

NA FALTA DA CLONIDINA POSSO USAR METILDOPA?

CAN I USE METHYLDOPA IN THE ABSENCE OF CLONIDINE?

Dilma do Socorro Moraes de Souza¹, Claudine Maria Alves Feio¹, Adriana De Jesus Benevides de Almeida², Aline Carolina Castro Mota³, Joel Campos De Moraes³, João Víctor Moura Alves³

RESUMO

A hipertensão arterial resistente (HAR) é uma condição clínica na qual a pressão arterial persiste elevada, acima das metas estabelecidas de controle apesar do uso de três fármacos incluindo um diurético, todos em doses máximas otimizadas ou necessidade de se adicionar quatro ou mais medicamentos para atingir o controle adequado. A terapia com diuréticos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores receptor da angiotensina II (BRA) e bloqueadores de canais de cálcio (BCC) para o controle adequado da pressão arterial já está bem estabelecida pelas diretrizes. A espironolactona firmou-se como quarto fármaco adicional a esse esquema terapêutico, após o estudo Pathway-2. A clonidina passou ser a sexta ou sétima opção, para adição a esta sequência de terapia ficando atrás dos betabloqueadores ou vasodilatadores, dependendo da situação clínica. O estudo brasileiro ReHot, avaliando pacientes com HAR não demonstrou superioridade expressiva deste fármaco em relação a espironolactona, devido aos efeitos adversos, porém não devendo ser substituída pela metildopa pela falta de evidências científicas em relação a segurança e eficácia do fármaco como terapia adicional para HAR.

Descritores: Clonidina; Metildopa; Hipertensão Arterial; Terapia.

ABSTRACT

Resistant arterial hypertension (RAH) is a clinical condition in which blood pressure remains elevated, above the established control goals despite the use of three drugs including a diuretic, all in maximum optimized doses or the need to add four or more medications for achieve adequate control. Therapy with diuretics, ACEI or ARB and CCB for adequate control of blood pressure is already well established by the guidelines. Spironolactone was established as the fourth additional drug to this therapeutic regimen, after the Pathway-2 study. Clonidine became the sixth or seventh option, for addition to this therapy sequence, being behind beta-blockers or vasodilators, depending on the clinical situation. The Brazilian ReHot study, evaluating patients with RAH, did not demonstrate expressive superiority of this drug in relation to spironolactone, due to adverse effects, but should not be replaced by methyldopa due to the lack of scientific evidence regarding the safety and efficacy of the drug as additional therapy for RAH.

Keywords: Clonidine; Metildopa; Hypertension; Therapeutics.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial resistente (HAR) vem sendo definida como uma condição clínica em que a pressão arterial persiste elevada no consultório, acima das metas estabelecidas, apesar do uso de três fármacos, preferencialmente incluindo um diurético, todos em doses máximas otimizadas ou a necessidade de quatro ou mais fármacos para atingir o controle adequado.¹

Neste sentido, antes de iniciarmos a terapia farmacológica precisamos afastar causas de pseudoresistência das quais fazem parte a má adesão ao tratamento, medidas errôneas de pressão arterial, inércia médica, efeito do avental branco, estilo de vida inadequado, excesso de sal, álcool, e causas secundárias, principalmente estenose da artéria renal e hiperaldosteronismo.

É de fundamental importância a lembrança de motivar medidas não farmacológicas como redução do consumo de sal (< 2mg/dl), mudanças do estilo de vida, combate ao sedentarismo e estímulo a perda de peso, prática de exercícios físicos e dieta adequada, de acordo com a orientação das principais diretrizes, além de evitar o quanto possível o estresse e ter um sono tranquilo de pelo menos 6 horas.

No que diz respeito ao cenário do tratamento farmacológico, já está bem estabelecido nas principais diretrizes, assim como no Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente–2020,² cinco classes de fármacos para terapia farmacológica da hipertensão arterial. As orientações do fluxograma (Figura 1) apontam a terapia de base para se

1. Disciplina de Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

2. Universidade Federal De Brasília-UNB, DF, Brasil.

3. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.

Correspondência: Claudine Maria Alves Feio. Av. Generalíssimo Deodoro 1909, Cremação, Belém, PA, Brasil. 66075-000. dsouza@cardiol.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2020270398-102>

iniciar o tratamento da hipertensão arterial (HA) em doses plenas, fazendo parte dele os diuréticos tiazídicos, seguidos dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores receptor da angiotensina II (BRA), antagonistas de canais de cálcio (ACC), diuréticos tiazídicos e em caso de doença renal crônica os diuréticos de alça.

Na sequência sugerida pelo algoritmo de HAR, a espironolactona, pertencente a classe dos receptores mineralocorticoides, que atua como antagonista nestes receptores, possuindo ação diurética e anti-hipertensiva, apresenta-se como o quarto fármaco para tratamento da hipertensão arterial, especialmente quando se trata de HAR.

A estratégia de se adicionar espironolactona como quarta opção farmacológica foi estabelecida após os resultados do estudo Pathway-2 e corroborado pelo ReHot.^{3,4}

O estudo ReHot, randomizado, duplo cego e com *crossover*, foi desenhado com objetivo de comparar a espironolactona com a clonidina como quarta droga na HAR. Participaram 26 centros de todo o Brasil, sendo randomizados 187 indivíduos hipertensos resistentes (11,7%), sendo 95 para receber espironolactona e 92 para o grupo clonidina em adição a tripla terapia no seguinte esquema terapêutico: clortalidona (25mg/dia), enalapril (20 mg duas vezes ao dia), ou losartana 50mg, (duas vezes ao dia); e amlodipina, (5mg, duas vezes ao dia).^{4,5}

A posologia da clonidina foi de 0,10 mg, duas vezes ao dia, e da espironolactona, 12,5mg ao dia. Tais doses foram aumentadas para clonidina para 0,20 a 0,30mg, duas vezes ao dia, ou espironolactona 25 a 50 mg, com a intenção de atingir o controle da pressão arterial. O desfecho primário foi o controle adequado da PA em 12 semanas de acompanhamento.^{4,5}

Os desfechos secundários foram o controle da pressão arterial (PA) na avaliação no consultório ou a nível ambulatorial e redução absoluta da PA em cada grupo.

Quando foram comparados os pacientes verdadeiramente resistentes (n=187) com os não resistentes (n=1.410), houve maior prevalência de dislipidemia, diabetes *mellitus*, história prévia de acidente vascular cerebral e menor taxa de filtração glomerular para o grupo com HAR.^{4,5}

As medidas pressóricas de consultório ou na MAPA sempre foram maiores nos verdadeiramente resistentes. Os pacientes randomizados para uso da clonidina ou espironolactona apresentavam características clínico-demográficas semelhantes. O comportamento das pressões sistólica e diastólica nos dois grupos quando medidas no consultório ou no ambulatório apresentaram resultados semelhantes entre os dois grupos.^{4,5}

Por esses achados os autores concluíram que a clonidina não foi superior à espironolactona em pacientes com HAR, mas o controle total da pressão foi menor (≈21%). Considerando-se posologia mais fácil e melhor manuseio e diminuição nos desfechos secundários, a espironolactona era preferível como a quarta droga na terapia medicamentosa.

O estudo Pathway-2 testou a espironolactona para ser o quarto fármaco. Foi um estudo duplo cego, placebo controlado, com *crossover*, que incluiu 314 pacientes com HAR, em uso de uma combinação de três fármacos: um diurético tiazídico, um antagonista de canais de cálcio e um inibidor da ECA ou bloqueador de receptores da angiotensina II. O principal objetivo do ensaio clínico foi investigar qual agente funcionaria melhor como quarta droga para este grupo de pacientes.

Os indivíduos do estudo foram randomizados para três medicações diferentes (espironolactona 25 a 50mg/dia, bisoprolol 5 a 10mg/dia, doxazosina 4 a 8mg/dia e placebo), por um período de 12 semanas. O estudo foi desenhado para que todos os participantes tomassem todos os fármacos até o final da avaliação. As medidas de PAS foram realizadas tanto nas consultas, quanto no domicílio, no início do estudo e durante o período de tratamento.

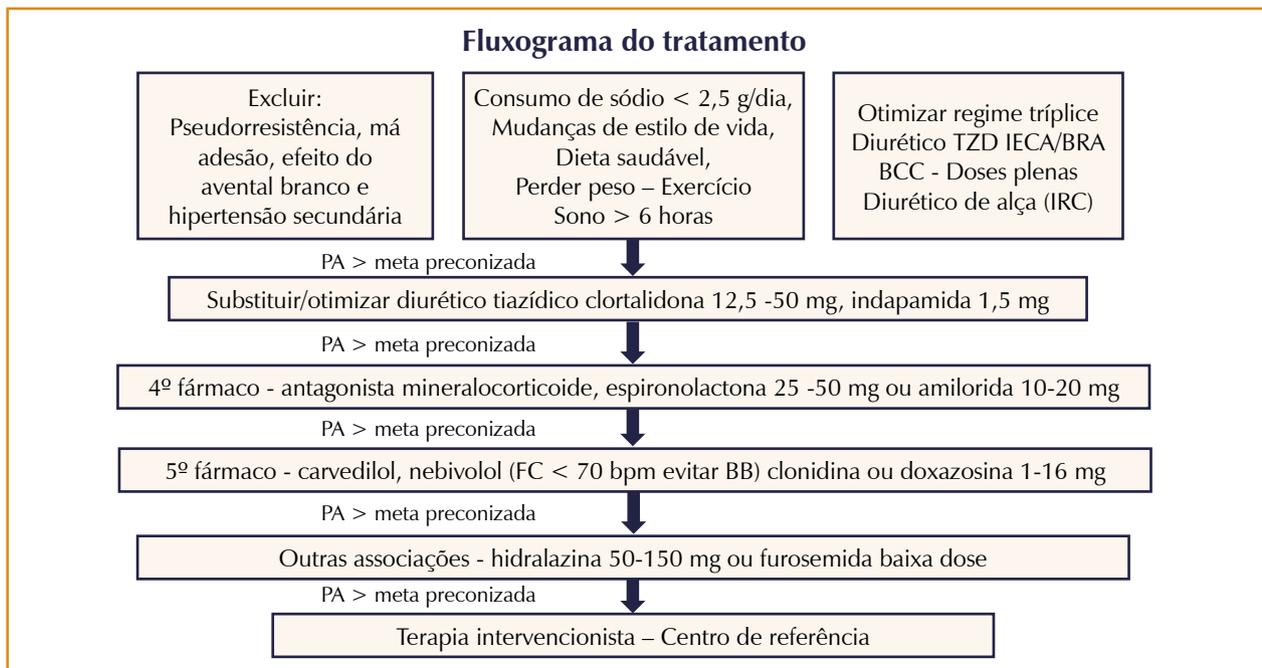


Figura 1. Fluxograma para o tratamento da hipertensão arterial.²

A espirolactona foi superior às outras drogas na redução da PAS em domicílio, que foi o desfecho primário do estudo. O agente promoveu uma diferença na redução da PAS de 8,7 mmHg em relação ao placebo, de 4,0 mmHg em relação a doxazosina e de 4,4 mmHg em relação ao bisoprolol, com significância estatística ($p < 0,001$), mantendo estes resultados, também, nas medidas de consultório. A pressão arterial no domicílio ficou < 135 mmHg em 60% dos pacientes com o uso de espirolactona.⁶

Esses resultados passaram a ser incorporados pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial,⁷ Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial⁷ e por último, pelo Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente,² que colocaram a espirolactona como quarta opção no fluxograma terapêutico da HAR, apesar disso ainda não está bem definida a segurança e eficácia da droga no tratamento do hipertenso com doença renal crônica.

O grande desafio são situações que necessitam adicionar quatro fármacos, ou mais, para o controle e manutenção das metas terapêuticas de pacientes com HAR. Os betabloqueadores com ação vasodilatadora, assim como os diuréticos tiazídicos ou de alça podem ser usados em combinação ou isolados? Para substituição da espirolactona quando esta se mostrar intolerante a determinados grupos de pacientes; outra opção sugerida pela Diretriz Europeia de Hipertensão é o doxazosin, com evidência I-b por essa diretriz.

No fluxograma terapêutico estabelecido pelo Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente-2020 os betabloqueadores com ação vasodilatadora são citados como quinta opção farmacológica para determinados subgrupos de pacientes hipertensos, tais como os indivíduos com insuficiência cardíaca, recebendo da diretriz europeia nível de evidência I-A para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFer) ou IIA-b para a insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICEfep), em associação com Inibidores da ECA, BRAs e ou diuréticos. Estão indicados por essa diretriz, além da insuficiência cardíaca, nas situações especiais com angina, no pós infarto do miocárdio, fibrilação atrial ou em mulheres jovens com ou sem planejamento para engravidar.

Determinados agentes farmacológicos atuam a nível do sistema nervoso central o qual desempenha um importante papel na regulação da circulação periférica. Permanece não consensual o papel dos agonistas alfa adrenérgicos de ação central em relação a segurança e eficácia. Os principais representantes desta classe de medicamentos são a clonidina, metildopa e o guanabenz, e os inibidores dos receptores imidazolinícos, representados pela moxonidina e rilmenidina. Os bloqueadores dos receptores alfa-1 pós-juncionais são a doxazosina, prazosina e a teratozina.

Em se tratando dos agentes bloqueadores dos receptores alfa-1, o doxazosina é o principal representante desta classe de medicamentos tendo como principal indicação de uso situações que cursam com hipertrofia prostática benigna.

Os agonistas alfa adrenérgicos de ação central recebem indicação para serem a sexta opção terapêutica anti-hipertensiva, por ausência de estudos randomizados e metanálises. Desta forma ganham níveis de evidência IIb-C pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial.

O doxazosin, medicamento de ação central, é o principal

representante da classe dos bloqueadores dos receptores alfa-1, tendo como principal indicação de uso, situações que cursam com hipertrofia prostática benigna.

Neste contexto supõe-se que estes agentes agem em receptores localizados no tronco cerebral, responsável por esse mecanismo de regulação. Clonidina e metildopa são representantes da classe de medicamentos de ação central mais utilizados na terapia anti-hipertensiva e que possuem ação a nível desses receptores.

A clonidina, pertencente a classe dos agonistas alfa-1 adrenérgicos não foi citada pela Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial como opção terapêutica no tratamento da HAR. Ao contrário do que menciona esta diretriz, o Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente incluiu a clonidina como quinta alternativa, adicional a terapia farmacológica da HAR após os resultados do estudo ReHot. Esta diretriz não menciona a metildopa que é agente da mesma classe, como alternativa para o tratamento farmacológico, assim como o fizeram os principais diretrizes mundiais.

Em 1971 Smith et al. formularam a hipótese de ação central da clonidina como anti-hipertensivo após provocar estimulação dos receptores adrenérgicos alfa-2 pré-sinápticos, reduzindo o estímulo simpático do sistema nervoso central, levando à diminuição da resistência vascular periférica, resistência vascular renal, frequência cardíaca e pressão arterial. É descrita como medicação eficaz na hipertensão moderada a severa.⁸

Ao contrário de outros anti-hipertensivos, geralmente é indicada para uso em doses baixas, média de 0,2 a 2,4 mg ao dia. A dose inicial de tratamento poderá ser entre 0,1 a 0,2 mg/dia e ir titulando semanalmente no mesmo intervalo. Os efeitos hemodinâmicos incluem redução da frequência cardíaca e do débito cardíaco. O efeito anti-hipertensivo se inicia 30 minutos após administração oral com ação máxima entre 2h a 4h e é metabolizada pelo fígado e eliminada entre 12 a 16 horas e excretada pela urina.

Este medicamento vem sendo utilizado com maior frequência para o tratamento de HAR, ou associada em situações específicas de hipertensão arterial devido a efeitos adversos comuns a essa classe de fármacos, mais especificamente sonolência, sedação, boca seca, *flushes* de menopausa, diarreia associada à neuropatia diabética.

Em relação a toxicidade, deve-se ficar atento a síndrome de retirada da medicação, situação que ocorre quando a clonidina é suspensa subitamente, podendo surgir náuseas, vômitos, cefaleia e dor abdominal. Foram descritos óbitos atribuídos a encefalopatia hipertensiva.⁹

Nos primeiros dias de uso da clonidina por ocasião da queda da pressão arterial ocorre retenção de sódio e ganho de peso. Este efeito pode ser prevenido quando combinada com diuréticos. Além de diuréticos, outras combinações poderão ser adicionadas a este fármaco sendo estas: vasodilatadores e/ou betabloqueadores. Combinações que também poderão ser utilizadas com a metildopa.

Considerando-se a eficácia do fármaco, vários estudos demonstraram eficácia tanto em monoterapia em relação ao placebo, quanto usada em combinação com outros agentes, de acordo com a Tabela 1.

Apesar de destes estudos demonstrarem eficácia do fármaco, este vem sendo utilizado como adicional para situações

Tabela 1. Clonidina e diurético versus outros agentes comparados com placebo.

Ano	Autor	Número de pacientes	Idade	Pressão inicial (diurético)	Pressão final	Droga	Dose média (mg)
1970	Amery et al."	41	36—59	207/127-Sup	141/90	Clon	1,23
					137/91	Chlor	50
					147/94	Aldo	1,750
					147/98	Chlor	50
1972	Mroczek et al."	41	33-70	163/107-Sit 161/106-Sta	143/92	Clon	0,66
					144/90	Chlor	88
					145/96	Aldo	1,003
					144/96	Chlor	88
1972	Putzeys and Hoobler"	12		173/106-Sup	143/91	Clon	0,6
					148/97	Aldo	1,500
						Chlor	50
1976	Pitkajarvi et al.'	42	45	169/113-Sup 165/118-Sta	147/99	Clon	0,39
					141/103	Hydro	25
					155/101	Pract	382
					143/104	Hydro	25
1977	Pitkajarvi et al.'	31	45	157/108-Sup 153/112-Sta	142/96	Clon	0,61
					136/100	Cyclo	2,5
					135/92	Pract	257
					131/95	Cyclo	2,5
1977	Zacest et al.'	49	24-62	172/110-Sup	135/92	Clon	0,60
				170/116-Sta	125/94	Cyclo	1,0
				175/110-Sup	138/90	Aldo	1,038
				175/116-Sta	125/92	Cyclo	1,0
				175/110-Sup	135/90	Oxp	483
				180/116-Sta	135/98	Cyclo	1,0
1978	Weber et al."	9	36-62	168/110-Sit	140/94	Clon	0,3
					145/96	Prop	120
						Chlor	100
1978	Kirkendall et al.'	30	21—70	161/111-Sit	128/87	Praz	8,7
				156/109-Sta	120/85	Poly	1,42
				163/110-Sup	126/87	Clon	0,4
				156/108-Sta	120/87	Chlor	40

" Estudo cruzado, ' Estudo paralelo. Inicialmente Duplo-cego-placebo. Sit: sentado, Sta: em pé, Sup: supino, Clon: clonidina, Aldo: metildopa, Prac: practolol, Oxp: oxprenolol, Prop: propranolol, Chlor: clortalidona, Praz: prazosina, Hydro: hidroclorotiazida, Cyclo: ciclotiazida, Poly: politiazida. Adaptado da referência 10.

de HAR quando não for possível ser utilizada a terapia tríplice padrão, possivelmente pelos eventos indesejáveis.

A metildopa é outro fármaco que atua em nível do sistema nervoso central, e passou a ser utilizado como anti-hipertensivo desde 1959. Seu mecanismo de ação se inicia quando é metabolizada em α -metilnorepinefrina, atuando como um agonista nos receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos no tronco cerebral e na inibição do fluxo neuronal adrenérgico. A atenuação da liberação de norepinefrina no tronco cerebral reduz a saída de sinais adrenérgicos vasoconstritores para o sistema nervoso simpático periférico, levando à redução da pressão arterial.⁹

É um agente que foi descoberto em 1955 em um experimento *in vitro* inibindo a descarboxilação e a ação de conversão de determinados aminoácidos dihydroxyphenylalanina (dopa) em dihydroxyphenylethylamina (dopamina). Esta reação é uma das etapas de síntese da norepinefrina, desta maneira inibe a formação dessa substância nas terminações nervosas ocasionando redução da pressão arterial.¹¹ Cinco anos mais tarde foram descobertos seus efeitos na redução da pressão arterial, e considerada como anti-hipertensivo eficaz nas décadas de 70 a 80, para subgrupos de idosos, doença renal e gravidez.¹²

Recomenda-se como dose inicial de metildopa 250 mg (um comprimido) três vezes ao dia em pacientes com função renal normal. Pode ser administrada em doses duas vezes ao dia, nos indivíduos muito sensíveis ou naqueles com ureia sanguínea elevada ou que excretam a droga mais lentamente. A dose não deve ser aumentada mais do que uma vez em intervalos de dois ou três dias, pois há um discreto efeito acumulativo.

Na prática de consultório, pode-se fazer o incremento de um comprimido por dia a cada verificação da pressão arterial, até que seja observada a redução desejada dos valores. A dose média é de 1 a 2 gramas por dia. Muitos pacientes considerados para tratamento com metildopa podem já estar em uso de diuréticos tiazídicos e estes podem ser continuados, pois permitirão o uso de uma dose menor.

Os pacientes que respondem a pequenas doses de metildopa nem sempre precisam de um diurético tiazídico como rotina. Aqueles que precisam de mais de 1,5 gramas por dia devem receber 25 ou 50 mg de hidroclorotiazida ou equivalente. A pressão arterial começa a cair quatro a seis horas após uma dose de metildopa. Devido a este atraso no início de sua ação, a metildopa não é adequada para o tratamento de emergências hipertensivas agudas.

É um fármaco que está associado com eventos adversos, incluindo efeitos depressores do SNC (sonolência, fadiga, letargia, depressão), diminuição da libido, boca seca, hepatite, miocardite e anemia hemolítica.^{19,13}

A metildopa está indicada como droga de escolha no tratamento da hipertensão gestacional com nível de evidência I-b pela Diretriz Europeia de Hipertensão Arterial e I-a pela 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial sem atingir níveis de indicação para o tratamento da HAR nas principais diretrizes de hipertensão arterial assim como no Posicionamento Brasileiro de Hipertensão Resistente 2020.^{2,7}

Diante destas evidências a clonidina parece ocupar, no cenário do tratamento farmacológico anti-hipertensivo, a alternativa substitutiva ao quarto fármaco (espironolactona), ou após os betabloqueadores ou vasodilatadores (hidralazina ou minoxidil), ficando como sexta ou sétima opção

terapêutica, sequencialmente após a publicação do estudo ReHOT (*Randomized Study (Resistant Hypertension Optimal Treatment)*) no qual randomizou pacientes hipertensos resistentes para uso de clonidina 25mg/dia, enalapril 40mg ou amlodipina 10mg/dia.^{2,7}

CONCLUSÃO

A clonidina parece ficar como sexto fármaco adicional ao tratamento da HAR, não devendo ser substituída por alfa metildopa devido ausência de evidências para uso da metildopa no tratamento da HAR, podendo ser substituída por betabloqueadores seletivos se não estiverem sendo utilizados ou ser combinada com diuréticos e ou vasodilatadores para atingir o adequado controle da hipertensão arterial. A denervação renal ainda permanece sem evidências fortes para ser incorporada na prática médica ou adicionada como opção terapêutica no lugar desses fármacos em uso.

REFERÊNCIAS

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association professional education committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117(25):e510–e526.
2. Yugar-Toledo JC, Moreno Júnior H, Gus M, Rosito GBA, Scala LCN, Muxfeldt ES, et al. Posicionamento Brasileiro sobre Hipertensão Arterial Resistente – 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(3):576-96.
3. Williams B, MacDonald TM, Morant SV, et al. British Hypertension Society programme of Prevention And Treatment of . . . Hypertension With Algorithm based Therapy (PATHWAY) Study Group. Endocrine and haemodynamic changes in resistant hypertension, and blood pressure responses to spironolactone or amiloride: the PATHWAY-2 mechanisms substudies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:464–475.
4. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, et al. Resistant Hypertension Optimal Treatment Trial (ReHOT) Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018; 71(4) :681-90.
5. Feitosa, G. e Feitosa, G. Tratamento da hipertensão resistente: um estudo randomizado de clonidina versus espironolactona. *Estudo ReHOT*. *Rev. Saúde HSI*. 2018; 2 JUN (1): 37-39.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:2284-309.
7. Malachias MVB, Gomes MAM, Nobre F et al. VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2016. 107(3 Suppl 3): 7-13.
8. Smith CJ, Ley AN, D’Obrenan P, Mitra SK. The structure and coding specificity of a lysine transfer ribonucleic acid from the haploid yeast *Saccharomyces cerevisiae* alpha S288C. *J Biol Chem* . 1971: 246(24):7817-9
9. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman’s: The pharmacological basis of therapeutics. 11th Edition. New York: McGraw-Hill, 2006.
10. Garrett BN, Kaplan NM. Clonidine in the treatment of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1980;2 Suppl 1:S61-71. doi: 10.1097/00005344-198000021-00007.
11. Sourkes, T. L.: Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine. *Arch. Biochem*. 51: 444, 1954.
12. Sjoerdsma A. Methyl dopa. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1982;13:45-49
13. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of central acting antihypertensive drugs. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1996;27(13):S49-S54