

## Efeito da equoterapia no equilíbrio de idosos: uma revisão sistemática com metanálise

### Effect of hippotherapy on older balance: a systematic review with methanalysis

ARAÚJO TB, MARTINS WR, BLASCZYK JC, FENG YH, OLIVEIRA RJ, COPETTI F, SAFONS MP. Efeito da equoterapia no equilíbrio de idosos: uma revisão sistemática com metanálise. *R. bras. Ci.e Mov* 2018;26(3):178-184.

**RESUMO:** A prática regular de exercícios físicos de diferentes naturezas tem sido amplamente recomendada para a população idosa, em virtude dos inúmeros benefícios relacionados à capacidade funcional e cognitiva nesta etapa da vida, aumentando a longevidade com independência funcional. Os efeitos da equoterapia na melhora do equilíbrio postural estão sendo cada vez mais estudados nas diversas populações, contudo, os estudos sobre esses efeitos em idosos são recentes. Dada a importância de melhorar a prática baseada em evidências, surgiu o interesse em realizar uma síntese rigorosa de todas as consultas relacionadas com o efeito da equoterapia no equilíbrio de idosos. Esta revisão seguiu as recomendações do Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-análise (PRISMA) e registrado em um banco de dados internacional de revisões sistemáticas (PROSPERO). Foram selecionados artigos de bases de dados BIREME, SCIELO, MEDLINE CINAHAL, EBSCHOST e ISI, publicados em português e inglês. As palavras-chaves utilizadas foram: “equoterapia” OR “terapia assistida por animais” AND “equilíbrio postural” AND “idoso”, presentes no título ou nos resumos dos artigos. Os artigos foram avaliados com base em seu nível de evidência e conduta. Utilizou-se a escala PEDro, para avaliação metodológica dos artigos incluídos na revisão. Identificou-se 20 estudos; 4 preencheram os critérios de inclusão. Estudos sobre os efeitos de equoterapia em idosos apresentam uma homogeneidade ( $I^2 = 0\%$ ) e uma melhora significativa ( $p = 0,001$ ) equilíbrio. Embora os estudos apontem que a equoterapia seja benéfica para a melhora do equilíbrio postural, somente 4 estudos foram analisados, havendo necessidade de mais pesquisas que relacionem essas variáveis na população idosa.

**Palabras-chave:** Equoterapia; idosos; equilíbrio.

**ABSTRACT:** The regular practice of physical exercises of different natures has been widely recommended for the elderly population, due to the innumerable benefits related to functional and cognitive capacity in this stage of life, increasing the longevity with functional independence. The effects hippotherapy on the improvement of postural balance are being increasingly studied in different populations, however, studies on these effects in the elderly are recent. Given the importance of improving evidence-based practice, the interest in performing a rigorous synthesis of all queries related to the effect of hippotherapy on balance postural. This review followed the reporting items Preferred recommendations for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) And registered in an international database of systematic reviews (PROSPERO). Were selected articles from databases BIREME, SCIELO, MEDLINE CINAHAL, EBSCHOST e ISI, published Portuguese and English. The key words used were: hippotherapy, therapeutic riding, postural balance and elderly, present in the title or summary of articles. Were used the PEDro scale for methodological evaluation of the articles included in the review. It identified 20 studies; 4 met the inclusion criteria. Studies on the effects of hippotherapy in older adults homogeneity ( $I^2 = 0\%$ ) and a significant improvement ( $p = 0.001$ ) in the functional capacity of the elderly. Although the studies indicate that hippotherapy is beneficial for the improvement of postural balance, only 4 studies were analyzed, and there is a need for research that relates these variables to the elderly population.

**Palavras-chave:** Hippotherapy; Elderly; Balance.

Thaís Borges de Araújo<sup>1</sup>  
Juscelino C. Blasczyk<sup>1</sup>  
Yu Hua Feng<sup>1</sup>  
Ricardo Jacó Oliveira<sup>1</sup>  
Fernando Copetti<sup>2</sup>  
Marisete Peralta Safons<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Brasília

<sup>2</sup>Universidade de Santa Maria

Recebido: 24/05/2016

Aceito: 18/08/2017

Contato: Yu Hua Feng - fengbr2@gmail.com

## Introdução

Nos últimos anos houve um aumento rápido e contínuo da expectativa de vida no mundo. Atualmente existe uma diminuição do número de nascimentos, com isso, no futuro, a tendência é que para cuidar de 1 idoso inativo, sejam necessário 2 pessoas ativas<sup>1</sup>. Dentre as mudanças naturais relacionadas ao envelhecimento estão às queixas de tontura e desequilíbrio, que são preocupações crescentes da saúde pública, uma vez que, coloca os idosos em um risco significativamente maior de sofrer quedas<sup>2</sup>. Em países desenvolvidos, aproximadamente 30% das pessoas com mais de 65 anos de idade, que vivem na comunidade, caem a cada ano, sendo que, 20% das quedas geram necessidade de cuidados médicos<sup>3</sup>. No Brasil, a prevalência de quedas entre os idosos é de 34,8%. Dentre os que sofreram queda, 12,1% tem fratura como consequência<sup>4</sup>.

Estudos têm demonstrado que programas de exercícios supervisionados são uma alternativa não medicamentosa eficaz para o incremento do desempenho muscular e para a prevenção de quedas<sup>5</sup>. Nesse sentido, exercícios físicos com multi-componente, ou seja, que trabalham a força muscular, resistência muscular e o equilíbrio estático/dinâmico, são considerados atualmente uma estratégia eficaz no combate as quedas<sup>6</sup>. Além disso, recentemente surgiram estudos que avaliam a associação do treinamento cognitivo com o exercício físico, e as evidências iniciais revelam que, essa associação de intervenções cognitivo-motoras podem também reduzir fatores de risco da queda em pessoas mais velhas<sup>5</sup>.

A equoterapia é um método terapêutico que utiliza o cavalo como instrumento central para associar técnicas cognitivas e motoras no tratamento do controle postural/equilíbrio em crianças<sup>7,8</sup> e idosos<sup>9,10,11</sup>. As semelhanças entre o andar humano e o do cavalo é evidenciado no movimento realizado por ambos, que ocorrem em três planos, o anteroposterior, o médio lateral e o sagital<sup>12,13,14</sup>. Essa característica comum tem sido utilizada na reabilitação com o objetivo de melhorar padrões de movimento, marcha, força e equilíbrio. Por estimular consideravelmente os sistemas visual e vestibular, os efeitos da equoterapia sobre no equilíbrio humano tem sido amplamente estudado<sup>9,10,11,15</sup>.

Em 2011, foi publicado um ensaio clínico randomizado com 17 idosos, no qual foram demonstrados os efeitos positivos no equilíbrio, capacidade funcional e força muscular, após 8 semanas de intervenção com equoterapia<sup>10</sup>. Em 2014, foram publicados 4 estudos sobre o tema, a maioria deles, demonstrando a eficácia desse método para o incremento do equilíbrio, força muscular e capacidade funcional em idosos<sup>9,10,11,13,16</sup>. Apesar disso, não foi possível localizar nas bases de dados um estudo de revisão sistemática capaz de analisar e sintetizar a eficácia da equoterapia na melhora do equilíbrio de idosos.

Existem, portanto, indícios crescentes de que a equoterapia é benéfica para melhora do equilíbrio de idosos. Sendo assim, com o objetivo de ampliar a informação científica disponível sobre o tema, esta revisão sistemática com meta-análise analisa a eficácia dos ensaios clínicos randomizados que utilizaram essa prática para o incremento de variáveis de equilíbrio em idosos hígidos.

## Materiais e métodos

### *Protocolo e registro*

Esta revisão sistemática da literatura seguiu as orientações do Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-análise – PRISMA, disponível no site <http://www.prisma-statement.org>. O registro foi realizado por um banco de dados internacional de revisões sistemáticas prospectivamente registrados em saúde e assistência social - PROSPERO, sob o número de registro CRD42015023798

### *Seleção dos estudos para inclusão*

O presente estudo caracterizou-se como uma revisão sistemática nas bases de dados: BIREME, SCIELO, MEDLINE CINAHAL, EBSCHOST e ISI. As palavras-chaves utilizadas foram: equoterapia, equilíbrio postural e idoso, presentes no título ou nos resumos dos artigos. Para a combinação dos termos utilizou-se o operador booleano AND e OR. A estratégia de busca utilizada nas bases de dados é apresentada a seguir: “hippotherapy” OR “Equine-Assisted Therapy” AND “postural balance” AND “elderly”.

A busca nas bases de dados foi realizada de outubro de 2015 até março de 2016. Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois pesquisadores, sendo realizada de forma manual a remoção das duplicatas. Após esse processo, os artigos foram analisados de acordo com título e resumo, seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram: ser em língua inglesa ou portuguesa; apresentar

delineamentos experimentais. Esse tipo de estudo tem sido descrito como padrão ouro na avaliação de questões terapêuticas e preventivas em saúde, uma vez que, esse método reduz probabilidade de obter dados tendenciosos<sup>17</sup>. Foram excluídos os estudos não controlados.

#### *Avaliação da qualidade dos estudos*

Os estudos selecionados foram avaliados quanto à qualidade metodológica pela escala PEDro. A escala PEDro é composta pelos seguintes critérios: 1) especificação dos critérios de inclusão (item não pontuado); 2) alocação aleatória; 3) sigilo na alocação; 4) similaridade dos grupos na fase inicial ou basal; 5) mascaramento dos sujeitos; 6) mascaramento do terapeuta; 7) mascaramento do avaliador; 8) medida de pelo menos um desfecho primário em 85% dos sujeitos alocados; 9) análise da intenção de tratar; 10) comparação entre grupos de pelo menos um desfecho primário e 11) relato de medidas de variabilidade e estimativa dos parâmetros de pelo menos uma variável primária<sup>18</sup>. Sendo assim, a amplitude da escala varia de 1 a 10 pontos.

Essa escala baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colaboradores, no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht. A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos<sup>19</sup>.

#### *Análise estatística*

Para análise dos efeitos da equoterapia no equilíbrio de idosos, foram extraídas dos estudos todas as análises de medida direta e indireta da capacidade funcional: TUG, escala de equilíbrio de Berg, teste de sentar e levantar da cadeira em 30seg, teste de caminhada de 10 metros e teste de alcance funcional.

Os efeitos do tratamento específicos de estudo foram quantificados por *odds ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95% (IC). Para cálculo dos efeitos do tratamento combinado, o modelo de efeitos fixos (método de Mantel-Haenszel) e o modelo de efeitos aleatórios (método DerSimonian-Laird) foram utilizadas. A seleção de um modelo aleatório ou de efeitos fixos na metanálise é controversa. O modelo de efeitos aleatórios, para efeitos de agrupamento, foi preferido em casos de heterogeneidade do efeito do tratamento. A heterogeneidade estatística foi avaliada por meio de uma Mantel-Haenszel derivada Q estatística de Cochran. Q de Cochran foi usada para testar a hipótese nula de que, todos os efeitos do tratamento são equivalentes.

Se  $p$  era menor do que 0,10, a heterogeneidade foi estatisticamente considerada, sendo então, usado modelo de efeitos aleatórios. Heterogeneidade também foi quantificada utilizando a medida de  $I^2$ , que é independente do número de estudos na metanálise ( $I^2 < 25\%$ , nenhuma heterogeneidade;  $I^2 = 25-50\%$ , a heterogeneidade moderada;  $I^2 > 50\%$ , a heterogeneidade grande ou extrema). A inspeção visual do gráfico de funil foi utilizada, pois permite a avaliação de viés de publicação.

O padrão meta-regressão do tamanho do efeito, expressa como log OR, foi realizada contra co-variáveis de estudo referente ao equilíbrio, incluindo o tamanho do estudo, data de publicação e revisão crítica. Gerenciamento de dados, análise estatística e visualização gráfica foram realizados utilizando o programa *Review Manager 5.3* (<http://www.cochrane.org>).

#### **Resultados**

Foram selecionados 6 artigos cujos temas estavam relacionados aos descritores utilizados na pesquisa, porém, destes, foram utilizados 4 artigos publicados, conforme demonstrado na figura 1.

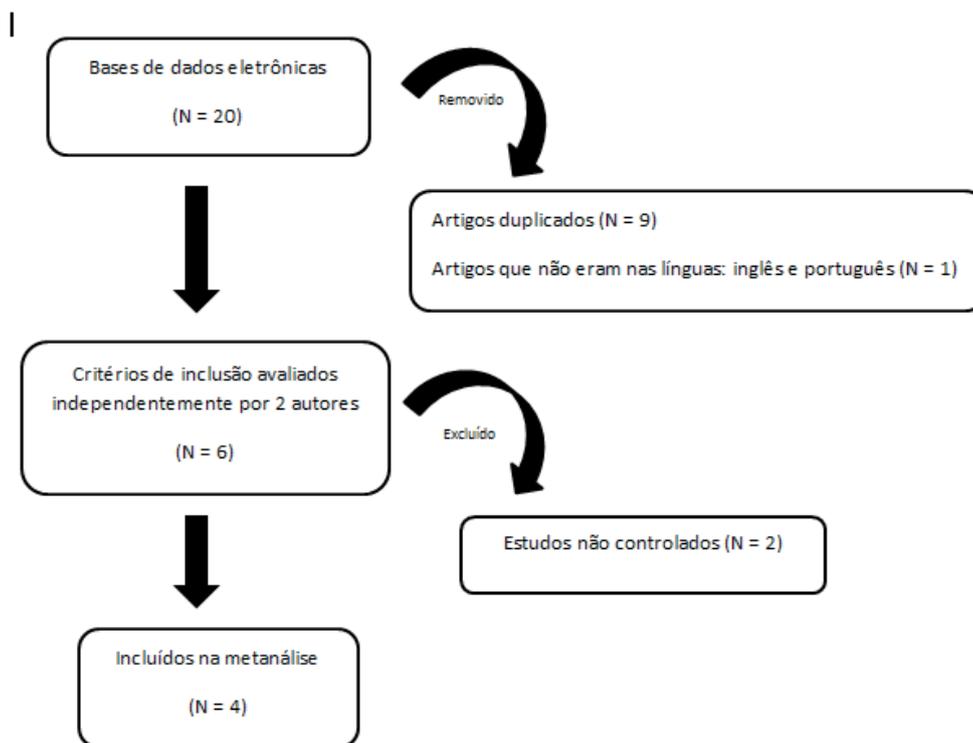


Figura 1. Fluxograma.

Os artigos incluídos nesta metanálise estão destacados, quanto às suas principais características, na tabela 1. A metanálise foi realizada sobre a amostra total dos estudos clínicos selecionados. Todos os estudos mostraram um efeito positivo após o tratamento com equoterapia, sendo encontrada associação estatisticamente significativa em todos os estudos. A figura 2 mostra que a estimativa de tamanho foi positiva, logo, houve uma eficácia estatisticamente significativa da equoterapia em idosos. Os estudos foram homogêneos ( $Q(4) = 1,63, p = 0,84; I^2 = 0\%$ ).

Tabela 1. Análise qualitativa dos estudos.

Autor/ano/ País	Objetivo	Amostra	Idade (anos)	Gênero	Grupos	Duração (semanas)	Frequência	Intervenção	Resultado medido	Conclusão dos autores
<u>Araújo <i>et al.</i>, 2011 (Brasil)</u>	Avaliar se a equoterapia alterações no equilíbrio dos idosos.	GE = 7 CG = 10	60 a 84	<u>Masculino</u> <u>feminino</u>	GE = equoterapia CG = <u>sem</u> <u>intervenção</u>	30	2 X/ semana	16 semanas	<u>COPx(cm)</u> <u>COPY(cm)</u> <u>Area(cm2)</u> <u>TUG (seg)</u>	Equoterapia foi insuficiente para determinar diferenças nas medidas estabilométricas. No entanto, houve melhora significativa nos resultados dos testes TUG COP
<u>Araújo <i>et al.</i>, 2013 (Brasil)</u>	Avaliar equoterapia sobre a capacidade funcional, força muscular e equilíbrio em idosos	GE = 12 CG = 16	60 a 84	<u>Masculino</u> <u>feminino</u>	GE = equoterapia CG = <u>sem</u> <u>intervenção</u>	30	2 X/ <u>semana</u>	16 semanas	<u>EEB</u> <u>TUG (seg)</u> 30CST	Equoterapia melhora força de membros inferiores e equilíbrio
<u>Kim <i>et al.</i>, 2013 (Korea)</u>	Avaliar os efeitos da equoterapia e uma bola no equilíbrio estático e dinâmico	GE = 15 CG = 15	78.4 (6.2) 78.5 (6.6)	<u>Masculino</u> <u>feminino</u>	GE = equoterapia CG = Bola	20	5x/ semana	<u>8 semanas</u>	<u>TUG (seg)</u> 10MWT (sec)	equoterapia e exercícios de bola podem melhorar a capacidade de equilíbrio e marcha de idosos
<u>Kim <i>et al.</i>, 2014 (Korea)</u>	Avaliar os efeitos da equoterapia no equilíbrio estático e marcha	GE = 15 CG = 15	70.3(3.4) 68.5(3.2)	<u>Masculino</u> <u>feminino</u>	GE = equoterapia CG = esteira	20	3x/ semana	12 semana	<u>Comprimento do passo (cm)</u> <u>Tempo do passo (sec)</u>	equoterapia pode melhorar o equilíbrio estático e marcha de idosos

GE = grupo experimental; CG = grupo controle; HRS = simulador de equoterapia; COPx = centro de pressão médio lateral; COPY centro de pressão anteroposterior; TUG = *timed up and go test*; EEB = escala de equilíbrio de Berg; 30CST = sentar e levantar da cadeira em 30 seg; 10MWT = teste de caminhada de 10 minutos

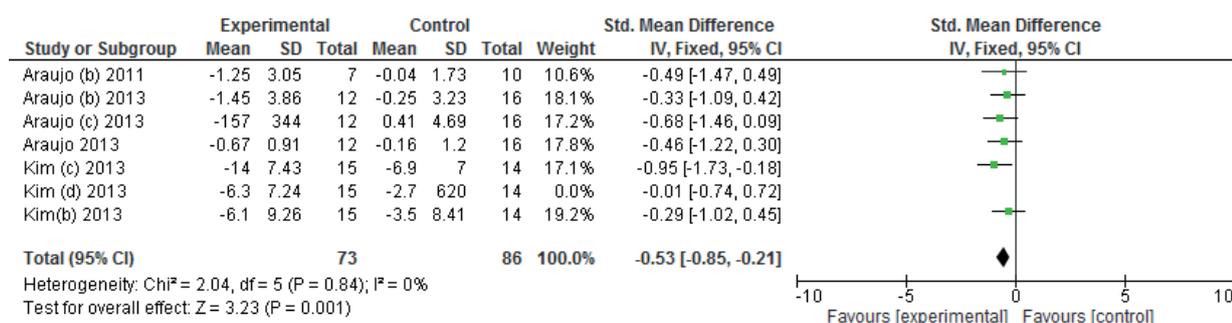
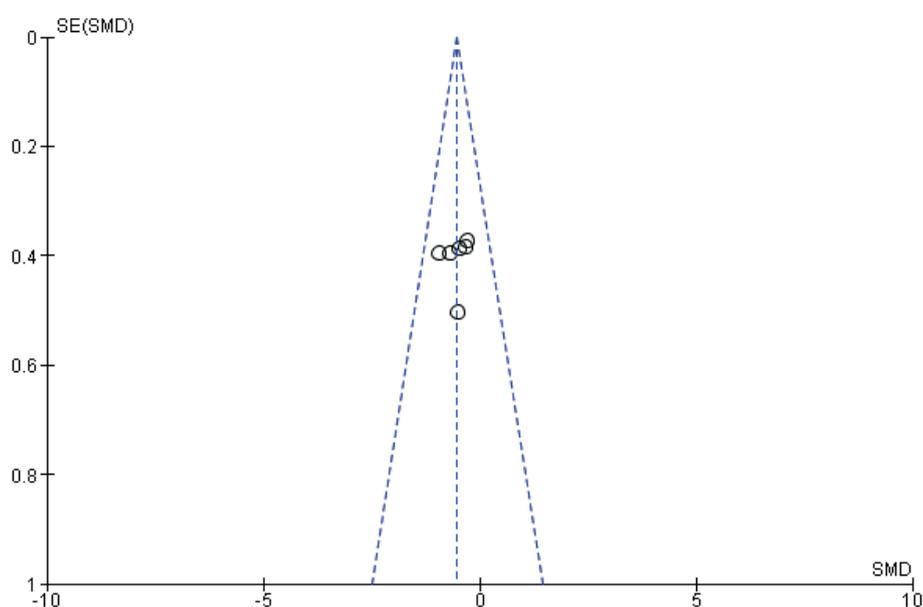


Figura 2. Análise estatística.

A Figura 3 mostra um gráfico de funil, para a inspeção visual do viés de publicação. O enredo apresenta uma ligeira assimetria, indicando um possível viés de publicação em favor da associação nula. No entanto, o teste de correlação de postos ajustada de Begg, indica nenhuma evidência de viés de publicação substancial ( $z = 3.23$ ,  $p = 0,001$ ).



## Discussão

A proposta desse estudo foi identificar as evidências da intervenção com equoterapia no equilíbrio de idosos. Os quatro artigos incluídos no presente estudo apresentam delineamento do tipo caso controle, sendo três ensaios clínicos controlados randomizados. Dentre os modelos experimentais, o ensaio clínico controlado randomizado é considerado o mais confiável para demonstrar evidência científica, devido ao rigor metodológico necessário.

Na seleção dos estudos, não houve restrição quanto ao ano de publicação. Entretanto, o estudo mais antigo abordando a temática em questão foi publicado em 2011. Os estudos diferem quanto à metodologia utilizada para avaliação do equilíbrio. Os testes funcionais utilizados para análise da capacidade funcional foram: TUG, escala de equilíbrio de Berg, teste de sentar e levantar da cadeira em 30seg, teste de caminhada de 10 metros e teste de alcance funcional. Esses testes têm sido utilizados devido à simplicidade, fácil aplicação e baixo custo.

Em relação à intervenção, não existe um consenso quanto ao número, frequência e duração das mesmas nas diferentes populações. Contudo, os estudos com idosos mostram-se mais homogêneos, sendo o padrão de intervenção com duração de 30 minutos, 2 vezes por semana, havendo melhoras na capacidade funcional descritas com 12 e 16 sessões. Não foram encontrados estudos com *follow up* para verificar a permanência dos efeitos da terapia.

A escala PEDro, utilizada para avaliar os estudos aqui tratados, foi desenvolvida com o objetivo de auxiliar a identificar rapidamente quais dos estudo clínicos randomizados, ou quase-randomizados, poderão ter validade interna

(critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1), que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico), foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não é usado para calcular a pontuação PEDro.

Contudo, essa escala não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. É importante salientar que, estudos que revelem efeitos significativos do tratamento, e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro, não fornecem necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil.

A escala não deve ser utilizada para comparar a qualidade de estudos clínicos, realizados em diferentes intervenções. Especialmente porque, em algumas intervenções, como é o caso da equoterapia, não é possível satisfazer todos os itens da escala. Nos itens 5, 6 e 7, por não haver possibilidade do sujeito e do terapeuta não conhecer qual o grupo em que é integrado, são itens que não podem ser satisfeitos. Assim, na equoterapia a escala de PEDro varia de 1 a 7 pontos.

Sendo assim, nessa revisão, a maior pontuação obtida pela escala PEDro foi 6 (3 estudos). Quanto à validade interna, não houve estudo que atingisse mais de 50%, pontuação máxima. As informações estatísticas para adequada interpretação dos resultados são satisfatórias em todos os estudos analisados. No que diz respeito à validade externa, ou seja, “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico, todos os estudos atendem de forma satisfatória. Na análise dessa revisão sistemática com metanálise, quanto à metodologia de intervenção da equoterapia, existe homogeneidade dos estudos, corroborando para validade interna da equoterapia. Esse tipo de intervenção, segundo os resultados encontrados na metanálise, contribui de forma significativa para melhora do equilíbrio de idosos.

## Conclusões

Estudos sobre efeitos da equoterapia no equilíbrio postural de idosos, com delineamento experimental controlado, são recentes. Neste artigo de revisão, todos os resultados de pesquisas sobre a influência da equoterapia no equilíbrio postural de idosos foram positivos. Apesar dos estudos serem homogêneos quanto à intervenção, eles diferem quanto à metodologia utilizada nos instrumentos de medida, ainda assim, a análise dos efeitos foi significativa, indicando que a equoterapia tem efeito significativo na melhora do equilíbrio postural de idosos.

## Referências

1. Matus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, Hainer V, Hauner H, Micic D, *et al.* Prevalence, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: A guideline. *Obes Facts*. 2012; 5(3): 460-83.
2. Iwasaki S, Yamasoba T. Dizziness and Imbalance in the Elderly : Age-related Decline in the Vestibular System. *Aging Dis*. 2015; 6(1): 38-47.
3. Gillespie LEA. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009; (10). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007146.pub2/pdf/standard>
4. Siqueira VF, *et al.* Prevalência de quedas em idosos e fatores associados. *Rev Saúde Pública* 2007; 41(5): 749-56.
5. Schoene D, Valenzuela T, Lord SR, de Bruin ED. The effect of interactive cognitive-motor training in reducing fall risk in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2014; 20: 14: 107.
6. Cadore EL, Rodríguez-Mañas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res* [Internet]. 2013; 16(2): 105-14. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3634155&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Zadnikar M, Kastrin A. Effects of hippotherapy and therapeutic horseback riding on postural control or balance in children with cerebral palsy: A meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2011; 53(8): 684-91.
8. Whalen CN, Case-Smith J. Therapeutic Effects of Horseback Riding Therapy on Gross Motor Function in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2012; 32(3): 229-42
9. Araujo TB, Costa JN, Pereira MM. Effect of equine-assisted therapy on the postural balance of the elderly Efeito da equoterapia no equilíbrio postural de idosos. 2011; 15(5): 414-9.
10. Araujo TB, Jaco R, Martins WR, Pereira MM, Copetti F, Peralta M. Effects of hippotherapy on mobility , strength and balance in elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013; 56(3): 478-81.

11. Kim SG, Yuk GC, Gak H. Effects of the horse riding simulator and ball exercises on balance of the elderly. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2013; 25(11): 1425-8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3881470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Ferreira F. A. *Intervenção da Equoterapia na Reabilitação Promovendo Habituação e Compensação do Sistema Vestibular. [Trabalho de Conclusão de Curso].* Goiânia: Universidade Católica de Goiás; 2003.
13. Toigo T. O uso da equoterapia como recurso terapêutico para melhora do equilíbrio estático em indivíduos da terceira idade. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. 2008; 11(3): 391-403.
14. Araújo TB, Silva NA, Costa JN, Pereira MM, Safons MP. Equoterapia para melhora do equilíbrio postural em amputados de membro inferior: um estudo piloto. *Lecturas Educación Física y Deportes*. 2009; 14: efd135.
15. Janura M, Peham C, Dvorakova T, Elfmark M. An Assessment of the Pressure Distribution Exerted by a Rider on the Back of a Horse During Hippotherapy. *Human Movement Science*. 2009; 28: 387-393.
16. Kim SG, Lee CW. The effects of hippotherapy on elderly persons' static balance and gait. *J Phys Ther Sci*. 2014; 26(1): 25-7.
17. Marques AP, Peccin MS. Pesquisa em Fisioterapia: a prática baseada em evidências e modelos de estudos. *Fisioterapia e Pesquisa*. 2005; 2(1).
18. Sampaio RF, Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. bras. fisioter*. 2007; 11(1): 83-89.
19. Verhagen AP, Vet HC, Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, Knipschild PG. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(12): 1235-41.