

PREVALÊNCIA DO *HELICOBACTER PYLORI* HÁ DEZ ANOS COMPARADA COM A ATUAL EM PACIENTES SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Prevalence of Helicobacter pylori ten years ago compared to the current prevalence in patients undergoing upper endoscopy

Sandra FRUGIS^{1,2}, Nicolau Gregori CZECZKO¹, Osvaldo MALAFAIA¹, Artur Adolfo PARADA^{1,2}, Paula Bechara POLETTI^{1,2}, Thiago Festa SECCHI², Matheus DEGIOVANI², Alécio RAMPANAZZO-NETO², Mariza D. D'AGOSTINO²

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia, Faculdade Evangélica do Paraná/Hospital Universitário Evangélico de Curitiba/ Instituto de Pesquisas Médicas, Curitiba, PR; e ²Serviço de Endoscopia Digestiva, Centro de Diagnóstico e Terapêutica Endoscópica de São Paulo, Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil

DESCRITORES - *Helicobacter pylori*. Endoscopia. Teste da urease.

Correspondência:

Sandra Frugis
E-mail: sanfrugis@terra.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 14/01/2016
Aceito para publicação: 20/05/2016

HEADINGS - *Helicobacter pylori*. Endoscopy. Urease test.

RESUMO – Racional: *Helicobacter pylori* vem sendo amplamente estudado desde 1982 estimando-se que 50% da população mundial esteja afetada. A literatura carece de estudos que mostrem a mudança de sua prevalência em uma mesma população ao longo do tempo. **Objetivo:** Comparar a prevalência do *H.pylori* no intervalo de 10 anos em população que realizou endoscopia digestiva alta no mesmo serviço de endoscopia. **Método:** Estudo observacional, retrospectivo e transversal, comparando a prevalência de *H. pylori* em duas amostras com intervalo de 10 anos (2004 e 2014) que realizaram endoscopia digestiva alta com biópsias e teste da urease para a pesquisa de *H. pylori*. Foram estudados pacientes em três meses consecutivos de 2004, comparados aos de três meses consecutivos de 2014. O número total de pacientes avaliados foi 2536, sendo 1406 em 2004 e 1130 em 2014. **Resultados:** Constatou-se resultado positivo para *H.pylori* em 17% da amostra como um todo. Houve queda significativa da prevalência de *H.pylori* de 19,3% em 2004 para 14,1% em 2014 ($p < 0.005$). **Conclusão:** Houve redução de 5,2% da prevalência de *H. pylori* comparando-se dois períodos de três meses consecutivos com intervalo de 10 anos em duas amostras populacionais equivalentes.

ABSTRACT – Background: *Helicobacter pylori* has been extensively studied since 1982 it is estimated that 50% of the world population is affected. The literature lacks studies that show the change of its prevalence in the same population over time. **Aim:** To compare the prevalence of *H. pylori* in 10 years interval in a population that was submitted to upper endoscopy in the same endoscopy service. **Method:** Observational, retrospective and cross-sectional study comparing the prevalence of *H. pylori* in two samples with 10 years apart (2004 and 2014) who underwent endoscopy with biopsy and urease. Patients were studied in three consecutive months of 2004, compared to three consecutive months of 2014. The total number of patients was 2536, and 1406 in 2004 and 1130 in 2014. **Results:** There were positive for *H. pylori* in 17 % of the sample as a whole. There was a significant decrease in the prevalence from 19.3% in 2004 to 14.1% in 2014 ($p < 0.005$). **Conclusion:** There was a 5.2% reduction in the prevalence of *H. pylori* comparing two periods of three consecutive months with 10 years apart in two equivalent population samples.

INTRODUÇÃO

Micro-organismos gástricos foram observados há mais de 100 anos⁷, mas sua associação com doenças gástricas foi reconhecida partir 1982, quando Marshall e Warren identificaram e submeteram à cultura a bactéria gástrica *Campylobacter pyloridis*, mais tarde reclassificada como *Helicobacter pylori* (HP)^{7,21}.

Essa bactéria gram-negativa, de aspecto espiralado, microaerófila, é bastante resistente, podendo permanecer viva por longos períodos de tempo fora do corpo humano, em água, vegetais e fezes. A contaminação nos reservatórios de abastecimento de água nos países em desenvolvimento pode servir como fonte ambiental de HP. Utilizando a técnica de reação em cadeia da polimerase, encontrou-se HP na maioria das amostras de água dos reservatórios de abastecimento em áreas endêmicas de infecção⁷. Em estudo realizado na Coréia do Sul, analisando fatores de risco para HP, constatou-se contaminação de 3% em água de fonte natural, 92% na de reservatórios da cidade e 66% em água engarrafada²⁰.

HP tem sido diagnosticado por todo o mundo e em todas as faixas etárias. Estima-se que 50% da população mundial esteja afetada⁷. Ele foi isolado em animais, leite, verduras cruas, fezes, vômitos e água. Sua transmissão é oral-oral e fecal-oral entre humanos, observando-se maior prevalência na população de baixa renda, onde a contaminação se inicia durante a infância relacionada com condições precárias de habitação, alimentação e higiene^{1,12,20,27,29}. Em países em desenvolvimento, onde a maioria das crianças é infectada antes dos 10 anos, a prevalência em adultos atinge 80% antes dos 50 anos⁷. Vários estudos apontam que houve redução da incidência e prevalência

da HP progressivamente nos últimos 20 anos relacionada com a industrialização e melhora das condições sanitárias e socioculturais em diferentes países^{1,16,20,24,27,28,29}.

Essa bactéria é bioquimicamente caracterizada por ser urease dependente, sendo de importância para os testes diagnósticos invasivos e não invasivos^{9,15,18,19,22,24,25,27,28,29}.

A recomendação do American College of Gastroenterology em 2007 é que se faça o teste para HP com urease em pacientes com quadro de dispepsia, úlcera ativa ou passado de úlcera; nos linfomas; nos em uso crônico de inibidor de bomba de prótons e de anti-inflamatórios não esteroides³; em anêmicos com deficiência de vitamina B12 e ferro; e pacientes assintomáticos com história familiar de câncer gástrico ou com familiares tratados de HP^{4,9,10,23,24,29}. No Brasil, o III Consenso Brasileiro de HP em 2012, teve como um dos objetivos divulgar e orientar medidas higienodietéticas à população, desenvolver estratégias junto ao Ministério da Saúde para melhorar as condições de saneamento e água dos reservatórios e orientar profissionais de saúde quanto à prevenção, diagnóstico e tratamento do HP^{2,3,4,6,9,11,12,14,25,30}.

Na cidade de São Paulo, SP, Brasil, a população total estimada em 2015 era de 11.968.000 pessoas. O estudo da prevalência de HP em dois períodos com intervalo de 10 anos, em população com características semelhantes, pode trazer informações sobre como essa infecção vem se comportando ao longo do tempo e ajudar a traçar os objetivos na sua profilaxia e tratamento. É provável que, assim como em outros países, possa ser detectada modificação nessa prevalência de acordo com a mudança das condições higienodietéticas de cada região^{7,20,29}.

Assim, este estudo epidemiológico tem como objetivo a comparação da prevalência do HP no intervalo de 10 anos em população que realizou endoscopia digestiva alta em um mesmo serviço de endoscopia e com as mesmas características populacionais.

MÉTODO

Foi realizado estudo observacional, retrospectivo e transversal, comparando a prevalência do HP em dois grupos de pacientes, em intervalo de 10 anos (2004 e 2014) e que realizaram endoscopia digestiva alta com biópsias e teste da urease para a pesquisa de HP sistematicamente no Serviço de Endoscopia Digestiva, Centro de Diagnóstico e Terapêutica Endoscópica de São Paulo, Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil.

O total de pacientes que realizou endoscopia digestiva alta no ano de 2004 foi de 6121 pacientes, e no ano de 2014 de 6352. Foram avaliados os que realizaram exames em três meses consecutivos (janeiro, fevereiro e março) dos anos de 2004 (n=1406) e 2014 (n=1130), no total de 2536 pacientes. Foram excluídos pacientes em uso de anticoagulantes e os impossibilitados da realização de biópsias. Todas as endoscopias foram realizadas com sedação por citrato de fentanila e midazolam.

Foram realizadas sistematicamente três biópsias (antro, incisura angular e corpo) e teste da urease em todas as endoscopias. Foram analisadas as seguintes variáveis: ano, gênero, resultado do teste de HP, idade, aspecto macroscópico da mucosa (endoscopia normal ou com alterações patológicas).

Análise estatística

Os dados foram submetidos ao teste de Qui-quadrado de Pearson.

RESULTADOS

Os dados coletados estão resumidos na Tabela 1.

TABELA 1 – Análise descritiva dos dados

Variáveis	Número total de pacientes n=2536(100%)	Pacientes HP+ n=432(100%)	Pacientes HP- n=2104(100%)
Ano			
Total 2004	1406 (100%)	272 (19,3%)	1134 (80,7%)
Total 2014	1130 (100%)	160 (14,1%)	970 (85,9%)
Gênero			
Total feminino	1624 (100%)	256 (15,7%)	1368 (84,3%)
Total masculino	912 (100%)	176 (19,3%)	736 (80,7%)
Resultado de HP - Amostra total			
	2536 (100%)	432(17,0%)	2104(83,0%)
Idade			
	2536 (100%)	432(100%)	2104(100%)
< até 10 anos	09 (0,4%)	01 (0,2%)	08 (0,4%)
11 a 20 anos	69 (2,7%)	04 (1,0%)	65 (3,1%)
21 a 30 anos	377 (14,8%)	61 (14,2%)	316(15,0%)
31 a 40 anos	526 (20,7%)	80 (18,5%)	446(21,2%)
41 a 50 anos	484 (19,2%)	190(43,8%)	294(14,0%)
51 a 60 anos	534 (21,0%)	45 (10,4%)	489(23,3%)
Acima de 61 anos	537 (21,2%)	51 (11,9%)	486(23,0%)
Endoscopia normal / com alteração			
Total - Endoscopia normal	134 (100%)	22 (16,5%)	112 (83,5%)
Total - Endoscopia com alteração	2402 (100%)	410 (17,0%)	1992 (83,0%)

Em 2004 houve prevalência para HP igual a 19,3%; já para 2014 ela caiu para 14,1%.

A proporção de mulheres na amostra total (64%) foi maior do que a de homens (36%). Das 1624 mulheres, 256 (15,7%) apresentaram HP+ e 1368 (84,3%) HP-. Dos 912 homens 176 (19,3%) apresentaram HP+ e 736 (80,7%) HP-.

Na amostra como um todo (n=2536) houve 17% (n=432) de resultados positivos para HP. Em 2004 houve prevalência dele em 19,3% (n=272), e em 2014 essa prevalência caiu para 14,1% (n=160), p<0,005 (Tabela 2).

TABELA 2 - Resultado de HP vs. ano

Ano vs Resultado de HP	Resultado do teste de HP		Total	
	Negativo	Positivo		
2004	n	1134	272	1406
	%	80,7	19,3 *	100
2014	n	970	160	1130
	%	85,9	14,1 *	100
Total %	n	2104	432	2536
	%	83,0	17	100

*p<0,005; HP=*Helicobacter pylori*

Na Figura 1A observa-se a distribuição do total de pacientes (n=2536) por faixa etária. Na Figura 1B a distribuição somente dos HP+ (n=432, 17% da amostra total) distribuídos pelas mesmas faixas etárias.

Em 2004 do total de 1406 pacientes 1134 pacientes apresentaram HP-, sendo que 51 com endoscopia normal (4,5%) e 1083 apresentando alguma alteração (95,5%). Dos 272 pacientes com HP+, sete tinham endoscopia normal (2,6%) e 265 relacionados com alguma doença (97,4%). O total de endoscopias normais em 2004 foi de 58 pacientes (Tabela 3).

Em 2014 do total de 1130 pacientes 970 apresentaram HP-, sendo 71 com endoscopia normal (7,3%) e 899 com alterações (92,7%). Dos 160 com HP+, cinco tinham endoscopia normal (3,2%) e 155 com alguma doença (96,8%). O total de endoscopias normais em 2014 foi de 76 pacientes (Tabela 3).

Observou-se aumento de endoscopias normais e HP- em período de 10 anos (4,5% em 2004 e 7,3% em 2014). Houve redução significativa de HP+ em pacientes com endoscopia com alguma doença (97,4% em 2004 e 96,8% em 2014) no mesmo período (Tabela 3). Houve redução de 5,2% da prevalência de HP+ (de 19,3% em 2004 para 14,1% em 2014) sendo estatisticamente

significativa ($p < 0,005$). A amostra foi composta em sua maioria por mulheres (64%). A maior incidência de HP+ nesta amostra ocorreu entre 41 e 50 anos (43,87%).

DISCUSSÃO

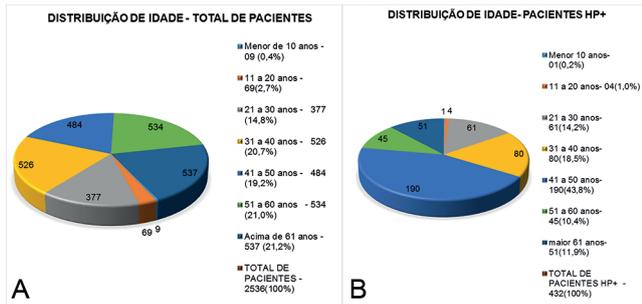


FIGURA 1 - Distribuição da idade vs. presença de HP

Do total de 2536 endoscopias nos dois anos, apenas 134 foram normais sem nenhuma alteração na mucosa (Figura 2).

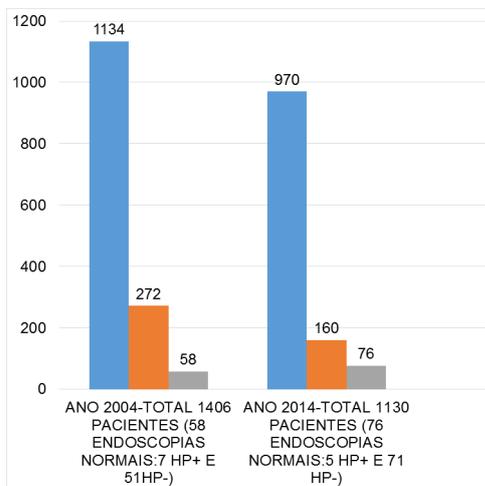


FIGURA 2 - Distribuição dos pacientes HP+ e HP- e normais em 2004 e 2014

TABELA 3 - Endoscopia normal, com alterações e HP+/- em 2004+2014, 2004 e 2014

Endoscopia normal vs. com alterações 2004+2014		Endoscopia normal	Endoscopia com alterações	Total
Resultado H.pylori	Negativo	n: 112	n: 1992	2104
	%	5,7	94,3	100
Positivo	n: 22	n: 410	432	
	%	18,6	81,4	100
TOTAL %		n: 134	n: 2402	2536
		5,4	94,6	100

Endoscopia normal vs. com alterações 2004		Endoscopia normal	Endoscopia com alterações	Total
Resultado H.pylori	Negativo	n: 51	n: 1083	1134
	%	4,5	95,5	100
Positivo	n: 7	n: 265	272	
	%	2,6	97,4	100
TOTAL %		n: 58	n: 1348	1406
		7,1	92,9	100

Endoscopia normal vs. com alterações 2014		Endoscopia normal	Endoscopia com alterações	Total
Resultado H.pylori	Negativo	n: 71	n: 899	970
	%	7,3	92,7	100
Positivo	n: 5	n: 155	160	
	%	3,2	96,8	100
TOTAL %		n: 76	n: 1054	1130
		7,6	94,4	100

A variação da prevalência de HP em diferentes regiões do mundo está relacionada principalmente aos fatores socioeconômicos^{7,16,20,25,29}. Observa-se que em países desenvolvidos ela é mais baixa desde a infância, e as regiões que apresentaram crescimento socioeconômico nos últimos 20 anos diminuíram significativamente a prevalência^{20,29}.

Em países em desenvolvimento a maioria das crianças é infectada antes dos 10 anos e a prevalência em adultos atinge 80% antes dos 50 anos; em países desenvolvidos, como nos Estados Unidos, a incidência de HP é rara em menores de 10 anos e aumenta para 10% entre 18 e 30 anos^{7,29}.

Isso é atribuído ao fato de que em sociedades desenvolvidas, a população tem acesso a saneamento, alimentação, higiene, saúde (médica e odontológica) e orientação para prevenção e tratamento de doenças^{1,12,14,17,18,19,26,29,30}.

Como o HP é das infecções mais comuns em humanos, e como consequência dessa infecção crônica podem ser desencadeadas doenças graves com considerável morbidade^{1,3,4,5,8,13,19,20,30}, o estudo comparativo de sua prevalência em regiões distintas ao longo dos anos é de grande importância para analisar se as melhorias de saúde da população se traduzem em redução da prevalência, assim como orientar as estratégias e diretrizes de prevenção e tratamento específicos para cada região proporcional ao seu grau de desenvolvimento socioeconômico e cultural^{2,7,11,12,14,20,26,28,29}.

Em relação à população estudada de São Paulo em serviço privado, a prevalência de HP caiu significativamente em uma década, e houve também redução de sua incidência em pacientes com endoscopias com alguma doença.

É possível que estes achados sejam consequência da maior conscientização da população sobre a qualidade da alimentação, os cuidados com a saúde preventiva (médica e odontológica) e a disciplina no seguimento das orientações médicas. Também pode-se acreditar que um fator relevante para essa evolução favorável seja o amplo acesso a informação que vem ocorrendo nos últimos anos. Se essas condições não se modificarem ao longo do tempo e até melhorarem, haverá perspectiva de queda ainda maior dessa prevalência, como atualmente já ocorre nos países desenvolvidos.

Serão necessários mais estudos em regiões de diferentes níveis de desenvolvimento socioeconômico, para verificar o comportamento da prevalência de HP na população nos próximos anos.

CONCLUSÃO

Foi constatada redução significativa da prevalência de HP comparando-se dois períodos de três meses consecutivos com intervalo de 10 anos, em duas amostras populacionais semelhantes. Houve redução de 5,2% da prevalência de HP+, caindo de 19,3% em 2004 para 14,1% em 2014.

REFERÊNCIAS

- Araújo, M. B., Borini, P., & Guimarães, R. C. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arquivos de Gastroenterologia*, 51(2), 155–161.
- Bruyne E.D., Ducatelle R., Foss D., Sanchez M., Joosten M., Zhang G., Smet A., Pasmans F., Haesebrouck F., Flahou B. Oral glutathione supplementation drastically reduces Helicobacter-induced gastric pathologies. *Sci. Rep.*; 2016; 6: 20169.
- Camilo, S. M. P., Almeida, É. C. de S., Miranzi, B. A. S., Silva, J. C., Nomelini, R. S., & Etchebehere, R. M. Endoscopic and histopathologic gastric changes in chronic users of proton-pump inhibitors. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2015; 52(1), 59–64.
- Carli, D. M. de, Pires, R. C., Rohde, S. L., Kavalco, C. M., & Fagundes, R. B. Peptic ulcer frequency differences related to h. Pylori or aines. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2015; 52(1), 46–9.

5. Chmiela M., Miszczuk E., Rudnicka K. Structural modifications of Helicobacter pylori lipopolysaccharide: An idea for how to live in Peace. - *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 7; 20(29): 9882-9897.
6. Coelho, L.G.V., & Zaterka, S., Maguinilk, I., Parente, J.M., Passos, M.C.F., Moraes-Filho, J.P.P. III Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2012.
7. Crowe SE, MD, FRCPC, FACP, FAGC, AGAF. Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. In: *Up to Date* (Accessed May, 2016).
8. Crowe SE, MD, FRCPC, FACP, FAGC, AGAF.- Pathophysiology of and immune response to Helicobacter pylori infection. In: *Up to Date* (Accessed May, 2016).
9. Crowe SE, MD, FRCPC, FACP, FAGC, AGAF. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. In: *Up to Date* (Accessed May, 2016)
10. Danielli, A., Amore, G., & Scarlato, V. Built shallow to maintain homeostasis and persistent infection: Insight into the transcriptional regulatory network of the gastric human pathogen Helicobacter pylori. *PLoS Pathogens*, 2010; (6): 6.
11. Flesch, A. G. T., Poziomyck, A. K., & Damin, D. D. C. The therapeutic use of symbiotics. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* (São Paulo), 2014; 27(3), 206–209.
12. Gebara ECE. Evaluation of the oral cavity of patients with periodontal disease as reservoir of Helicobacter pylori. In: *LILACS* (Accessed May, 2004).
13. Gomes, A., Skare, T. L., Prestes, M. A., Costa, M. da S., Petisco, R. D., & Ramos, G. P. (2016). Conventional Videoendoscopy can identify Helicobacter pylori gastritis? *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva* (São Paulo), 29(2), 73–76.
14. Guarner F., Khan A.G., Garisch J., Eliakim R., Gangl A., Thomsom A., Krabshuis J., Mairtl. Probióticos e Prebióticos. In: *World Gastroenterology Organization Global Guidelines*; 2011.
15. Jung, S. W., & Lee, S. W. The antibacterial effect of fatty acids on Helicobacter pylori infection. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 2016; 31(1), 30–5.
16. Khedmat H., MD, Afshar R.K., MD, Agah S., MD, Taheri S., MD. Helicobacter pylori infection in the general population: A Middle Eastern perspective. - *Caspian Journal of Internal Medicine*, 2013; 4 (4): 1.
17. Lasa, J., Zubiaurre, I., Dima, G., Peralta, D., & Soifer, L. Helicobacter Pylori prevalence in patients with celiac disease: results from a cross-sectional study. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2015; 52(2), 139–42.
18. Lopes AI, Filipa F.V., Oleastro M. Helicobacter pylori infection – recente developments in diagnosis. - *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(28):9299-9313.
19. Magalhães-Costa, M. H. de, Reis, B. R. dos, Chagas, V. L. A., Nunes, T., Souza, H. S. P. de, & Zaltman, C. Focal enhanced gastritis and macrophage microaggregates in the gastric mucosa: potential role in the differential diagnosis between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2014; 51(4), 276–82.
20. Malaty, H. M., Kim, J. G., Kim, S. D., & Graham, D. Y. Prevalence of Helicobacter pylori Infection in Korean Children: Inverse Relation to Socioeconomic Status Despite a Uniformly High Prevalence in Adults. *American Journal of Epidemiology*, 1996; 143(3), 257–262.
21. Marchall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. In: *Up to Date* (Accessed May, 2016)
22. Mattar, R., Villares, C. A., Marostegam, P. F. F., Chaves, C. E., Pinto, V. B., & Carrilho, F. J. Low dose capsule based 13c-urea breath test compared with the conventional 13c-urea breath test and invasive tests. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2014; 51(2), 133–138.
23. Moges, F., Kassu, A., Mengistu, G., Adugna, S., Andualem, B., Nishikawa, T., & Ota, F. Seroprevalence of Helicobacter pylori in dyspeptic patients and its relationship with HIV infection, ABO blood groups and life style in a university hospital, Northwest Ethiopia. *World Journal of Gastroenterology*, 2006; 12(12), 1957–1961.
24. Oliveira, J. G. de, Ferreira, C. H. T., Camerin, A. C. S., Rota, C. A., Meurer, L., & Silveira, T.R. da. Prevalence of infection with cagA-positive Helicobacter Pylori strains among children and adolescents in southern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2014; 51(3), 180–185.
25. Patel S.K., Pratap C.B., Jain A.K., Gulati A.K., Nath G. Diagnosis of Helicobacter pylori: what should be the gold standart- *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(36): 12847-59.
26. Safavi M., Sabourian R., Foroumadi A. Treatment of Helicobacter pylori infection: current and future insights.- *World Journal of Clinical Cases*, 2016; 16; 4(1): 5–19.
27. Seo J.H., Park H.K., Park J.S., Yeom J.S., Lim J.Y., Park C.H., Woo H.O., Youn H.S., Jun J.S., Ko G.H., Baik S.C., Lee W.K., Cho M.J., Rhee K.H. Association between gastric pH and Helicobacter pylori infection in children. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 2015; 18(4):246-52.
28. Testerman T.L., Morris J. Beyond the stomach: Na updated view of Helicobacter pylori pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 2014; 20(36): 12781-12808.
29. Vinagre, I. D. F., Queiroz, A. L. de, Silva Júnior, M. R. da, Vinagre, R. M. D. F., & Martins, L. C. Helicobacter Pylori infection in patients with different gastrointestinal diseases from northern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2015; 52(4), 266–271.
30. Vomero, N. D., & Colpo, E. Nutritional care in peptic ulcer. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva : ABCD = Brazilian Archives of Digestive Surgery*, 27(4), 298–302.