

Uso do Sulfato de Magnésio por Via Venosa e Nebulização para o Tratamento da Asma Aguda na Emergência*

Use of the Intravenous and Nebulized Magnesium Sulfate for the Treatment of the Acute Asthma in the Emergence

Fabiano Timbó Barbosa¹, Luciano Timbó Barbosa², Rafael Martins da Cunha³,
Giulliano Peixoto Gonçalves⁴, Diego Agra de Souza⁴

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Tem sido mostrado que o sulfato de magnésio apresenta benefícios em adultos e crianças asmáticos, com fraca resposta aos agentes β -agonistas e corticóides sistêmicos no departamento de emergência. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão não sistemática acerca do tratamento da asma aguda com sulfato de magnésio por via venosa e nebulização na emergência.

CONTEÚDO: As primeiras investigações que demonstraram benefício no uso do sulfato de magnésio na asma são de 1938. Os efeitos do sulfato de magnésio podem ser mediados através da ação antagonista do cálcio ou através da função de co-fator em sistemas enzimáticos envolvendo o fluxo iônico através da mem-

brana celular. Foi realizada uma revisão de literatura através da base de dados MedLine nos últimos seis anos (2000 a 2006) e incluídos os artigos publicados na língua inglesa, através do cruzamento dos unitermos asma e sulfato de magnésio.

CONCLUSÕES: A administração de rotina do sulfato de magnésio por via venosa e nebulização em pacientes com asma aguda grave que se apresentam no serviço de emergência não é recomendado; entretanto, como um tratamento adjuvante obtém-se algum benefício.

Unitermos: Asma, Emergência, Sulfato de Magnésio.

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Magnesium sulfate has been shown to benefit asthmatic children and adults with poor responses to initial β -agonist therapy and systemic corticoids in the emergency department. The aim of this study was to realize a no systematic review about the treatment of the acute asthma with intravenous and nebulized magnesium sulfate in the emergence.

CONTENTS: The first investigations that demonstrate the benefit in the use of the magnesium sulfate in asthma date to 1938. The effects of magnesium sulfate may be mediated through its action as a calcium antagonist or through its function as a cofactor in enzyme systems involving ion flux across cell membranes. We realized a literature review using MedLine database of the last six years (2000 to 2006). Articles published in English were included by the crossing of keywords asthma and magnesium sulfate.

CONCLUSIONS: The routine administration of intravenous and nebulized magnesium sulfate to severely ill patients with acute asthma presents in the emergence department is not recommended, however as an adjunct therapy brings some benefit.

Key Words: Asthma, Emergence, Magnesium Sulfate.

1. Médico Intensivista da Clínica Santa Juliana. Título Superior em Anestesiologia conferido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Tutor da Liga de Anestesia, Dor e Terapia Intensiva do Estado de Alagoas.

2. Médico Intensivista do Hospital da Agroindústria do Açúcar e do Alcool do Estado de Alagoas. Título de Especialista em Clínica Médica conferido pela Sociedade Brasileira de Clínica Médica.

3. Anestesiologista do Hospital Unimed, Maceió; Professor Convocado de Farmacologia da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas.

4. Graduando em Medicina da Universidade de Ciências da Saúde de Alagoas.

*Recebido da Unidade de Terapia Intensiva da Clínica Santa Juliana, Maceió, AL

Apresentado em 16 de abril de 2007
Aceito para publicação em 29 de junho de 2007

Endereço para correspondência:
Dr. Fabiano Timbó Barbosa
Rua Comendador Palmeira, 113, Farol
57051-150 Alagoas, AL
Fone: (082) 9983-2054
E-mail: fabianotimbo@yahoo.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2007

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por hiper-responsividade brônquica, limitação ao fluxo aéreo e pela presença de sintomas ventilatórios¹. A doença evolui com períodos de controle, que se alternam com os períodos de deterioração conhecidos como exacerbações². Nos Estados Unidos ocorrem anualmente 1.800.000 visitas a serviços de emergência que resultam em 5.500 eventos fatais com gasto anual total de 6 bilhões¹. No Brasil, em 1996, a asma foi a terceira causa de hospitalização pelo sistema único de saúde (SUS), com gasto de R\$76.000.000,00³.

O tratamento inicial das exacerbações consiste no uso de agentes β -agonistas broncodilatadores de ação curta, através de nebulização e corticóides sistêmicos^{4,5}, porém até 50% dos pacientes podem apresentar falha no tratamento com esses agentes⁶. A aminofilina, heliox e antibióticos não têm sido implicados com melhores resultados⁷. Recentemente novos agentes têm sido avaliados no tratamento da asma: sulfato de magnésio ($MgSO_4$), modificadores dos leucotrienos e agentes β -adrenérgicos de longa duração⁷.

Em 1938 surgiu a primeira publicação correlacionando o uso do magnésio à asma e em 1987 o magnésio mostrou benefícios em pacientes com asma moderada a grave^{8,9}.

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante e serve como um co-fator para mais de 300 reações enzimáticas diferentes, incluindo carboidratos, gorduras, metabolismo eletrolítico, condução nervosa, contratilidade muscular, síntese protéica e na integridade da membrana¹⁰. A deficiência desse íon está associada a diversas complicações: disritmias cardíacas, insuficiência cardíaca, espasmo coronariano, fadigas muscular e ventilatória, broncoespasmo, tetania, convulsões, anormalidades neurológicas, distúrbios eletrolíticos e óbito¹¹. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão não sistemática acerca do tratamento da asma aguda com sulfato de magnésio, por via venosa e nebulização na emergência.

TRATAMENTO DA CRISE DE ASMA

O acesso ao quadro de exacerbação de asma constitui um processo com duas diferentes dimensões, o manuseio estático para determinar a sua gravidade e o manuseio dinâmico para avaliar a resposta ao tratamento¹².

Os objetivos do tratamento são manter adequada saturação arterial de oxigênio (SO_2), diminuir a obstrução das vias aéreas e reduzir a inflamação das vias aéreas¹². Esses objetivos são conseguidos com oxigenoterapia, uso de agentes β -agonistas broncodilatadores de ação curta e corticosteróides sistêmicos^{12,13,14}.

A hipoxemia presente nos pacientes asmáticos em crise é decorrente da alteração da relação ventilação:perfusion pulmonar. A hipoxemia usualmente é corrigida com pequenos aumentos da fração inspirada de oxigênio¹². Nas crises moderadas a graves e nos adultos a meta é atingir um valor maior ou igual a 92% de SO_2 , porém nas gestantes, nos pacientes com doenças cardiovasculares e nas crianças a meta é 95%¹³. A fração inspirada de oxigênio pode variar entre 40% e 60%¹⁴, porém com maiores valores pode haver abolição da vasoconstrição pulmonar hipóxica e aparecimento de *shunt* pulmonar com piora da hipoxemia¹³.

Os agentes β -agonistas de ação curta devem ser usados em doses adequadas e repetidas a cada 10 a 30 minutos da primeira¹³. A via nebulizada tem preferência em relação à via venosa pela sua boa eficácia associada a poucos efeitos colaterais¹². A via venosa deve ser reservada aos pacientes com pouca ou nenhuma resposta pela via inalatória, quando ocorre tosse excessiva ou por incapacidade da utilização dessa via¹. O fenoterol e o salbutamol são os agentes mais comuns em nosso meio¹, a adrenalina pode ser utilizada por via subcutânea nos casos refratários ao tratamento convencional¹². A hipocalcemia é complicação causada ou exacerbada pelos agentes β -agonistas e corticosteróides e deve ser corrigida¹⁴.

Os corticosteróides são agentes que diminuem a mortalidade, as recaídas, a taxa de admissão hospitalar e a necessidade de β -agonistas¹⁴. Os pacientes atendidos na emergência devem receber esteróides sistêmicos precocemente, já na primeira hora de atendimento, não havendo superioridade entre as vias oral e venosa¹³. Esses agentes melhoram a função pulmonar entre 6 e 24 horas^{1,12}.

O brometo de ipratrópio está indicado nas crises graves em associação com os agentes β -agonistas de ação curta^{13,14}. Conferem benefício adicional com poucos efeitos colaterais¹².

MECANISMOS DE AÇÃO DO SULFATO DE MAGNÉSIO

A Medicina ainda não definiu o mecanismo exato da ação do $MgSO_4$, porém existem algumas proposições⁹. É um antagonista fisiológico natural do cálcio regulan-

do seu acesso para o espaço intracelular¹⁵. O mecanismo é competitivo e exerce seu efeito no canal de cálcio tipo L¹⁶. Também exerce efeito inibitório na enzima Ca atpase¹⁷.

Exerce efeito de relaxamento muscular por inibição da liberação de acetilcolina na junção neuromuscular^{10,18}. A hipermagnesemia diminui a sensibilidade da placa motora à acetilcolina, bem como a amplitude do potencial de placa terminal¹⁸.

É um antagonista do receptor NMDA do glutamato que lhe confere propriedades analgésicas²⁰ anticonvulsivantes e sedativas¹⁶.

O magnésio pode aumentar a síntese de prostaciclina e inibir a enzima conversora de angiotensina¹⁷.

Inibição da liberação de histamina pelos mastócitos e estimulação da produção de óxido nítrico¹⁰.

SULFATO DE MAGNÉSIO E ASMA

Foi realizada uma busca dos artigos originais em inglês referentes ao uso do sulfato de magnésio por via venosa para o tratamento da asma aguda na emergência, na base de dados MedLine entre 2000 e 2006, usando os descritores asma e sulfato de magnésio. Foram excluídos os relatos de caso, estudos experimentais e artigos de revisão narrativa. Os artigos de maior relevância estão apresentados na tabela 1.

Foram utilizados, principalmente, dois parâmetros para a definição de gravidade nos pacientes com asma, tais como o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a taxa de fluxo de pico expiratório (PFE) (Tabela 2). A PFE é uma medida da capacidade de fluxo das vias aéreas que varia com a idade, sexo e altura e depende do esforço do paciente, que deve ser máximo, para melhor avaliação da gravidade da asma²¹. A

PFE tende a ter mais variabilidade quando a função pulmonar está prejudicada e pode subestimar a redução da função pulmonar, porém é de fácil manuseio, portátil e seguro¹². O VEF₁ pode ser medido à beira do leito através de um espirômetro e é a indicação mais direta da obstrução das vias aéreas²². Quando apresentam valores menores que 50% do previsto indicam asma grave^{13,14}.

Tabela 2 – Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo Utilizado pelos Autores

Autor	Ano	VEF ₁ (%)*
Mahajan e col. ⁵	2000	45-75
Bessmertny e col. ¹⁰	2002	40-80 +
Rodrigo e col. ²³	2000	30-40
Kokturk e col. ²⁴	2005	< 80
Silverman e col. ²⁵	2002	<30

*Porcentagem prevista para idade
+Taxa de Fluxo de Pico Expiratório

Blitz e col.² realizaram metanálise que incluiu 6 estudos que totalizaram 296 pacientes atendidos no departamento de emergência, adultos e crianças, pesquisando o uso do MgSO₄, administrado por nebulização ou sozinho, em combinação com agente β-agonista e ainda comparando-o com o agente β-adrenérgico sozinho. Os autores concluíram que não houve benefício no uso do MgSO₄ utilizado isoladamente, porém mostraram evidências que a associação desse agente com o β-agonista foi benéfica e recomendaram seu uso como fármaco coadjuvante no tratamento dos pacientes com exacerbação de asma aguda.

Rowe e col.⁴ em metanálise com 7 estudos totalizando 668 pacientes atendidos no departamento de emergência, adultos e crianças (1 a 12 anos), pesquisando o uso do MgSO₄ em infusão venosa. Os autores con-

Tabela 1 – Principais Resultados Encontrados na Base de Dados MedLine Sobre o Uso de Sulfato Magnésio, por via Venosa em Pacientes com Asma Aguda.

Autor	Ano	Tipo de Estudo *	Faixa Etária	Recomendação de Uso
Blitz e col. ²	2005	Metanálise	Adulto e Pediátrico	Sim
Rowe e col. ⁴	2000	Metanálise	Adulto e Pediátrico	Não
Mahajan e col. ⁵	2000	ECA	Pediátrico	Sim
Scarfone e col. ⁶	2000	ECA	Pediátrico	Não
Ciarallo e col. ⁸	2000	ECA	Pediátrico	Sim
Glover e col. ⁹	2002	Retrospectivo	Pediátrico	Sim
Bessmertny e col. ¹⁰	2002	ECA	Adulto	Não
Rodrigo e col. ²³	2000	Metanálise	Adulto	Não
Kokturk e col. ²⁴	2005	ECA	Adulto	Não
Silverman e col. ²⁵	2002	ECA multicêntrico	Adulto	Não
Cheuk e col. ²⁶	2005	Metanálise	Pediátrico	Sim

*Ensaio Clínico Aleatorizado

cluíram que não há suporte para o uso rotineiro em todos os pacientes, porém as evidências mostraram que parece haver benefício em pacientes com asma grave. Os dois estudos que utilizaram somente crianças mostraram efetividade no uso por via venosa. A dose para os adultos foi de 2 g, corridos em 20 minutos. As doses das crianças foram de 100 mg/kg em 35 minutos, com dose máxima de 2 g e 25 mg/kg em 20 minutos.

Mahajan e col.⁵ realizaram ensaio clínico aleatorizado envolvendo crianças (5 a 17 anos), admitidos no departamento de emergência com história de pelo menos três episódios de broncoespasmo e com VEF₁ entre 45% e 75% do previsto para a idade. O estudo foi realizado de forma duplamente encoberta e os pacientes foram aleatorizados em dois grupos. A intervenção envolveu a administração de MgSO₄ a 6,3% (2 mL), albuterol e solução fisiológica através de nebulização, que foi comparado com outro grupo sem o magnésio. Os autores observaram melhora no VEF₁ aos 10 minutos após a nebulização, que se manteve inalterada até os 20 minutos. Essa melhora não ocorreu de forma significativa no grupo sem o magnésio.

Scarfone e col.⁶ realizaram ensaio clínico aleatório, duplamente encoberto e placebo controlado com crianças (1 e 18 anos). Elas receberam MgSO₄ (75 mg/kg) com dose máxima de 2,5 g, por via venosa ou solução fisiológica pela mesma via. Todos os pacientes receberam nebulização com albuterol (0,15 mg/kg) e metilprednisolona (1 mg/kg), por via venosa. Os pacientes incluídos nesse estudo foram atendidos no departamento de emergência com 8 a 13 pontos observados na tabela do índice pulmonar (Tabela 3). Os 46% dos pacientes tratados com MgSO₄ foram admitidos no hospital, enquanto que 16% foram internados no grupo placebo. Observando a taxa de admissão hospitalar os autores concluíram que a administração rotineira do sulfato de magnésio, por via venosa, em crianças com asma moderada a grave não foi eficaz.

Ciarallo e col.⁸ realizaram ensaio clínico aleatorizado placebo controlado e duplamente encoberto envolven-

do crianças com idade entre 6 e 17,9 anos. As crianças foram divididas em dois grupos para receber MgSO₄ (40 mg/kg) por via venosa ou solução fisiológica pela mesma via. Os autores observaram que ocorreu melhora na PFE maior que 80% no grupo do MgSO₄ e concluíram que houve marcada melhora na função pulmonar de paciente com asma moderada a grave após o uso do MgSO₄ por via venosa.

Bessmertny e col.¹⁰ realizaram ensaio clínico duplamente encoberto, placebo controlado e aleatório com pacientes adultos (18 e 65 anos) atendidos no departamento de emergência com MgSO₄ por nebulização (384 mg em 6 mL de água) e igual volume de placebo (solução fisiológica). Todos os pacientes receberam albuterol previamente à infusão do magnésio e placebo. Os autores concluíram que o magnésio não conferiu benefício aos pacientes adultos com exacerbação aguda de asma. Os próprios autores apontaram que a falha nesse estudo pode ter sido devido ao fato de terem usado solução fisiológica como placebo, já que ela possui a propriedade de melhorar a mobilização do muco bronquial e recomendaram a utilização de placebo verdadeiro para estudos posteriores.

Rodrigo e col.²³ realizaram metanálise que incluiu 5 estudos totalizando 374 pacientes adultos atendidos no departamento de emergência, em que foi estudado o uso venoso do MgSO₄ (1,2 a 2 g) em pacientes com asma grave. Apesar de concluírem que o magnésio não melhorou a função pulmonar de adultos, nem diminuiu a taxa de internação hospitalar, chamaram a atenção para a segurança na administração do fármaco por via venosa. Em 58% dos participantes ocorreu o aparecimento de efeitos adversos menores: fadiga moderada, sensação de calor corporal, rubor e urticária nos membros superiores.

Kokturk e col.²⁴ em ensaio clínico aleatorizado com pacientes adultos utilizando o magnésio (2,5 mL a 6,3%) como veículo para nebulização do salbutamol. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo da solução fisiológica apresentou melhora na PFE uma

Tabela 3 - Índice Pulmonar⁶

Pontuação	FR (rpm)*	Sibilo**	Taxa I:E***	Músculos Acessórios	Saturação de Oxigênio
0	< 31	Nenhum	2:1	Nenhum	99-100
1	31-45	Final da expiração	1:1	+	96-98
2	46-60	Toda expiração	1:2	++	93-95
3	>60	Sem estetoscópio	1:3	+++	<93

*FR = frequência respiratória. Se paciente maior que 6 anos: até 20 – zero ponto; 21-35 apenas 1 ponto; 36-50, 2 pontos; > 50 – 3 pontos.

**Se nenhum sibilo dificulta a entrada de ar: 3 pontos.

***I:E é a relação inspiração: expiração.

Considerar: < 8 - leve a moderada, 8-13 - grave e > 13 - muito grave

hora mais cedo que o grupo do magnésio, por isso os autores concluíram pela ausência no benefício no uso do sulfato como veículo na nebulização. Uma grande limitação desse estudo foi o fato de ter sido realizado de forma encoberta simples.

Silverman e col.²⁵ realizaram ensaio clínico multicêntrico aleatório, placebo controlado e duplamente encoberto em pacientes adultos (18 e 60 anos) atendidos no departamento de emergência com VEF₁ menor do que 30% do previsto, avaliando o uso do MgSO₄ venoso na dose de 2 g. Foram incluídos 248 pacientes. Em pacientes com VEF₁ maior que 25 não houve benefício, porém nos pacientes com valores abaixo de 25 houve melhora significativa da função pulmonar. Não foi observada diminuição na taxa de admissão hospitalar.

Cheuk e col.²⁶ selecionaram 5 estudos para realização de metanálise incluindo 182 pacientes pediátricos atendidos no departamento de emergência. As doses administradas nos pacientes foram: 25 mg/kg, 40 mg/kg e 75 mg/kg. Os autores concluíram que houve benefício quando o magnésio foi utilizado como coadjuvante no tratamento tradicional com agente β-agonista inalatório e corticóide sistêmico.

O uso rotineiro do sulfato de magnésio, por via venosa e nebulização no departamento de emergência não é recomendado; entretanto, além de ser uma medicação de baixo custo e sem efeitos colaterais importantes, trás algum benefício quando utilizado como medicação coadjuvante nos casos mais graves de asma aguda.

REFERÊNCIAS

- Magladi AB, Hoelz C, Meyer EC et al – Asma Aguda: Diagnóstico e Tratamento, em: Knobel E - Condutas no Paciente Grave. 3ª Ed, São Paulo, Atheneu, 2006;549-560.
- Blitz M, Blitz S, Hughes R et al – Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest*, 2005;128:337-344.
- Rezende V – Crise de Asma, em: Nacul FE – Medicina Intensiva Abordagem Prática. Rio de Janeiro, Revinter, 2004;251-256.
- Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C et al – Intravenous magnesium sulfate treatment for acute asthma in the emergency department: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med*, 2000;36:181-190.
- Mahajan P, Haritos D, Rosenberg N et al – Comparison of nebulized magnesium sulfate plus albuterol to nebulized albuterol plus saline in children with acute exacerbations of mild to moderate asthma. *J Emerg Med*, 2004;27:21-25.
- Scarfone RJ, Loiselle JM, Joffe MD et al – A randomized trial of magnesium in the emergency department treatment of children with asthma. *Ann Emerg Med*, 2000;36:572-578.
- Rowe BH, Camargo CA Jr – The use of magnesium sulfate in acute asthma: rapid uptake of evidence in North American emergency departments. *J Allergy Clin Immunol*, 2006;117:53-58.
- Ciarallo L, Brousseau D, Reinert S – Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2000;154:979-983.
- Glover ML, Machado C, Totapally BR – Magnesium sulfate administered via continuous intravenous infusion in pediatric patients with refractory wheezing. *J Crit Care*, 2002;17:255-258.
- Bessmertny O, DiGregorio RV, Cohen H et al – A randomized clinical trial of nebulized magnesium sulfate in addition to albuterol in the treatment of acute mild-to-moderate asthma exacerbations in adults. *Ann Emerg Med*, 2002;39:585-591.
- Motoyama E, Yamada A, Cicarelli DD et al – Relação entre magnésio sérico total e mortalidade em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica em unidades de terapia intensiva pós-operatória. *RBTI*, 2005;17:262-264.
- Rodrigo GT, Rodrigo C, Hall JB – Acute asthma in adults: a review. *Chest*, 2004; 125:1081-1102.
- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma 2006. *J Brás Pneumol*, 2006;32, supl 7:s447-s474.
- British Guideline on the Management of Asthma. www.brit-thoracic.org.uk/asthma-guideline-download.html, acessado em: 11/06/2007.
- Telci L, Esen F, Akcora D et al – Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *Br J Anaesth*, 2002;89:594-598.
- Alday Munoz E, Una Orejon R, Redondo Calvo FJ et al – Magnesium in anesthesia and postoperative recovery care. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2005;52:222-234.
- Elsharnouby NM, Elsharnouby MM – Magnesium sulphate as a technique of hypotensive anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2006;96:727-731.
- Poscarella PJB, Pineda M – Efectos del sulfato de magnesio en la respuesta hemodinámica durante la laringoscopia e intubación traqueal. *Rev Ven Anest*, 1998;3:8-12.
- Kara H, Sahin N, Ullusan V et al – Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol*, 2002;19:52-56.
- Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM et al – Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol*, 2001;18:723-729.
- Marino PL – Farmacoterapia Respiratória, em: Marino PL – Compêndio de UTI. 2ª Ed, Porto Alegre, Artmed, 2000;329-341.
- Eisenkraft JB, Cohen E, Neustein SM – Anestesia para Cirurgia Torácica, em: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK – Anestesia Clínica. 4ª Ed, São Paulo, Manole, 2004;813-852.
- Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O – Efficacy of magnesium sulfate in acute adult asthma: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med*, 2000;18:216-221.
- Kokturk N, Turktas H, Kara P et al – A randomized clinical trial of magnesium sulphate as a vehicle for nebulized salbutamol in the treatment of moderate to severe asthma attacks. *Pulm Pharmacol Ther*, 2005;18:416-421.
- Silverman RA, Osborn H, Runge J et al – IV magnesium sulfate in the treatment of acute severe asthma: a multicenter randomized controlled trial. *Chest*, 2002;122:489-497.
- Cheuk DK, Chau TC, Lee SL – A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child*, 2005;90:74-77.