

## Racionalidade e Métodos - Estudo BREATHE – I Registro Brasileiro de Insuficiência Cardíaca

*Rationale and Design - BREATHE Registry- I Brazilian Registry of Heart Failure*

*Em nome dos Investigadores do BREATHE*

*Sociedade Brasileira de Cardiologia – Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC)*

### Resumo

**Fundamento:** Diversos registros locais buscam de forma isolada retratar características clínicas de pacientes internados com Insuficiência Cardíaca (IC) em hospitais e comunidades brasileiras. De forma geral, a análise desses dados sugere que existam diferenças importantes na etiologia, nos fatores de descompensação, no tratamento e no prognóstico de pacientes com IC nas diferentes regiões brasileiras.

**Objetivos:** Avaliar as características demográficas, clínicas, prognósticas de 1.200 pacientes admitidos com diagnóstico clínico de insuficiência cardíaca descompensada em um grupo de 60 hospitais representativos das diferentes regiões brasileiras.

**Métodos:** Estudo observacional transversal (registro) com seguimento longitudinal de doze meses (visitas de admissão, alta hospitalar, três meses, seis meses e doze meses após inclusão), em que pacientes admitidos em hospitais da rede pública e privada com quadro clínico primariamente de IC definida serão estudados.

**Resultados:** Os resultados serão apresentados logo após o término da coleta, avaliação da qualidade e análise estatística dos dados.

**Conclusões:** A análise dos resultados deste registro multicêntrico permitirá um planejamento mais adequado do aporte de recursos financeiros, pessoais e tecnológicos para a área da saúde, bem como o planejamento de medidas preventivas mais eficazes na IC descompensada (Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):390-394).

**Palavras-chave:** Insuficiência Cardíaca, Registros Médicos, Pacientes Internados, Brasil.

### Abstract

**Background:** Several local registries have sought to individually depict clinical characteristics of patients hospitalized with heart failure (HF) in Brazilian hospitals and communities. Overall, the analysis of these data suggests that there are important differences in etiology, decompensation factors, treatment and prognosis of patients with HF in different Brazilian regions.

**Objectives:** To evaluate the demographic, clinical and prognostic characteristics of 1,200 patients admitted with a clinical diagnosis of decompensated HF in a group of 60 hospitals representative of the different Brazilian regions.

**Methods:** Transversal observational study (registry) with a longitudinal twelve-month follow-up (admission consultations, hospital discharge, three months, six months and twelve months after inclusion), in which patients admitted to public and private hospitals clinical with a primarily defined HF diagnosis will be studied.

**Results:** The results will be shown soon after data collection completion, quality assessment and statistical analysis.

**Conclusions:** The results of this multicenter registry will allow for a more appropriate planning of financial, technological and personal resource supply for the health care area, as well as the planning of more effective preventive measures in decompensated HF (Arq Bras Cardiol. 2013;100(5):390-394).

**Keywords:** Heart Failure; Medical Records; Inpatients; Brazil.

*Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>*

**Correspondência:** Denilson Albuquerque •

Rua Voluntários da Pátria 445 Sala 1402, Botafogo. CEP 24240-670, Rio de Janeiro - RJ - Brasil

E-mail: [albuquerque@cardiol.br](mailto:albuquerque@cardiol.br)

Artigo recebido em 01/03/13; revisado em 06/03/13; aceito em 28/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130093

## Introdução

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa de caráter sistêmico, definida como disfunção cardíaca que ocasiona inadequado suprimento sanguíneo para atender necessidades metabólicas tissulares, na presença de retorno venoso normal, ou fazê-lo somente com elevadas pressões de enchimento. As alterações hemodinâmicas comumente encontradas na IC envolvem resposta inadequada do débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica<sup>1,2</sup>. A IC é uma das principais causas de mortalidade no Brasil e é responsável por um elevado número de admissões hospitalares anuais (Dados do SUS, 2003). Nos Estados Unidos, IC afeta mais de cinco milhões de pessoas e surgem cerca de 550 mil novos casos anualmente<sup>3</sup>, sendo estimado que sua incidência atinja 10/1.000 pessoas após os 65 anos de idade.

No Brasil e no resto do mundo, são consistentes as evidências sobre a elevada taxa de admissões hospitalares e visitas à emergência por intercorrências clínicas associadas à doença. Entre os pacientes com mais de 70 anos admitidos por IC, 60% são readmitidos em 90 dias<sup>4-6</sup>.

O retrato mais abrangente da situação das internações por IC no Brasil pode ser obtido através das análises dos registros do DataSus, com as limitações inerentes de um banco de dados de caráter administrativo<sup>6</sup>. Dados referentes ao ano de 1997 demonstram que IC era uma causa muito frequente de internação hospitalar (3,6% de todas as admissões e 37% das internações do aparelho circulatório); além de acarretar altas taxas de mortalidade intra-hospitalar (6,4% em 1997). Naquele ano, os gastos despendidos exclusivamente com as internações por IC representavam 4,7% (ou aproximadamente 150 milhões de reais) do dinheiro gasto com admissões hospitalares no SUS. Dados do DataSus referentes ao ano de 2007 apresentam redução do número de internações hospitalares nos últimos dez anos, independentemente da faixa etária com elevação da taxa de mortalidade<sup>5,6</sup>.

Diversos registros locais buscam de forma isolada retratar características clínicas de pacientes internados com IC em hospitais e comunidades brasileiras. De forma geral, a análise desses dados sugere que existam diferenças importantes na etiologia, nos fatores de descompensação, no tratamento e no prognóstico de pacientes com IC nas diferentes regiões brasileiras<sup>7-9</sup>.

## Métodos

O Registro representa um projeto de documentação da prática clínica atual do atendimento a insuficiência cardíaca descompensada no Brasil, para identificar a incorporação de evidências na prática clínica do tratamento dessa afecção, envolvendo hospitais públicos e privados. Adicionalmente, será realizado seguimento longitudinal desses pacientes até sua alta hospitalar e mortalidade em até 90, 180 e 365 dias.

## Delineamento

Estudo observacional transversal (registro) com seguimento longitudinal.

## Seleção dos hospitais

Os hospitais da rede pública e privada que participarão do Registro de Insuficiência Cardíaca Descompensada do DEIC serão escolhidos pela comissão de investigadores respeitando regras definidas *a priori*. Para cada uma das cinco regiões do país será alocado um número fixo de pacientes que participarão do Registro. Cada hospital selecionado terá um coordenador institucional que se comprometerá a registrar em até 12 meses pacientes consecutivamente com diagnóstico clínico de IC.

## Critérios de inclusão e exclusão

Pacientes admitidos em hospitais da rede pública e privada com quadro clínico primariamente de IC definida serão estudados. Os critérios utilizados para diagnosticar IC foram descritos previamente, validados e aplicados no nosso meio em estudos semelhantes no passado (Tabela 1)<sup>10</sup>. Para inclusão no estudo os pacientes deverão ter um escore > 7, fechando o diagnóstico de IC definitiva.

Serão excluídos aqueles pacientes que foram submetidos a procedimentos de revascularização do miocárdio (angioplastia ou cirurgia) no último mês e pacientes que apresentam sinais de IC secundária a um quadro de sepse.

Tabela 1 - Critérios de Boston para IC

Critério	Pontuação
<b>I. História</b>	
Dispneia em repouso	4
Ortopneia	4
Dispneia paroxística noturna	3
Dispneia ao deambular	2
Dispneia ao subir escadas	1
<b>II. Exame Físico</b>	
Alteração na frequência cardíaca	1-2
91-110 bpm= 1	
> 110 bpm=2	
Distensão venosa jugular	
> 6 cm H2O 2	
> 6 cm H2O mais edema ou hepatomegalia	3
<b>Crepitantes pulmonares</b>	
Basais	1
> basais	2
Sibilos	3
Galope B3	3
<b>III. Radiografia de tórax</b>	
Edema pulmonar alveolar	4
Edema intersticial alveolar	3
Derrame pleural bilateral	3
Índice cardiotorácico > 0.50	3
Linhas B de Kerley	2

IC: insuficiência cardíaca.

### Identificação dos pacientes em cada hospital

Cada coordenador institucional se comprometerá a registrar pacientes no período máximo de 12 meses. É fundamental que os pacientes registrados representem de forma fidedigna a população que é atendida em cada instituição. Dessa forma, os pacientes devem ser registrados, na medida da possibilidade logística local, de forma consecutiva, com busca ativa nos diferentes setores do Hospital (Sala de Emergência, Equipes de Medicina Interna e de Cardiologia e Unidades de Tratamento Intensivo). Uma instituição que, por exemplo, registrar apenas pacientes de Equipes de Cardiologia estará ilustrando de forma tendenciosa as características daquela amostra. Após a identificação, conforme os critérios de inclusão acima definidos, os pacientes serão convidados a participar do estudo e assinarão o termo de consentimento informado. Os investigadores locais então preencherão a Ficha de Registro Individual que estará disponível em endereço eletrônico, acessado através da página eletrônica da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Dúvidas no preenchimento poderão ser sanadas com o uso do dicionário de preenchimento ou por via eletrônica através da intranet. Serão coletados do prontuário dados demográficos, características da IC, outras doenças associadas e fármacos utilizados no manejo dos pacientes durante a internação. Sugere-se que os médicos que atendem os pacientes rotineiramente sejam informados em cada instituição, através de uma carta, dos objetivos do estudo, critérios de inclusão e exclusão e de como os pacientes serão arrolados. Deve ficar claro que o objetivo deste registro é exclusivamente descritivo, que não será influenciado, em hipótese alguma, o atendimento dos seus pacientes, e que as informações coletadas serão utilizadas de forma confidencial, apenas para fins de pesquisa.

### Seguimento dos pacientes

Os pacientes serão reavaliados por consulta médica e, no caso da impossibilidade de presença, contatados por telefone após 90, 180 e 365 dias da avaliação inicial para determinação da ocorrência de desfechos clínicos e readmissões hospitalares.

### Tamanho amostral

Na primeira fase está prevista a avaliação de 1.200 internações realizadas na rede pública e privada. A definição desse tamanho amostral permitirá identificar o objetivo primário descritivo – mortalidade hospitalar (demonstrar taxa de eventos), além de respeitar o arrolamento de outros registros internacionais. Como é o caso de outros registros da SBC, existe planejamento para que o Estudo BREATHE seja continuado após 12 meses, arrolando um número maior de pacientes, o que permitirá análises futuras e inferências sobre preditores independentes de eventos clínicos maiores.

### Desfechos de Interesse

**Desfecho Primário:** Mortalidade total.

**Desfechos Secundários:** É a proporção de pacientes que recebem intervenções com benefício comprovado demonstrado por diferentes indicadores de qualidade

assistencial (por exemplo, uso de inibidores da ECA em dose alvo, uso de betabloqueadores em dose alvo), reinternações por IC, tempo de internação, mortalidade cardiovascular, morte súbita, qualidade de vida.

### Detalhamento das visitas clínicas

**Visita Baseline:** aferição da etiologia da IC, causa da descompensação, exame físico e clínico, perfil hemodinâmico, fatores de riscos, exames laboratoriais, exames de imagem, medicações em uso domiciliar e intra-hospitalar.

**Visita de alta hospitalar:** mensuração de indicadores de tratamento do paciente com IC, procedimentos cardiológicos intra-hospitalar, medicações em uso e exames de imagem.

**Visita de seguimento de 90 dias:** aferição dos eventos cardiovasculares maiores e medicações em uso, exames laboratoriais e de imagem.

**Visita de seguimento de 180 dias:** aferição dos eventos cardiovasculares maiores e medicações em uso, procedimentos cardiológicos, exames laboratoriais e de imagem.

**Visita de seguimento de 365 dias:** aferição dos eventos cardiovasculares maiores, medicações em uso, procedimentos cardiológicos, exames laboratoriais e de imagem.

### Análise estatística prevista

Variáveis quantitativas serão descritas por média e desvio padrão na presença de distribuição normal ou mediana e amplitude interquartil na presença de distribuição assimétrica. As variáveis qualitativas serão apresentadas por frequências absolutas (número de pacientes) e relativas (percentuais). Os desfechos, primários e secundários, serão descritos por percentual global considerando todos os centros e pelo percentual prescrito em cada centro, e serão expressos por meio de proporções e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Caso haja grande variabilidade na prescrição, uma média ponderada pela variância em cada centro será gerada. Para os modelos de regressão, vamos relatar os *Odds Ratios* probabilidade [RP] (para regressão logística) ou a relação de risco [RR] (para a regressão de risco proporcional de Cox), o erro padrão correspondente, os intervalos de confiança de 95% e os valores-p associados. Vamos relatar os valores-p até três casas decimais com valores-p inferiores a 0,001 relatados como  $p < 0,001$ . Em todos os testes, usaremos o nível de significância alfa bicaudal = 0,05. O exame de resíduos fornecerá uma avaliação das suposições de modelo para as análises de regressão. O teste *Goodness-of-fit* (teste de ajuste) dos modelos será realizado utilizando testes Hosmer-Lemeshov apropriados. Vamos realizar todas as análises usando Stata versão 10.0 (StataCorp. 2007. College Station, TX: StataCorp LP).

### Financiamento

Este Registro é de propriedade do Departamento de Insuficiência Cardíaca (DEIC) da Sociedade Brasileira de Cardiologia, utilizando recursos financeiros dedicados a essa finalidade para a sua execução. O Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração de São Paulo (IEP-HCor) foi contratado para operacionalizar a execução deste registro, sob a coordenação do DEIC. Os comitês diretivos deste registro estão descritos ao final deste artigo.

## Artigo Especial

### Controle de qualidade dos dados

Todos os centros receberão treinamento do protocolo e do sistema eletrônico presencial ou por telefone, estando a equipe de coordenação disponível para solucionar dúvidas.

O controle de qualidade dos dados do estudo se dará por variadas estratégias, como CRF eletrônico, checagem central de dados, monitoria dos cinco centros com maior número de pacientes recrutados.

### Aspectos éticos

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Coração de São Paulo, SP (HCor) em 1º de fevereiro de 2011, sob o número de registro 144/2011, e na sequência, cada centro participante também teve sua aprovação no seu CEP local.

Todos os pacientes assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o estudo clínico será conduzido de acordo com os princípios da revisão atual da Declaração de Helsinki e das Diretrizes de Boas Práticas Clínicas, em sua versão mais recente, e da Resolução 196/96. Adicionalmente, obedecerá às exigências legais locais e regulatórias do Brasil.

### Política de publicação

Todas as apresentações do estudo e/ou publicações de resultados terão como base dados objetivos, verificados e validados previamente, visando garantir a precisão dos resultados.

A publicação das principais conclusões da presente pesquisa terá sua autoria com base nas contribuições dos centros participantes. Todos os participantes do registro (investigadores e membros dos comitês) fizeram uma delegação de autoridade antecipada para apresentação e/ou publicação dos principais resultados ao DEIC/SBC. Qualquer apresentação ou publicação por qualquer participante do ensaio deverá mencionar o estudo e ter a aprovação do DEIC/SBC.

### Organização

O estudo será conduzido e coordenado pelo DEIC/Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e pelo Instituto de Ensino e Pesquisa do Hospital do Coração (IEP-HCor).

**Propriedade Intelectual:** DEIC/Sociedade Brasileira de Cardiologia.

### Centros investigadores participantes

Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS, Porto Alegre/RS: Dr. Luis Eduardo Paim Rohde; Hospital São Lucas/PUCRS, Porto Alegre/RS: Dr. Luiz Claudio Danzmann; Hospital Universitário de Londrina/UEL, Londrina/PR: Dr. Manoel Fernandes Canesin; Hospital Regional Hans Dieter Schmidt, Joinville/SC: Dr. Conrado Roberto Hoffmann Filho; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo/SP: Dr. Abilio Augusto Fragata Filho; Total Cor, São Paulo/SP: Dr. Antonio Baruzzi; Hospital Auxiliar de Cotoxó/InCor/HCFMUSP, São Paulo/SP: Dr. Antonio Carlos Pereira-Barretto; Hospital das Clínicas/Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp,

Botucatu/SP: Dra. Beatriz Bojikian Matsubara; Unidade de Miocardiopatia e Doenças da Aorta InCor/HCFMUSP, São Paulo/SP: Dr. Charles Mady; Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Denilson Campos de Albuquerque; Unidade de Insuficiência Cardíaca – InCor/HCFMUSP, São Paulo/SP: Dr. Edimar Alcides Bocchi; Hospital Rios D'Or, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Elias Pimentel Gouvea; Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo/SP: Dra. Elizabete Silva dos Santos; Hospital Lifecenter, Belo Horizonte/MG: Dr. Estevão Lanna Figueiredo; Hospital Escola Alvaro Alvim, Campos dos Goytacazes/RJ: Dr. Felipe Montes Pena; Hospital Vera Cruz, Belo Horizonte/MG: Dr. Fernando Carvalho Neuenschwander; Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Gustavo Luiz Gouvea de Almeida Jr.; Hospital Universitário Antônio Pedro – UFF, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Humberto Villacorta Jr.; Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro/RJ: Dra. Jacqueline Sampaio; São Bernardo Apart Hospital, Colatina/ES: Dr. João Miguel de Malta Dantas; Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Marcelo Imbroinise Bittencourt; Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Marcelo Iorio Garcia; Santa Casa de Votuporanga, Votuporanga/SP: Dr. Mauro Esteves Hernandes; Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto/ USP-FMRP, Ribeirão Preto/SP: Dr. Marcus Vinícius Simões; Instituto do Coração/HCFMUSP, São Paulo/SP: Dr. Mucio Tavares de Oliveira Filho; Hospital Santa Paula, São Paulo/SP: Dr. Otávio Gebara; Hospital de Base/Famerp, São José do Rio Preto/SP: Dr. Paulo Roberto Nogueira; Santa Casa de São Paulo, São Paulo/SP: Dr. Renato Jorge Alves; Centro de Pesquisa da Clínica Médica e Cardiologia da Unifesp, São Paulo/SP: Dr. Renato Delascio Lopes; Hospital Barra D'Or, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Ricardo Gusmão; Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ, Rio de Janeiro/RJ: Dr. Ricardo Mourilhe Rocha; Hospital do Coração, São Paulo/SP: Dr. Ricardo Pavanello; Hospital do Coração de Goiás, Goiânia/GO: Dr. Aguinaldo Freitas Júnior; Hospital das Clínicas da UFMG, Belo Horizonte/MG: Dra. Maria da Consolação Vieira Moreira; Hospital Madre Teresa, Belo Horizonte/MG: Dr. Roberto Luiz Marino; Hospital das Clínicas UFG, Goiânia/GO: Dr. Salvador Rassi; Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília/DF: Dr. Carlos V. Nascimento; Hospital Universitário São José/FCMMG, Belo Horizonte/MG: Dr. Sidney Araújo São José; Fundação Bahiana de Cardiologia, Salvador/BA: Dr. Alvaro Rabelo; São Lucas Médico Hospitalar, Aracaju/SE: Dr. Antonio Carlos Sobral Sousa; Instituto Cardiopulmonar, Salvador/BA: Dr. Eduardo Darzé; Fundação Beneficência Hospital de Cirurgia/Hospital do Coração, Aracaju/SE: Dr. Fabio Serra Silveira; Hospital Santa Izabel, Salvador/BA: Dr. Gilson Soares Feitosa; Hospital Espanhol, Salvador/BA: Dr. Fabio Villas-Boas; Hospital de Messejana, Fortaleza/CE: Dr. João David de Souza Neto; Hospital Universitário Presidente Dutra/UFMA, São Luís/MA: Dr. José Albuquerque de Figueiredo Neto; Hospital da Cidade, Salvador/BA: Dr. Marcelo Silveira Teixeira; Real Hospital Português de Beneficência em Pernambuco, Recife/PE: Dra. Sílvia Marinho Martins; Hospital Universitário Professor Alberto Antunes HUPAA, Maceió/AL: Dra. Maria Alayde Mendonça da Silva; Hospital Universitário João de Barros Barreto – UFPA, Belém/PA: Dr. Eduardo Costa; Fundação Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém/PA: Dr. Helder José Lima Reis.

**Comitê Diretivo BREATHE:** Denilson Campos de Albuquerque, João David de Souza Neto, Fernando Bacal, Otávio Berwanger, Hélio Penna Guimarães.

**Comitê Diretivo SBC:** Fernando Bacal, Otávio Berwanger, Luiz Alberto Piva de Matos, Jadelson Andrade.

**Equipe do Centro Coordenador Nacional:** Hélio Penna Guimarães, Karina Normilio da Silva, Katia Cristina Leite, Juliana Trench Ciampone, Sabrina Bernardez Pereira, Matheus de Oliveira Abreu.

**Propriedade Intelectual:** DEIC/Sociedade Brasileira de Cardiologia.

## Referências

1. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(1 supl.1):1-71.
2. Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Bacal F, Ferraz AS, Albuquerque D, Rodrigues D, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica - 2012. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1 supl. 1):1-33.
3. American Heart Association. 2004 Heart Disease and Stroke Statistical update. [Accessed on 2004 Feb 02]. Available from: <http://www.americanheart.org/statistics>
4. Krumholz HM, Parent EM, Tu N, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med.* 1997;157(1):99-104.
5. Montera MW, Almeida RA, Tinoco EM, Rocha RM, Moura LZ, Réa-Neto A, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca aguda. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(3 supl.3):1-65.
6. Albanesi Filho FA. Insuficiência cardíaca no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(4):561-2.
7. Stewart S, Blue L, Capewell S, Horowitz JD, McMurray JJ. Poles apart, but are they the same? A comparative study of Australia and Scottish patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(2):249-55.
8. Tavares LR, Victor H, Linhares JM, de Barros CM, Oliveira MV, Pacheco LC, et al. Epidemiologia da insuficiência cardíaca avançada em Niterói- Projeto EPICA Niterói. *Arq Bras Cardiol.* 2004;82(2):125-8, 121-4.
9. Tavares L, Silva GP, Pereira SB, Souza G, Pozam R, Victor H, et al. Comorbidades e fatores de descompensação dos pacientes internados por insuficiência cardíaca descompensada na cidade de Niterói. In: 57 Congresso Brasileiro de Cardiologia, São Paulo, 21-24 set.; 2002. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(supl 4):35,79.
10. Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, Steingart RM, Wexler JP, Budner N, et al. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation.* 1988;77(3):607-12.