

Perfil epidemiológico dos recém-nascidos com Apgar baixo no quinto minuto

Epidemiological profile of newborns with a low fifth minute Apgar

Marco Borges **PAVANELI**¹*, Juliana Baratella Andre **ROVEDA**¹*, Sabrina Tristão **LONGO**²*,
Helena Andrade de Freitas **LEDERER**³*,

RESUMO

Introdução: O escore de Apgar avalia rapidamente o estado clínico de neonatos. A asfixia perinatal é uma das causas do baixo índice de Apgar e contribui significativamente com a morbimortalidade.

Objetivo: Avaliar a prevalência do Apgar baixo no quinto minuto de vida e determinar o perfil epidemiológico desses pacientes.

Método: É estudo retrospectivo transversal epidemiológico. Foram coletados os dados dos recém-nascidos vivos com Apgar 5' <7 de 2 anos. Excluiu-se pacientes com anomalias congênicas e 118 pacientes foram analisados.

Resultados: A prevalência do Apgar 5' <7 foi de 21,47/1000. Sexo masculino, nascimento a termo e por cesárea, apresentação cefálica, bolsa rota no ato, gestações simples, mães entre 20 e 34 anos com hipotireoidismo e diabetes, em uso de medicação, e mais de 6 consultas de pré-natal foram a maioria dentre os fatores analisados. Do total, 33,9% eram pré-termo; 30,5% tinham baixo peso; 24% apresentaram líquido amniótico meconial; 16% distócia; e 13% circular de cordão.

Conclusão: A prevalência do Apgar 5' <7 foi de 21,47/1000. O perfil epidemiológico dentre os fatores analisados foi sexo masculino, nascimento a termo e por cesárea, apresentação cefálica, bolsa rota no ato, gestações simples, mães entre 20-34 anos com hipotireoidismo e diabetes, em uso de medicação, e mais de 6 consultas de pré-natal.

PALAVRAS-CHAVE: Índice de Apgar. Recém-nascido. Asfixia neonatal.

ABSTRACT

Introduction: The Apgar score quickly assesses the clinical status of neonates. Perinatal asphyxia is one of the causes of low Apgar scores and contributes significantly to neonatal morbidity and mortality.

Objective: To evaluate the prevalence of low Apgar in the fifth minute of life and to determine the epidemiological profile of these patients.

Method: It is a retrospective cross-sectional epidemiological study. Data were collected from live newborns with Apgar5' <7 over 2 years. Patients with congenital anomalies were excluded, and 118 patients were analyzed.

Results: The prevalence of Apgar 5' <7 was 21.47/1000. Male, full-term and cesarean delivery, cephalic presentation, water breaking during labor, singlet pregnancies, mothers between 20 and 34 years old with hypothyroidism and diabetes, using medication, and more than 6 prenatal consultations were the majority among the analyzed factors; 33.9% were preterm; 30.5% underweight; 24% had meconium-stained amniotic fluid; 16% dystocia and 13% nuchal cord.

Conclusion: The prevalence of Apgar 5' <7 was 21.47/1000. The epidemiological profile among the analyzed factors was male gender, full-term birth and by cesarean section, cephalic presentation, ruptured water at the moment, simple pregnancies, mothers between 20-34 years old with hypothyroidism and diabetes, using medication, and more than 6 consultations of prenatal care.

KEYWORDS: Apgar score. Newborn. Asphyxia neonatorum.

INTRODUÇÃO

O índice de Apgar descreve a condição do recém-nascido após o parto incluindo 5 variáveis: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor. Cada uma recebe pontuação de 0 a 2 e é avaliada no primeiro e no quinto minuto desde o nascimento.¹

Valores baixos de Apgar no quinto minuto de vida são preditores de mortalidade neonatal e infantil durante o primeiro ano de vida. A asfixia perinatal é uma das causas do baixo índice de Apgar e é descrita como a interrupção do fluxo sanguíneo ou das trocas gasosas do feto no período perinatal.² Ela pode ser definida ao menos por uma das seguintes características: Apgar do 10º minuto ≤ 5 , necessidade de reanimação >10 min ou acidose metabólica ($\text{pH} \leq 7,0$ ou $\text{BE} \leq -12$ mMol/L na artéria umbilical ou dentro de 1 h de vida)³. De acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia e a Academia Americana de Pediatria⁴, recém-nascido é considerado asfiziado se pH arterial do cordão umbilical <7 ; Apgar de 0–3 por mais de 5 min; se manifestações neurológicas neonatais (convulsões, coma ou hipotonia); e se disfunção de órgãos multissistêmicos (sistema cardiovascular, gastrointestinal, hematológico, pulmonar ou renal). Buonocore et al. (2002), definem asfixia perinatal pela presença de 2 dos seguintes parâmetros: pH da veia umbilical $<7,20$, valor de Apgar no quinto minuto de vida menor ou igual a 6, e necessidade de fração de oxigênio inspirada³ 0,40 para manter saturação de oxigênio 86% ao nascimento.⁵

Por contribuir significativamente com a morbidade e mortalidade neonatal, a asfixia perinatal tornou-se um dos principais enfoques de estudo do ponto de vista da neonatologia. Globalmente, 2-10 por 1.000 recém-nascidos a termo enfrentaram asfixia perinatal.⁶ O relatório da Organização Mundial da Saúde indicou que 4 milhões de mortes neonatais ocorrem anualmente devido à asfixia ao nascer e a asfixia perinatal é a terceira principal causa de morte de crianças menores de 5 anos, precedida apenas pelo parto prematuro e pneumonia.^{7,8}

Uma das principais consequências da asfixia perinatal é a encefalopatia hipóxico-ischêmica, que ocorre em 1-3 casos a cada 1.000 recém-nascidos a termo.⁹ Os fatores de risco da asfixia ao nascimento podem ser divididos em anteparto, intraparto e fetal.¹⁰ De acordo com o estudo de Locatelli et al (2020), há uma série de condições que são associadas à presença de asfixia perinatal e sua consequência extrema, a encefalopatia hipóxico-ischêmica.³ No entanto, é problemático identificar a sequência de eventos que leva à asfixia perinatal durante o pré-natal e durante o parto. Na maioria dos países em desenvolvimento, segundo estudo de Alemu et al (2019), há poucos dados disponíveis sobre os fatores de risco associados à asfixia perinatal. Há falta de evidências mostrando que fatores maternos e neonatais desempenham papel importante na ocorrência de asfixia ao nascimento.¹¹

O conhecimento dos fatores de risco e de novos métodos de monitoramento adjuvante podem melhorar

a consciência do status fetal e, conseqüentemente, a previsão de asfixia.³ Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência do escore Apgar baixo no quinto minuto de vida e determinar o perfil epidemiológico desses recém-nascidos no Serviço de Neonatologia do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil, a fim de procurar fatores associados.

MÉTODOS

Trata-se de estudo retrospectivo transversal epidemiológico. Foram coletados os dados dos prontuários dos recém-nascidos vivos do período de janeiro 2019 a janeiro de 2021, tanto na sala de parto quanto na UTI neonatal. Foram incluídos todos os recém-nascidos vivos com escore Apgar <7 no quinto minuto. Foram excluídos os com anomalias congênitas. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná – CEP/FEMPAR.

Análise estatística

As variáveis contínuas de distribuição simétrica foram apresentadas como média e desvio-padrão; já as variáveis contínuas de distribuição assimétrica foram apresentadas como mediana e intervalo interquartil (25-75%). As variáveis categóricas foram descritas em frequência e percentual (%).

RESULTADOS

Ao todo 118 pacientes foram incluídos. As características epidemiológicas dos pacientes foram organizadas na Tabela 1. A prevalência com Apgar abaixo de 7 no quinto minuto de vida foi de 21,47/1000 quando comparado ao número total de nascidos vivos no mesmo hospital. A mediana do Apgar ao primeiro minuto de nascimento foi de 2, e a do quinto de 5.

Dentre esta amostra, percebeu-se a maioria sendo do sexo masculino (62,7%). A média da idade gestacional foi de 36,31 semanas. Quarenta (33,9%) eram recém-nascidos pré-termo (idade gestacional abaixo de 37 semanas) e 78 (66,1%) a termo. O peso do nascimento teve como mediana 3165 g; em 36 casos (30,5%) ele era menor ou igual 2500 g (baixo peso) e em 82 (69,5%), maior que 2500 g.

TABELA 1 - Características epidemiológicas

Características	Grupo estudo (n=118)
Sexo (M/F)	74/44
Idade Gestacional ¹	36,31±4,40
Apgar 1º minuto ²	2,0 (1,0-2,0)
Apgar 5º minuto ²	5,0 (4,0-6,0)
Peso (g) ²	3,165 (2,345-3,600)

M=masculino; F=feminino; ¹=valores expressos em média e desvio-padrão; ²=valores expressos em mediana e intervalo interquartil (25-75%).

Quanto aos fatores perinatais e fetais (Tabela 2), 88% da amostra eram recém-nascidos de gestações simples. Notou-se também que 24% apresentaram líquido amniótico meconial ao nascimento; 86% tinha quantidade de líquido amniótico normal, 8%

polidramnia, 4% oligodramnia e 2% anidramnia. Em 6% houve restrição de crescimento intrauterino.

TABELA 2 - Fatores perinatais e fetais

Características	Grupo estudo (n=118)
Gemelaridade ³	
Não	104 (88,0%)
Sim	14 (12,0%)
Característica do líquido amniótico ³	
Normal	90 (76,0%)
Alterado (meconial)	28 (24,0%)
Quantidade de líquido amniótico ³	
Normal	101 (86,0%)
Anidrâmio	3 (2,0%)
Oligodrâmio	5 (4,0%)
Polidrâmio	9 (8,0%)
Crescimento intrauterino restrito ³	
Não	110 (94,0%)
Sim	8 (6,0%)
Tipo de parto ³	
Normal	33 (28,0%)
Cesárea	78 (66,0%)
Fórceps	7 (6,0%)
Apresentação ³	
Cefálica	105 (89,0%)
Pélvica	7 (6,0%)
Outro	6 (5,0%)
Distócia ³	
Não	98 (84,0%)
Sim	20 (16,0%)
Anomalias cordão ³	
Não	101 (85,0%)
Circular	15 (13,0%)
Nó verdadeiro	1 (1,0%)
Prolapso	1 (1,0%)
Tempo de bolsa rota ³	
No ato	79 (67,0%)
<18hr	31 (26,0%)
>18hr	8 (7,0%)

³=Valores descritos em frequência e percentual

Quanto à via de parto, 66% nasceram por cesárea. Quanto à apresentação, 89% foi cefálica; 16% tinham algum tipo de distócia; 85% não tinham anomalias de cordão; e 13% circular de cordão. O tempo de bolsa rota foi maior que 18 h em 7% dos casos e menor que 18 h em 26%. Na maioria dos casos (67%) a ruptura da bolsa foi no ato.

Na Tabela 3 constam os fatores maternos e antenatais. Em 35% a idade materna era de até 19 anos, e a maioria (65%) entre 20-34 anos; em 20% era maior que 35 anos; e 76% realizou 6 ou mais consultas de pré-natal.

No que se refere a doenças maternas, 58% apresentou alguma comorbidade durante a gestação; 7% anemia; 9% hipertensão arterial crônica; 8% hipertensão gestacional; 8% pré-eclâmpsia; 5% hemorragia periparto; 27% diabetes (sendo 14% diabetes gestacional controlada por dieta); 5% diabetes gestacional controlada com uso de insulina; 3% diabetes melito tipo 2 controlada com dieta; e 5% diabetes melito tipo 2 controlada com uso de insulina. Um quarto (25%) das gestantes tinham hipotireoidismo e apenas 1% apresentou corioamnionite.

No que se refere à pesquisa de Streptococcus beta hemolítico do grupo B em gestantes, em 53% não foi realizada a coleta, em 40% ela era negativa e em 7%, positiva.

Apenas 3% das gestantes afirmaram que usaram álcool na gestação e 9% usou algum tipo de droga ilícita. A maioria (69%) relatou uso de alguma medicação durante o período gestacional.

TABELA 3 - Fatores maternos e antenatais

Características	Grupo estudo (n=118)
Idade materna ³	
Até 19 anos	18 (15,0%)
20-34 anos	76 (65,0%)
>35 anos	24 (20,0%)
Consultas de pré-natal ³	
< 6	28 (24,0%)
≥6	90 (76,0%)
Comorbidades ³	
Não	49 (42,0%)
Sim	69 (58,0%)
Anemia ³	
Não	110 (93,0%)
Sim	8 (7,0%)
Hipertensão crônica ³	
Não	107 (91,0%)
Sim	11 (9,0%)
Diabete ³	
Não	86 (73,0%)
DMG-D	16 (14,0%)
DMG - ID	7 (5,0%)
DM2 - D	3 (3,0%)
DM2 - ID	6 (5,0%)
Hipotireoidismo ³	
Não	88 (75,0%)
Sim	30 (25,0%)
Hipertensão gestacional ³	
Não	108 (92,0%)
Sim	10 (8,0%)
Pré-eclâmpsia	
Não	108 (92,0%)
Sim	10 (8,0%)
Hemorragia peri parto	
Não	113 (95,0%)
Sim	5 (5,0%)
Corioamnionite ³	
Não	117 (99,0%)
Sim	1 (1,0%)
GBS ³	
Negativo	47 (40,0%)
Positivo	8 (7,0%)
Sem coleta	63 (53,0%)
Álcool na gestação	
Não	114 (97,0%)
Sim	4 (3,0%)
Drogas na gestação	
Não	107 (1,0%)
Sim	11 (9,0%)
Uso de medicação	
Não	37 (31,0%)
Sim	81 (69,0%)

³=Valores descritos em frequência e percentual; DM=diabete melito; DMG=diabete melito gestacional; ID=insulina dependente; GBS=Streptococcus beta hemolítico do grupo B

DISCUSSÃO

A prevalência dos pacientes com Apgar abaixo de 7e no quinto minuto de vida que foram internados na UTI neonatal foi de 21,47/1000, quando comparado ao número total de nascidos vivos no mesmo hospital. Este dado concorda com estudo de Fernandes et al, 2020, realizado no Hospital Materno Infantil de Brasília, onde 108 pacientes apresentaram escore de Apgar <6 no quinto minuto, demonstrando prevalência de 2%.¹²

A maioria dos pacientes foi do sexo masculino (62,7%). Esse fator foi associado ao aumento do risco de sofrimento fetal em estudo de Bekedam et al, 2002 e asfixia fetal em estudo de Heinonen e Saarikoski (2001) e Sutton et al (2001).^{13,14}

Em estudo de Santos et al (2019), a idade gestacional <37 semanas teve repercussão negativa sobre o valor do Apgar, aumentando a chance de o recém-nascido receber valor <7.¹⁵ A média da idade gestacional foi de 36,31 semanas e 40 (33,9%) eram recém-nascidos pré-

termo (idade gestacional abaixo de 37 semanas) e 78 (66,1%) a termo.

A prevalência de restrição de crescimento intrauterino na amostra (6%) se mostrou menor do que as encontradas na literatura. O estudo de Santos et al (2004), obteve prevalência de 15,7%, e o de Figueiredo et al (2014), 16,2%.^{16,21}

O peso ao nascer foi considerado fator significativo para asfixia perinatal.¹¹ No presente estudo, 36 pacientes (30,5%) apresentaram peso menor ou igual 2500 g (baixo peso) e 82 (69,5%) maior que 2500 g.

Quanto à via de parto, 66% nasceram de parto cesáreo. Na maioria dos casos (67%) a ruptura da bolsa foi no ato. Embora possa haver relação entre a cesárea e a ocorrência de asfixia perinatal, Cunha et al (2004) relataram que essa associação é enviesada, uma vez que grande parte das operações cesarianas já têm como indicações o comprometimento fetal ou parto prematuro, eventualmente iatrogênico, na presença de sofrimento fetal crônico que obriga à antecipação do parto, ou seja, a asfixia é prévia à cesariana e por ela tratada, e não determinada.¹⁷

Em 35% as mães dos tinham até 19 anos ou mais e 35 anos. De acordo com Alemu et al (2019), diversos estudos mostraram que a idade materna menor que 20 anos, analfabetismo materno, gravidez múltipla e idade gestacional foram determinantes da asfixia perinatal, e associada à anemia materna durante a gravidez, hipertensão induzida pela gravidez, hemorragia pré-natal, baixo número de consultas de pré-natal e falta de exame ultrassonográfico.¹¹ Neste estudo, 58% das mães apresentou alguma comorbidade durante a gestação.

Os escores de Apgar podem variar com a idade gestacional, peso ao nascer, medicamentos maternos, uso de drogas ou anestesia e anomalias congênitas.¹⁸ A grande maioria (69%) das mães usou alguma medicação durante o período gestacional.

A literatura mostra também que fatores neonatais e relacionados ao parto, como apresentação pélvica, modo de parto, líquido amniótico meconial, ruptura prolongada da membrana, trabalho de parto prolongado, Apgar <7, peso ao nascer e prematuridade do recém-nascido foram considerados fatores significativos para asfixia perinatal.¹¹

Quanto à característica do líquido amniótico, 24% apresentou líquido amniótico meconial ao nascimento, o que é consistente com o relatado por Liran et al. (2016) e Sori et al. (2016), que concluíram que a presença de líquido amniótico meconial prediz adequadamente escores de Apgar <7 no quinto minuto.^{19,20}

De acordo com o American College of Gynecology and Obstetrics e American Academy of Pediatrics, o Apgar não é suficientemente capaz de prever complicações futuras no neonato.⁴ Por outro lado, estudos indicam que os escores de Apgar em 5 minutos têm maior utilidade preditiva de mortalidade e morbidade neonatal. Portanto, é importante a antecipação de baixos escores de Apgar no quinto minuto de vida, o que só pode ser alcançado conhecendo seus fatores preditivos. Isso permitirá que o profissional de saúde adote atitudes rigorosamente expectantes em relação às gestações em que tais fatores preditivos sejam identificados.

Dentre as principais limitações do estudo, destaca-se o delineamento com viés de informação por se tratar de estudo retrospectivo em que foi realizada revisão de prontuários, perdendo-se dados que poderiam ser relevantes por não terem sido registrados. É necessário estipular melhor método de coleta dos dados maternos e periparto, de modo que informações necessárias sejam sempre registradas, a fim de que possam ser realizados mais estudos, incluindo caso-controle, para que melhorias sejam feitas no que se refere ao manejo materno e neonatal dos nossos pacientes, prevenindo situações de risco como a hipóxia neonatal.

CONCLUSÃO

A prevalência do Apgar 5' <7 foi de 21,47/1000. O perfil epidemiológico dentre os fatores analisados foi sexo masculino, nascimento a termo e por cesárea, apresentação cefálica, bolsa rota no ato, gestações simples, mães entre 20-34 anos com hipotireoidismo e diabetes, em uso de medicação, e mais de 6 consultas de pré-natal.

Trabalho realizado no

¹Serviço de Neonatologia, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;

²Serviço de Pediatria, Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;

³Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Correspondência:

Helena Andrade de Freitas Lederer

Email: helenalederer@yahoo.com.br

Financiamento: Nenhum

Conflito de interesse: Nenhum

Contribuição dos autores

Conceituação: Marco Borges Pavaneli

Investigação: Juliana Baratella Andre Roveda

Metodologia: Sabrina Tristão Longo

Redação (esboço original): Marco Borges Pavaneli

Redação (revisão e edição): Helena Andrade de Freitas Lederer

REFERÊNCIAS

1. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953;32:260-7
2. Ahearne CE, Boylan GB, Murray DM. Short and long term prognosis in perinatal asphyxia: An update. *World journal of clinical pediatrics*. 2016 Feb 2;5(1):67.
3. Locatelli A, Lambicchi L, Incerti M, Bonati F, Ferdico M, Malguzzi S, Torcasio F, Calzi P, Varisco T, Paterlini G. Is perinatal asphyxia predictable?. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020 Dec;20(1):1-8.
4. Kriebs JM. Guidelines for perinatal care: by the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists.
5. Buonocore, G., Perrone, S., Longini, M., Vezzosi, P., Marzocchi, B., Paffetti, P. and Bracci, R., 2002. Oxidative stress in preterm neonates at birth and on the seventh day of life. *Pediatric Research*, 52(1), pp.46-49.
6. Workneh Y, Semachew A, Ayalew E, Animaw W, Tirfie M, Birhanu M. Prevalence of perinatal asphyxia in East and Central Africa: systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2020 Apr 1;6(4):e03793.
7. World Health Organization. (2015) . World Health Statistics 2015. World Health Organization.
8. World Health Organization. (2015) . Global Health Observatory Data Repository 2015. World Health Organization.
9. Magalhães M, Rodrigues FP, Chopard MR, Melo VC, Melhado A, Oliveira I, Gallacci CB, Pachi PR, Lima Neto TB. Neuroprotective body hypothermia among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy: three-year experience in a tertiary university hospital. A retrospective observational study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2014 Oct 28; 133:314-9.
10. Aslam HM, Saleem S, Afzal R, Iqbal U, Saleem SM, Shaikh MW, Shahid N. Risk factors of birth asphyxia. *Italian journal of pediatrics*.

2014 Dec;40(1):1-9.

- 11.** Alemu A, Melaku G, Abera GB, Damte A. Prevalence and associated factors of perinatal asphyxia among newborns in Dilla University referral hospital, Southern Ethiopia–2017. *Pediatric health, medicine and therapeutics*. 2019;10:69.
- 12.** Fernandes VL, Moura MDR, Moreira ACG, Oliveira TM. Fatores de risco para asfixia perinatal em recém-nascidos atendidos em uma maternidade pública terciária. *Resid Pediatr*. 2020;10(2):1-6 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-56
- 13.** Bekedam DJ, Engelsbel S, Mol BW, Buitendijk SE, van der Pal-de KM. Male predominance in fetal distress during labor. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002 Dec 1;187(6):1605-7.
- 14.** Heinonen S, Saarikoski S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery: a population based analysis. *Journal of clinical epidemiology*. 2001 Apr 1;54(4):407-10.
- 15.** Santos NC, Vogt SE, Duarte ED, Pimenta AM, Madeira LM, Abreu MN. Fatores associados ao baixo Apgar em recém-nascidos em centro de parto. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2019 Dec 13;72:297-304.
- 16.** Santos AM, Thomaz AC, Rocha JE. Crescimento intra-uterino restrito diagnosticado pelo índice ponderal de Rohrer e sua associação com morbidade e mortalidade neonatal precoce. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2005;27:303-9.
- 17.** Cunha AD, Fernandes DD, Melo PF, Guedes MH. Fatores associados à asfixia perinatal. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2004;26:799-805.
- 18.** Simon LV, Hashmi MF, Bragg BN. APGAR Score. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2021. PMID: 29262097.
- 19.** Hirsch L, Krispin E, Aviram A, Wiznitzer A, Yogev Y, Ashwal E. Effect of meconium-stained amniotic fluid on perinatal complications in low-risk pregnancies at term. *American journal of perinatology*. 2016 Mar;33(04):378-84.
- 20.** Sori D, Belete A, Wolde M. Meconium stained amniotic fluid: factors affecting maternal and perinatal outcomes at Jimma University specialized teaching hospital, South West Ethiopia. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. 2016;6(394):2161-0932.
- 21.** Figuerêdo ED, Lamy Filho F, Lamy ZC, Silva AA. Maternal age and adverse perinatal outcomes in a birth cohort (BRISA) from a Northeastern Brazilian city. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria*. 2014 Nov 21;36:562-8.