2 – Médico e docente do Departamento de Tocoginecologia do Complexo Hospital de Clínicas / Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

Contato do Autor / Mail to:

Pamela Camara Maciel – maciel.pamela@gmail.com

Avenida João Gualberto, 1467, Ap 42, Curitiba, Paraná, Brasil

INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas, como um todo, são a primeira causa de morte materna em nosso meio, refletindo a má qualidade na assistência ao pré-natal, parto e puerpério, particularmente quando se tem evidências de que a maioria destas mortes poderia ser evitada ^{1,2}.

Há uma associação significativa entre hipertensão na gravidez e aumento das taxas de hemorragia intracerebral materna, descolamento prematuro da placenta e morte intrauterina. Cerca 15 a 30% das gestantes com hipertensão crônica podem complicar com pré-eclâmpsia (PE) sobreposta ³. Outras complicações severas relacionadas a esse quadro são síndrome HELLP e eclâmpsia ⁴.

Já os principais desfechos perinatais desencadeados pela desordem hipertensiva gestacional podem ser exemplificados pela prematuridade, restrição do crescimento fetal, maior índice de internação em UTIs neonatais, uso aumentado de surfactante pulmonar devido à doença da membrana hialina e óbito fetal ^{5,6,7}.

Considerando esses aspectos, é relevante estudar o perfil epidemiológico e as complicações perinatais das gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica na maternidade do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), por esta ser uma maternidade de referência para gestação de alto risco. Os objetivos do estudo foram: avaliar a idade materna, peso, raça, paridade e comorbidades das gestantes hipertensas crônicas assistidas no HC-UFPR; mensurar a prevalência de pré-eclâmpsia sobreposta à doença hipertensiva crônica e suas complicações como eclâmpsia, síndrome HELLP e mortalidade materna. Os objetivos secundários foram avaliar as taxas de prematuridade, adequação do peso ao nascimento e mortalidade perinatal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o estudo, realizado no Serviço de Obstetrícia do HC-UFPR, foram incluídas pacientes que realizaram parto no Hospital de Clínicas e diagnosticadas previamente com Hipertensão Arterial Crônica (HAC), CID O10, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013 na maternidade do HC-UFPR. Foram excluídas do estudo as pacientes cujos prontuários identificavam CID O10, mas que não preencheram critérios para hipertensão arterial crônica. Outros critérios de exclusão foram ausência de informações necessárias nos prontuários, gemelaridade, gestação molar e conceito com má formação congênita. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR.

Inicialmente foram registradas informações para definir as características demográficas das pacientes, como: idade, raça, paridade, peso ao início e ao final da

gestação. Quanto ao diagnóstico de HAC, foi verificado se este foi realizado anteriormente à atual gestação ou até a vigésima semana de gestação. Além das características citadas acima, foi avaliada a presença de outras condições associadas somadas a HAC que foram citadas nos prontuários.

No que concerne as variáveis obstétricas, foi verificada a presença ou ausência de pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica, síndrome HELLP e eclâmpsia. Para o diagnóstico dessas condições, foram considerados os critérios diagnósticos estabelecidos no manual técnico de gestação de alto risco do Ministério da Saúde. O óbito da gestante também foi outro desfecho pesquisado através dos prontuários. Os exames laboratoriais utilizados nesse estudo foram apenas os referentes à última internação da paciente na gestação analisada. Dessa forma, a coleta e a análise foram realizadas no laboratório do HC-UFPR e os resultados foram obtidos diretamente dos prontuários.

No que se refere aos resultados perinatais, foram coletados o peso e idade gestacional ao nascimento. Os recém-natos foram classificados em adequados para a idade gestacional (AIG), pequenos para idade gestacional (PIG) ou grandes para a idade gestacional (GIG). Também quanto à idade gestacional, os recém-natos foram divididos em termo, pré-termo e pós-termo. Quanto à mortalidade perinatal, foram classificados em natimorto ou neomorto.

Os dados foram sumarizados por média e desvio padrão, mediana e limites ou frequência e percentagem, conforme o tipo da variável. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher, conforme recomendado. O teste exato de Fischer foi realizado para avaliar a associação entre peso para idade gestacional e a presença ou ausência de PE sobreposta à HAC. Além disso, foi procurada a associação entre idade gestacional e a presença ou ausência de PE sobreposta à HAC também pelo teste exato de Fischer. O nível de significância adotado foi $P < 0,05$.

RESULTADOS

Foram pré-selecionados 123 prontuários pelo diagnóstico O10 do CID-10 no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, dos quais, 85 se encaixaram nos critérios dos estudos. Os motivos de exclusão, em ordem de prevalência, foram: diagnóstico de hipertensão gestacional crônica não comprovado, ausência do prontuário do parto, gestação gemelar, prontuário inacessível, gestação molar, má formação congênita e gestação gemelar e molar simultaneamente. Em três prontuários analisados havia duas gestações no período do estudo que se enquadravam nos critérios do estudo, dessa forma o número total de gestações analisadas foi 88.

No período do estudo, o número de partos realizados no HC-UFPR foi de 4779 e o número de

pacientes atendidas por distúrbios hipertensivos na gravidez (CID-10 O10, O11, O13, O14, O15, O16) foi de 457. Dessa forma, a prevalência estimada de gestações complicadas por distúrbios hipertensivos foi de 9,56%. Se analisarmos as gestações com distúrbios hipertensivos, a hipertensão crônica foi responsável por 19,3% dos casos. A idade das gestantes variou entre 17 e 45 anos, com o pico no intervalo de 30 a 35 anos (n=26). A porcentagem de gestantes com menos de 20 anos foi de 2,3% e de gestantes idosas (acima de 35 anos) foi de 31,8%.

Em relação à paridade, encontramos número variável entre uma e nove gestações, das quais 76,1% apresentaram entre uma e três gestações. No que se refere à raça, gestantes eram de raça branca, parda ou negra. Sendo a maior proporção encontrada de raça branca (86,4%). O ganho de peso médio das gestantes foi de 11,14 kg, com desvio padrão de 9,37. Outras informações sobre as características maternas estão descritas na tabela 1.

Sessenta gestações apresentaram condições associadas à HAC (68,2%), sendo a mais prevalente obesidade (n=17), seguida de diabetes mellitus gestacional (DMG) (n=16) e infecção do trato genitourinário (ITU) (n=12). Doença tireoideia estava presente em 12,5% das gestantes (n=11), sendo dessas a grande maioria hipotireoidismo (n=10). História de tabagismo estava presente em 11,4% das pacientes (n=10) e foram descritas gestantes com história de abuso de drogas durante ou anterior à gravidez (n=5). A tabela 2 apresenta as condições associadas encontradas em ordem de prevalência.

Das 88 gestações analisadas, 31 evoluíram para PE sobreposta à HAC (35,2%) e uma apresentou síndrome HELLP simultaneamente (1,1%). A tabela 3 descreve as complicações analisadas. A mortalidade materna foi de 1,1% (n=1) e seis foram os natimortos (6,8%).

Cinquenta e cinco gestações terminaram a termo (62,5%). Não houve nenhuma gestação pós-termo e dos 33 pré-termos (37,5%), 12 conceitos nasceram com menos de 32 semanas (13,6%). Das gestantes que evoluíram para PE sobreposta à HAC, 51,6% tiveram os conceitos antes da 37ª semana gestacional. A análise estatística não indicou um aumento significativo na prevalência de conceitos prematuros, independente da idade gestacional, em pacientes que evoluíram para PE sobreposta à HAC em relação às gestações que não complicaram (p=0,087).

O peso médio dos conceitos foi de 2,713 kg, com desvio padrão de 0,976. Setenta e cinco por cento dos recém-natos foram classificados como AIG (n= 66). Dos que não receberam essa classificação, a maioria foi PIG.

A incidência de conceitos PIG dentre as gestantes hipertensas crônicas foi de 19,3%; porém, quando analisamos a incidência de conceitos PIG em gestantes que evoluíram para PE sobreposta à HAC houve um aumento para 32,3%. A análise estatística confirmou que essas duas variáveis estão associadas (p= 0,032).

Não foi possível indicar uma associação estatisticamente significativa entre as gestantes do estudo com DMG e conceitos GIG (p= 0,128).

Tabela 1: Características maternas

Variável	N	%
IDADE (anos)		
15-20	2	2,3
20-25	7	19,3
25-30	5	17,0
30-35	6	29,5
35-40	9	21,6
>= 40	9	10,2
RAÇA		
Branca	78	86,4
Parda	6	6,8
Negra	4	4,5
PARIDADE		
1	25	28,4
2	23	26,1
3	19	21,6
4	8	9,1
5	8	9,1
6	2	2,3
7	1	1,1
8	1	1,1
9	1	1,1

Tabela 2: Condições associadas

Condição Associada	N	%
Nenhuma	28	31,8
Obesidade	17	19,3
Diabetes mellitus gestacional	16	18,2
Infecção do trato genitourinário	12	13,6
História de tabagismo	10	11,4
Hipotireoidismo	10	11,4
Diabetes mellitus tipo 2	6	6,8
Depressão	5	5,7
História de drogadição	5	5,7
Asma	3	3,4
Sífilis	3	3,4
Valvulopatias	3	3,4
Arritmia	2	2,3
Insuficiência cardíaca	2	2,3
Artrite	1	1,1
Diabetes mellitus tipo 1	1	1,1
Doença do refluxo gastroesofágico	1	1,1
Esteatose hepática	1	1,1
Fibromialgia	1	1,1
Hepatite A	1	1,1
Hipertireoidismo	1	1,1
Lúpus eritematoso sistêmico	1	1,1
Meningite	1	1,1
Porfíria	1	1,1
Púrpura trombocitopênica idiopática	1	1,1

Rubéola	1	1,1
Síndrome do ovário policístico	1	1,1
Toxoplasmose	1	1,1
Trombofilia	1	1,1

Tabela 3: Complicações

Complicações	N	%
Pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica	1	3 5,2
Eclâmpsia		0
Síndrome HELLP		1 ,1

DISCUSSÃO

É observado na literatura que as hipertensas crônicas somam em torno de 1% a 5% do total das gestantes⁸. Tal patologia quando presente no período gestacional se caracteriza como importante fator de risco para pré-eclâmpsia⁹. Segundo Sibai e Walker, a prevalência de PE sobreposta à HAC pode alcançar o patamar de até 25%^{9,10}.

De acordo com Gaio *et al.*, em coorte realizada em seis capitais brasileiras, a porcentagem de gestações complicadas por transtornos hipertensivos foi de 7,5%, sendo a HAC responsável por uma parcela de 53,95% desses casos¹¹. No mesmo estudo também foi observado que dos 367 casos complicados por desordens hipertensivas, 6,53% foram devidos à pré-eclâmpsia/eclâmpsia sobreposta a HAC¹¹.

Já em relação a maternidade do HC-UFPR, dentro do período analisado, cerca de 9,56% do total de partos realizados foram complicados por transtornos hipertensivos, sendo a hipertensão crônica responsável por 19,3% desses atendimentos. Dentro dos casos de HAC analisados, 35,2% das gestantes evoluíram para pré-eclâmpsia sobreposta.

A provável razão pela qual as porcentagens de transtornos hipertensivos, HAC e PE sobreposta, do estudo terem se apresentado maior do que a da literatura decorre do fato da maternidade do HC-UFPR ser um centro de saúde terciário especializado em gestantes de alto risco. Desta maneira, o serviço concentra casos mais complexos e de difícil manejo.

No que diz respeito aos outros possíveis desfechos maternos estudados, foi observado apenas um

caso de síndrome HELLP e nenhum de eclâmpsia sobreposta. Em estudo realizado por Giordano *et al.* em 27 hospitais brasileiros, a HAC se apresentou como fator de risco para eclâmpsia com risco relativo de 1,82. A incidência brasileira de eclâmpsia gira em torno de 0,52% de todas as gestações e, apesar de menos frequente, o transtorno em questão possui altas taxas de morbimortalidade materna. Em países desenvolvidos a porcentagem de mortes relacionadas à eclâmpsia alcança índices entre 0-1,8%. Em países sub-desenvolvidos, esse número pode alcançar o patamar de até 17,7%.¹².

No que concerne a síndrome HELLP, a literatura brasileira não possui números gerais de prevalência para a patologia. Porém, estudos internacionais demonstram que as incidências de SH em pacientes com HAC podem alcançar a porcentagem de 2 a 12% dos casos.

A prevalência de HAC nas mulheres em período fértil aumenta de 0,6-2%, em mulheres entre 18-29 anos, para 4,6-22,3%, naquelas entre 30-39 anos¹⁰. No trabalho em questão foi verificado que 61,3% das gestantes analisadas possuíam idade superior ou igual a 30 anos. Segundo Assis *et al.*, o aumento das taxas de hipertensão crônica e complicações gestacionais também se mostrou significativamente maior em gestantes incluídas dentro dessa faixa etária¹³.

Além da idade, a etnia negra também se apresenta como importante fator de risco⁵. Assim como mencionado por Sibai, gestantes negras apresentam 3,1 vezes mais chance de mortalidade devido à PE e eclâmpsia, quando comparadas à mulheres da raça branca¹⁰. Já o estudo de Gaio *et al.*, demonstrou que gestantes afro-descentes apresentam aproximadamente o dobro de chance de serem acometidas pela HAC¹⁶. No estudo realizado na maternidade do HC-UFPR, 86,4% das pacientes hipertensas crônicas participantes eram brancas, 6,8% pardas e apenas 4,5% negras. Tal fato pode ter ocorrido devido à considerável porcentagem de caucasianos residentes no estado do Paraná.

Foi observado que 28,4% das gestantes eram primigestas e cerca de 71,6%, múltiparas. É de conhecimento da literatura mundial que a nuliparidade é um fator de risco para pré-eclâmpsia em si^{5,14}. Porém, estudos como o desenvolvido por Gaio *et al.*, mostram que a prevalência de HAC entre gestantes primigestas e multigestas não apresenta diferença estatisticamente significativa¹¹.

Com relação à taxa de mortalidade materna, em nosso trabalho foi verificado apenas um caso, o qual não estava correlacionado com complicações ocasionadas pelas desordens hipertensivas gestacionais. Tal fato não representa a realidade do cenário mundial, no qual os transtornos hipertensivos da gestação se configuram como um tópico de relevância na área de saúde pública. Tais patologias se caracterizam como a complicação gestacional mais frequente e também como a principal causa de morbimortalidade materna direta no mundo atual^{5,9}. De acordo com Duley *et al.*, nos países em desenvolvimento, cerca de 15% do total das mortes

maternas estão correlacionadas com desordens hipertensivas¹⁵.

Hipertensão arterial crônica e PE também estão intimamente correlacionadas com desfechos perinatais adversos. Segundo Ray *et al.*, pacientes com HAC quando comparadas à normotensas mostram maiores taxas de mortalidade perinatal, parto prematuro e feto pequeno para idade gestacional¹⁶. Sibai *et al.* também encontraram resultados semelhantes, observando maiores índices de prematuridade e mortalidade perinatal em pacientes com pré-eclâmpsia sobreposta quando comparada à HAC isolada¹⁷.

Em estudo desenvolvido por Batista, foi observado 44,2% de prematuridade nas gestantes hipertensas no geral. Desse total, 15,3% tiveram a gestação interrompida antes de 34 semanas e 28,9% entre 34 e 37 semanas¹⁰. Além disso, Baker *et al.* também correlaciona as taxas de parto prematuro com o aumento da pressão arterial diastólica, principalmente do segundo para o terceiro trimestre gestacional⁷. Assim como descrito na literatura, encontramos um considerável número de neonatos prematuros, cerca 23,9% desses nascidos entre 32 e 36 semanas e 13,6% com menos de 32 semanas.

Outro possível desfecho perinatal adverso é a presença de conceitos PIG ao nascimento. De acordo com Madi *et al.*, em estudo desenvolvido em hospital terciário na cidade de Caxias do Sul, cerca de 12,4% das gestantes hipertensas crônicas deram à luz conceitos pequenos para idade gestacional²⁰. No estudo realizado na maternidade do HC-UFPR, as taxas observadas foram maiores, sendo a incidência de conceitos PIG entre as gestantes hipertensas crônicas de 19,3% e de 32,3% para aquelas com pré-eclâmpsia sobreposta. A correlação entre as variáveis pré-eclâmpsia sobreposta e conceitos PIG mostrou-se estatisticamente significativa com $p = 0,032$.

Por fim, podemos concluir que o espectro das desordens hipertensivas gestacionais é um problema de grande relevância na saúde pública do país. Isso se dá não apenas pela sua alta incidência de casos e prevalência de morbimortalidade materna, mas também pelo seu importante índice de desfechos perinatais adversos. Com o intuito de minimizar a ocorrência de complicações, torna-se imprescindível a existência de um maior investimento e melhoria dos serviços especializados em gestações de alto risco para realizar não apenas o diagnóstico precoce, como também, um melhor manejo das possíveis complicações dessas pacientes.

CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses.

REFERÊNCIAS

1. Laurenti R, Jorge MHPM, Gotlieb SLD. A mortalidade materna nas capitais brasileiras. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2014; 7: 449-460.
2. Freire CMV, Tedoldi CL. Hipertensão arterial na gestação. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2009; 93: 159-165.
3. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação: gestação de alto risco. Hipertensão Arterial Crônica. 2001; 39-45.
4. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Comissões Nacionais Especializadas Ginecologia e Obstetrícia. Manual de orientação: gestação de alto risco. Pré-eclâmpsia-Eclâmpsia-Síndrome HELLP. 2001; 21-37.
5. Vest AR, Cho LS. Hypertension in Pregnancy. *Cardiologic Clinics, Cleveland*. 2012; 30: 407-423
6. Batista ECS. Perfil epidemiológico e resultados perinatais em pacientes com síndromes hipertensivas na gravidez. Dissertação (Mestrado em Medicina). Setor de Tocoginecologia, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. No prelo 2009.
7. Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood pressure in different gestacional trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes. *American Journal Of Epidemiology, Rotterdam*. 2011; 174: 797-806.
8. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2000; 183: 1-22.
9. Walker J. Pre-eclampsia. *The Lancet*, 2000; 356: 1260-1265.
10. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2002; 100: 369-377.
11. Gaio DS, Schmidt MI, Duncan BB, Nucci LB, Matos MC, Branchtein L. Hypertensive disorders in pregnancy: frequency and associated factors in a cohort of Brazilian women. *Hypertension in Pregnancy*. 2001; 20: 269-281.
12. Giordano JC, Parpinelli M, Cecatti JG, Haddad SM, Costa ML, et al. The Burden of Eclampsia: Results from a Multicenter Study on Surveillance of Severe Maternal Morbidity in Brazil. *Revista Plos One*. 2014; 9:1-10.
13. Assis RT, Viana PF, Rassi S. Estudo dos principais fatores de risco maternos nas síndromes hipertensivas da gestação. *Arquivo Brasileiro de Cardiologia*. 2008; 91: 11-17.
14. Sibai BM, Dekker G, Kupfermick M. Preeclampsia. *The Lancet*. 2005; 305: 785-799.
15. Duley L. Maternal Mortality Associated with Hypertensive Disorders of Pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1992; 99: 547-553.
16. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Human Development*. 2001; 64: 129-143.
17. Sibai BM, et al. Risk Factor for Preeclampsia, Abruptio Placentar, and Adverse Neonatal Outcomes Among Women with Chronic Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339: 667-671