

# EFEITO DO USO PROFILÁTICO DO ANTI-INFLAMATÓRIO NÃO-ESTEROIDE IBUPROFENO SOBRE O DESEMPENHO EM UMA SESSÃO DE TREINO DE FORÇA

APARELHO LOCOMOTOR  
NO EXERCÍCIO E NO ESPORTE



ARTIGO ORIGINAL

EFFECTS OF PROPHYLACTIC ANTI-INFLAMMATORY NON-STEROIDAL IBUPROFEN  
ON PERFORMANCE IN A SESSION OF STRENGTH TRAINING

Cleiton Silva Correa<sup>1</sup>  
Eduardo Lusa Cadore<sup>1</sup>  
Bruno Manfredini Baroni<sup>1</sup>  
Eduardo Ramos da Silva<sup>1</sup>  
Jocelito Martins Bijoldo<sup>1</sup>  
Ronei Silveira Pinto<sup>1</sup>  
Luiz Fernando Martins Kruehl<sup>1</sup>

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Escola de Educação Física (Esef), Laboratório de Pesquisa do Exercício (Lapex) – Porto Alegre, RS, Brasil.

## Correspondência:

Laboratório de Pesquisa do Exercício (LAPEX); Escola de Educação Física (ESEF); Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).  
Rua Felizardo, 750, Jardim Botânico 90690-200 – Porto Alegre, RS, Brasil.  
E-mail: cleitoneseff@yahoo.com.br

## RESUMO

**Introdução:** Medicamentos anti-inflamatórios não esteroides, como o ibuprofeno, têm sido utilizados por atletas de várias modalidades com o intuito de aumentar desempenho esportivo. **Objetivo:** Verificar o efeito do uso profilático de ibuprofeno sobre desempenho em uma sessão de treino de força. **Métodos:** Um ensaio clínico, cruzado, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado foi desenvolvido com 12 praticantes regulares de treino de força do sexo masculino, os quais realizaram uma sessão de treino após a ingestão de ibuprofeno (1,2 g) e uma outra após a ingestão de placebo. Seis séries dos exercícios supino e agachamento foram realizadas em cada sessão de treino com uma carga constante correspondente a 65% da 1RM de cada exercício. O desempenho no treinamento foi mensurado através do número de repetições que os voluntários conseguiram realizar em cada série de exercício a cada sessão de treino de força. **Resultados:** Não foram verificadas diferenças significativas de desempenho no treino de força com a administração prévia de placebo ou ibuprofeno ( $p > 0,05$ ). **Conclusão:** A ingestão de ibuprofeno nos parâmetros de administração adotados pelo presente estudo não promove qualquer tipo de alteração na tolerância ao exercício em uma sessão isolada de treino de força, o que contraria a indicação dessa substância para fins ergogênicos no treino de força.

**Palavras-chave:** anti-inflamatórios não-esteroides, treino de força, desempenho.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-steroidal anti-inflammatory drugs, such as ibuprofen, have been used by athletes of several sports modalities in order to increase athletic performance. **Objective:** To verify the effect of the prophylactic use of ibuprofen on performance in a strength training session. **Methods:** A crossover, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical assay was developed with twelve male regular practitioners of strength training who performed one strength training session after ibuprofen (1.2 g) ingestion and another session after placebo ingestion. Six series of bench press and squat exercises were performed in each training session with constant load corresponding to 65% of the 1RM in each exercise. The training performance was measured through the number of repetitions that volunteers have accomplished in each exercise series of each strength training session. **Results:** No significant performance differences were verified in strength training with previous administration of placebo or ibuprofen ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Ibuprofen administration at the same parameters adopted by the present study does not promote any change on tolerance to exercise in a single strength training session, a fact which is contrary to the administration of this substance for ergogenic purposes in strength training.

**Keywords:** non-steroidal anti-inflammatories, strenght training, performance.

## INTRODUÇÃO

Os potentes efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs) elevam estes fármacos a uma condição de destaque no tratamento de lesões osteomioarticulares provenientes da rotina de treinamento e competições de atletas de diversas modalidades esportivas<sup>1,2</sup>. Uma vez que são substâncias permitidas pela *World Anti-Doping Agency* (WADA), os AINEs acabam por ser utilizados em elevada frequência, ou mesmo de forma crônica, por um número considerável de atletas<sup>3,4</sup>. Além disso, é cada vez maior o índice de atletas que adota o uso profilático dos AINEs com a intenção de prevenir a dor e a inflamação antes mesmo que elas sejam geradas pelo exercício<sup>4,5</sup>.

O efeito do uso profilático de AINEs sobre o desempenho esportivo desperta preocupação na comunidade científica há mais de três décadas<sup>6</sup>. Entretanto, este tema ainda apresenta carência na literatura da área e, apesar da crença por parte de atletas e treinadores de que alguns

medicamentos possuam ação ergogênica, as evidências científicas até então reportadas são contraditórias. Enquanto ensaios clínicos já demonstraram que a droga analgésica conhecida como aspirina não altera a *performance* em exercícios incrementais<sup>7</sup>, exercícios de característica predominantemente aeróbia (ultra-maratona)<sup>8</sup> ou anaeróbia (treino de força)<sup>9</sup>, evidências sugerem que o analgésico paracetamol é capaz de reduzir o tempo de ciclistas em provas de dez milhas<sup>10</sup>. Em relação aos AINEs, um número limitado de evidências em humanos sugere ausência de benefícios relacionados à terapia farmacológica em exercícios de *endurance*<sup>11</sup>. Entretanto, nenhum estudo foi encontrado nas bases de dados pesquisadas (PubMed e SciELO) a respeito do efeito dos AINEs sobre o desempenho em exercícios de predominância anaeróbia.

A relação entre AINEs e treino de força (também chamado de treino resistido) já fora abordada por trabalhos que se focaram nos efeitos da utilização profilática<sup>12,13</sup> ou terapêutica<sup>12,14-16</sup> destes agentes farmaco-

lógicos no tratamento dos sintomas do dano muscular induzido pelo exercício excêntrico, especialmente a dor muscular tardia. Além disso, já fora investigado o efeito do uso crônico de AINEs sobre a resposta hipertrófica e o incremento de força após um período de treinamento de força<sup>17,18</sup>. No entanto, ainda não se sabe o efeito que a administração de AINEs possui sobre o desempenho de praticantes de treino de força em uma sessão isolada de treinamento.

Uma vez que a sobrecarga mecânica sofrida pela musculatura durante o treinamento está diretamente relacionada às adaptações neurais<sup>19</sup> e morfológicas<sup>20</sup> que promovem o aumento da força em praticantes de exercício resistido<sup>21</sup>, interferências positivas ou negativas dos AINEs sobre o volume de treino tolerado pelos indivíduos teriam implicação direta sobre os resultados obtidos com um período de treinamento de força. Assim, o objetivo do presente estudo foi verificar o efeito da administração do AINE ibuprofeno prévia a uma sessão de treino de força sobre o desempenho de praticantes dessa modalidade de exercício físico.

## MÉTODOS

### Desenho experimental

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e é caracterizado como um ensaio clínico, cruzado, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Cada participante foi submetido a duas sessões de treino de força, precedidas da administração via oral de placebo ou ibuprofeno, com intuito de verificar o efeito do fármaco sobre o desempenho do participante na sessão de treinamento.

### Amostra

Doze indivíduos do sexo masculino foram selecionados para participar do presente estudo. Todos possuíam pelo menos um ano de prática regular de treinamento de força e capacidade de realizar o teste de 1RM com carga igual ou superior à própria massa corporal total nos exercícios supino e agachamento<sup>22</sup>. Os sujeitos concordaram em participar voluntariamente do estudo por meio da assinatura de um termo de consentimento livre e esclarecido. A tabela 1 apresenta as características físicas do grupo de voluntários.

**Tabela 1.** Características físicas dos participantes do estudo (n = 12).

Idade (anos)	22,83 ± 3,24
Estatura (m)	1,77 ± 0,08
Massa corporal (kg)	78,72 ± 10,48
Massa adiposa (%)	8,69 ± 1,86
Massa magra (%)	91,31 ± 1,86
1RM Supino (kg)	96,67 ± 17,71
1RM Agachamento (kg)	112,33 ± 25,55

## PROCEDIMENTOS

**Teste de 1RM:** O teste de 1RM é caracterizado como a maior carga que pode ser tolerada pelo indivíduo em uma repetição de um determinado exercício. Para o presente estudo, foram realizados testes de 1RM para os exercícios supino e agachamento na semana precedente à primeira sessão de treino. O exercício supino foi realizado em decúbito dorsal utilizando pesos livres, sendo que o voluntário partia de uma posição inicial de extensão total do cotovelo (180°) para uma posição final de 90° de flexão do cotovelo. Para o exercício agachamento, também realizado com pesos livres, a posição inicial foi de extensão total de joelhos (180°) e a posição final de 90° de flexão de joelhos. Para ambos os exercícios, uma repetição compreende o movimento realizado da

posição inicial para a posição final (fase excêntrica) e o retorno à posição inicial (fase concêntrica). O controle da velocidade de movimento dos voluntários foi realizado por meio de um metrônomo com emissão de sinais sonoros na frequência de 1 Hz, sendo exigido que os participantes realizassem as fases concêntrica e excêntrica com duração de dois segundos cada<sup>23</sup>. Os avaliados foram orientados a não praticar qualquer tipo de exercício físico nas 48 horas prévias aos testes<sup>24</sup>, que foram realizados com os mesmos equipamentos utilizados no treino de força subsequente. O método utilizado no teste foi de tentativa e erro, devendo ser atingido o valor de 1RM em um máximo de cinco tentativas intervaladas por um período mínimo de cinco minutos de repouso entre cada uma<sup>22</sup>.

**Administração de placebo ou ibuprofeno:** O tratamento farmacológico foi administrado exatamente uma hora antes da sessão de treino de força de cada participante. Os voluntários ingeriram uma cápsula de ibuprofeno (1,2 g) ou uma cápsula de placebo (celulose microcristalina) com mesmos formato, cor, peso, odor e sabor do ibuprofeno<sup>15</sup>. Um único pesquisador foi responsável pela randomização e distribuição das cápsulas aos participantes. Nem os voluntários e nem os pesquisadores responsáveis pela condução da sessão de treino não tiveram acesso ao conteúdo das cápsulas administradas antes de cada sessão.

**Sessões de treino de força:** As sessões de treino de força, intervaladas por um período de sete dias, foram iniciadas com um período de cinco minutos de aquecimento em cicloergômetro, seguido por uma série padronizada de exercícios de alongamento para membros superiores e inferiores. Em seguida, foram realizados os dois exercícios de força constituintes do protocolo de treino: supino e agachamento. Foram realizadas seis séries para cada um dos dois exercícios, sendo respeitado um intervalo de 45 segundos entre cada série. Uma carga individualizada correspondente a 65% da carga do teste de 1RM foi empregada nos exercícios de ambas as sessões de treinamento. Os participantes foram instruídos e incentivados verbalmente durante o treino a atingir o maior número de repetições possíveis em cada série, que era interrompida pela exaustão (falha concêntrica) ou pela incapacidade do indivíduo realizar o movimento de acordo com a sinalização do metrônomo.

### Análise de dados

Uma vez que a carga utilizada na realização dos exercícios foi a mesma nas duas sessões, o desempenho dos voluntários em cada treinamento foi avaliado por meio do número de repetições realizado em cada série dos exercícios de supino e agachamento. Além disso, o volume total de treino foi calculado a partir da soma do volume de treino do supino (número de séries x número de repetições x carga utilizada) e volume de treino do agachamento (número de séries x número de repetições x carga utilizada).

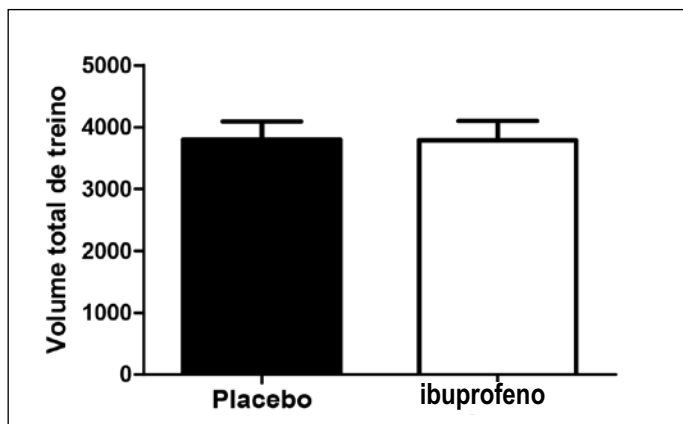
Foi utilizada estatística descritiva (média, desvio padrão e intervalo de confiança) para apresentação dos resultados. A normalidade da distribuição dos dados foi comprovada através do teste de Shapiro-Wilk, e as comparações entre as sessões precedidas de placebo e ibuprofeno foram realizadas por meio de um teste *t* de Student para amostras pareadas. O nível de significância adotado pelo presente estudo foi de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Não foram verificadas diferenças de desempenho no treino de força com a administração de placebo ou ibuprofeno. Conforme ilustrado na tabela 2, o número de repetições máximas realizadas por série não foi alterado pela ingestão de placebo ou ibuprofeno ( $p > 0,05$ ), tanto para o exercício supino quanto para o exercício agachamento. Da mesma forma, a substância administrada prévia ao treino não interferiu no volume total de treino tolerado pelos participantes, conforme apresentado na figura 1.

**Tabela 2.** Número de repetições realizadas em cada série dos exercícios supino e agachamento nas sessões precedidas de administração de placebo e de ibuprofeno.

Série	Placebo		ibuprofeno	
	Supino	Agachamento	Supino	Agachamento
1	13,0 ± 3,1 [10,4 - 13,8]	18,5 ± 5,2 [15,1 - 23,4]	12,1 ± 2,7 [10,9 - 15,1]	19,2 ± 6,4 [15,1 - 21,8]
2	8,5 ± 2,6 [7,3 - 10,6]	13,4 ± 3,7 [10,9 - 14,5]	8,9 ± 2,5 [6,9 - 10,3]	12,7 ± 2,8 [11,1 - 15,7]
3	6,5 ± 1,9 [5,1 - 7,9]	11,3 ± 2,6 [9,1 - 11,7]	6,5 ± 2,2 [5,3 - 7,8]	10,4 ± 2,1 [9,7 - 13,1]
4	5,1 ± 1,6 [4,5 - 6,9]	9,8 ± 2,5 [8,5 - 10,8]	5,7 ± 1,8 [4,1 - 6,2]	9,7 ± 1,8 [8,2 - 11,4]
5	4,7 ± 1,6 [3,4 - 5,7]	8,9 ± 2,5 [7,5 - 10,3]	4,5 ± 1,8 [3,7 - 5,7]	8,9 ± 2,1 [7,3 - 10,6]
6	4,0 ± 1,5 [3,0 - 5,2]	8,4 ± 2,3 [6,8 - 9,6]	4,2 ± 1,7 [3,1 - 4,9]	8,2 ± 2,1 [6,9 - 9,9]



**Figura 1.** Volume total de treino das sessões precedidas da administração de placebo e de ibuprofeno.

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi desenvolvido para responder uma questão bastante pontual: a utilização profilática do AINE ibuprofeno altera o desempenho em uma sessão de treino de força? Objetivamente, os resultados aqui reportados evidenciam que a administração de ibuprofeno antes de uma sessão de treino de força não afeta o desempenho de homens saudáveis, ou seja, não altera o volume total de treinamento suportado pelos praticantes.

Uma das justificativas para o uso de AINEs como agentes ergogênicos no treinamento e competições esportivas encontra-se na capacidade desses medicamentos reduzirem substancialmente a sensação de dor. Diante da experiência dolorosa aguda promovida por determinados tipos de exercício<sup>25</sup>, parece haver um consenso entre atletas, treinadores e pesquisadores de que a dor limita o desempenho em determinadas modalidades esportivas<sup>26</sup>. Para Anshel e Russe<sup>27</sup>, a habilidade de um atleta tolerar a dor induzida pelo exercício é um fator crítico para uma *performance* esportiva de sucesso. Além disso, existem evidências de que o efeito analgésico dos medicamentos é capaz de alterar a sensação subjetiva de esforço dos atletas<sup>28</sup>, reduzindo o desconforto promovido pelo exercício e, possivelmente, promovendo retardo do ponto exaustão causado pela fadiga muscular<sup>29</sup>.

## REFERÊNCIAS

- Ciocca M. Medication and supplement use by athletes. *Clin Sports Med* 2005;24:719-38.
- Alaranta A, Alaranta H, Helenius I. Use of prescription drugs in athletes. *Sports Med* 2008;38:449-63.
- Da Silva ER, De Rose EH, Ribeiro JP, Sampedro LB, Devos DV, Ferreira AO, et al. Non-steroidal anti-inflammatory use in the XV Pan-American Games (2007). *Br J Sports Med* 2010. [in press].
- Gorski T, Cadore EL, Pinto SS, da Silva EM, Correa CS, Beltrami FG, et al. Use of NSAIDs in triathletes: prevalence, level of awareness and reasons for use. *Br J Sports Med* 2010. [in press].

O mecanismo de ação pelo qual os AINEs aliviam a dor encontra-se na inibição da síntese de prostaglandinas, substâncias endógenas intermediárias do processo inflamatório, mediante a inativação de duas isoenzimas, a cicloxigenase constitutiva (COX-1) e a cicloxigenase induzível (COX-2)<sup>2</sup>. Uma vez que as prostaglandinas sensibilizam os nociceptores, que passam a transmitir estímulos dolorosos de forma aumentada para o SNC, pode-se dizer que os AINEs aliviam a dor pela elevação do limiar de dor do indivíduo, ou seja, uma quantidade maior de estímulo aos nociceptores tem de ser desenvolvida antes que uma dor significativa seja sentida pelo sujeito<sup>10</sup>. Entretanto, conforme já reportado em estudo envolvendo medicamento de ação analgésica e treino de força<sup>9</sup>, os resultados do presente estudo sugerem que a redução da dor promovida pelo ibuprofeno parece não ser suficiente para promover incrementos de *performance* no tipo exercício em questão.

Por outro lado, a inibição da síntese de prostaglandinas parece ter repercussão negativa sobre a síntese proteica induzida por uma sessão de treino de força<sup>30</sup>. Essa pode ser a explicação chave para a redução da resposta hipertrófica após um período de treinamento de força associado ao uso continuado de AINEs em modelo animal<sup>17</sup>, embora evidências em humanos demonstrem similaridade nas adaptações morfológicas e funcionais de sujeitos tratados ou não com mesmo fármaco do presente estudo<sup>18</sup>. Dessa forma, as repercussões da redução da síntese proteica induzida pelos AINEs sobre as adaptações neuromusculares ao treinamento de força em humanos ainda carecem maior investigação. No entanto, diante das evidências acerca da redução da síntese proteica<sup>30</sup>, da ausência de benefícios em relação ao ganho de força e massa muscular<sup>17</sup>, dos achados do presente estudo de que o fármaco em questão não aumenta a tolerância ao exercício e de uma série de contraindicações ao uso prolongado desse tipo de medicamento<sup>5</sup> não abordadas no presente estudo, a utilização de AINEs para fins ergogênicos no treinamento de força parece totalmente equivocada.

Tendo em vista o elevado número de substâncias classificadas como AINEs, o presente estudo não pode afirmar categoricamente que todo e qualquer tipo de AINEs é incapaz de incrementar o desempenho em uma sessão de treino de força. Da mesma forma, outras doses e períodos de administração do medicamento têm de ser testadas futuramente. Diante dessas limitações, as conclusões deste trabalho devem ser restritas à ingestão de 1,2 g de ibuprofeno em uma única dose administrada uma hora antes da realização do exercício.

## CONCLUSÃO

O presente estudo demonstra que a ingestão do AINE ibuprofeno nos parâmetros de administração adotados não promove qualquer tipo de alteração na tolerância ao exercício em uma sessão isolada de treino de força. Ressalta-se que este parece ser o primeiro trabalho a avaliar o efeito de um medicamento dessa natureza sobre o desempenho nesta modalidade de treinamento, sendo que os achados reforçam os motivos para que os AINEs não sejam utilizados concomitantemente ao treino de força para fins ergogênicos.

Todos os autores declararam não haver qualquer potencial conflito de interesses referente a este artigo.

8. McAnulty SR, Owens JT, McAnulty LS, Nieman DC, Morrow JD, Dumke CL, et al. Ibuprofen use during extreme exercise: effects on oxidative stress and PGE<sub>2</sub>. *Med Sci Sports Exerc* 2007;39:1075-9.
9. Hudson GM, Green JM, Bishop PA, Richardson MT. Effects of caffeine and aspirin on light resistance training performance, perceived exertion, and pain perception. *J Strength Cond Res* 2008;22:1950-7.
10. Mauger AR, Jones AM, Williams CA. Influence of acetaminophen on performance during time trial cycling. *J Appl Physiol* 2010;108:98-104.
11. Da Silva ER. Análise da potencialidade ergogênica e riscos associados ao uso do antiinflamatório não-esteroidal Ibuprofeno por corredores de endurance. Tese de Doutorado – Programa de Pós Graduação em Ciências do Movimento Humano. Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. 2009.
12. Hasson SM, Daniels JC, Divine JG, Niebuhr BR, Richmond S, Stein PG, et al. Effect of ibuprofen use on muscle soreness, damage, and performance: a preliminary investigation. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:9-17.
13. Semark A, Noakes TD, St Clair Gibson A, Lambert MI. The effect of a prophylactic dose of flurbiprofen on muscle soreness and sprinting performance in trained subjects. *J Sports Sci* 1999;17:197-203.
14. Donnelly AE, Maughan RJ, Whiting PH. Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage. *Br J Sports Med* 1990;24:191-5.
15. Peterson JM, Trappe TA, Mylona E, White F, Lambert CP, Evans WJ, et al. Ibuprofen and acetaminophen: effect on muscle inflammation after eccentric exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:892-6.
16. Tokmakidis SP, Kokkinidis EA, Smilios I, Douda H. The effects of ibuprofen on delayed muscle soreness and muscular performance after eccentric exercise. *J Strength Cond Res* 2003;17:53-9.
17. Soltow QA, Betters JL, Sellman JE, Lira VA, Long JH, Criswell DS. Ibuprofen inhibits skeletal muscle hypertrophy in rats. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:840-6.
18. Krentz JR, Quest B, Farthing JP, Quest DW, Chilibeck PD. The effects of ibuprofen on muscle hypertrophy, strength, and soreness during resistance training. *Appl Physiol Nutr Metab* 2008;33:470-5.
19. Gabriel DA, Kamen G, Frost G. Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices. *Sports Med* 2006;36:133-49.
20. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res* 2010;24:2857-72.
21. Bird SP, Tarpenning KM, Marino FE. Designing resistance training programmes to enhance muscular fitness: a review of the acute programme variables. *Sports Med* 2005;35:841-51.
22. Cadore EL, Lhullier FLR, Brentano MA, Silva EM, Spinelli RA, Silva RF, et al. Hormonal responses to resistance exercise in long-term trained and untrained middle-aged men. *J Strength Cond Res* 2008;22:1617-24.
23. González-Badillo JJ, Sánchez-Medina L. Movement velocity as a measure of loading intensity in resistance training. *Int J Sports Med* 2010;31:347-52.
24. Ploutz-Snyder LL, Giamis EL. Orientation and familiarization to 1RM strength testing in old and young women. *J Strength Cond Res* 2001;15:519-23.
25. O'Connor PJ, Cook DB. Exercise and pain: the neurobiology, measurement, and laboratory study of pain in relation to exercise in humans. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:119-66.
26. O'Connor PJ. Psychological aspects of endurance performance. In: Shephard RJ, Astrand PO. *Endurance in Sport*. Oxford: Blackwell Science, 1992.
27. Anshel MH, Russell KG. Effect of aerobic and strength training on pain tolerance, pain appraisal and mood of unfit males as a function of pain location. *J Sports Sci* 1994;12:535-47.
28. Garcin M, Mille-Hamard L, Billat V, Humbert L, Lhermitte M. Influence of acetaminophen consumption on perceived exertion at the lactate concentration threshold. *Percept Mot Skills* 2005;101:675-83.
29. Amann M, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Opioid-mediated muscle afferents inhibit central motor drive and limit peripheral muscle fatigue development in humans. *J Physiol* 2009;15:271-83.
30. Weinheimer EM, Jemiolo B, Carroll CC, Harber MP, Haus JM, Burd NA, et al. Resistance exercise and cyclooxygenase (COX) expression in human skeletal muscle: implications for COX-inhibiting drugs and protein synthesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R2241-8.