ARTIGO DE REVISÃO

RBTI 2006;18:2: 190-195

Delirium em Pacientes Críticos*

Delirium in the Critically ill Patient

Renata Fittipaldi Pessoa1, Flávio Eduardo Nácul2

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O delirium é um achado freqüente em pacientes críticos. Apesar de estar associado a um aumento da morbidade e mortalidade, ainda é pouco reconhecido pelos intensivistas. Esta revisão teve como objetivo revisar os principais aspectos relacionados ao delirium no paciente critico.

CONTEÚDO: Definição, incidência, mortalidade, fatores de risco, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do *delirium* no paciente crítico.

CONCLUSÕES: O delirium é um distúrbio da consciência, cognição e percepção que pode acometer até 80% dos pacientes em ventilação mecânica. Os fatores de risco incluem doenças sistêmicas agudas, idade avançada, distúrbios cognitivos preexistentes, privação do sono e certas medicações, como os fármacos com atividade anticolinérgica. Embora novas ferramentas estejam disponíveis para o seu rápido diagnóstico em pacientes críticos, os profissionais de saúde ainda não costumam monitorizar esta condição. Nos últimos anos a prevenção e o diagnóstico têm sido priorizados. O haloperidol continua sendo a medicação de escolha embora exista alguma evidência da eficácia da risperidona.

Unitermos: CTI, delirium, pacientes críticos

- 1. Pesquisadora do Núcleo de Pesquisa Clínica da Clínica São Vicente- Rio de Janeiro, RJ
- Coordenador do Centro de Terapia Intensiva e do Núcleo de Pesquisa Clínica da Clínica São Vicente, Rio de Janeiro, RJ
- * Recebido do Núcleo de Pesquisa Clínica Unidade de Terapia Intensiva da Clínica São Vicente, Rio de Janeiro, RJ

Apresentado em 29 de dezembro de 2005 Aceito para publicação em 26 de junho de 2006

Endereço para correspondência: Dr. Flávio Eduardo Nácul Rua João Borges, 204 Gávea 22451-100 Rio de Janeiro, RJ E-mail: pesquisa@svgavea.com.br

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2006

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: *Delirium* is a frequent finding in the critically ill patient. Although it is associated with increased morbidity and mortality, it is often not recognized by intensive care doctors. This review will address the main issues regarding *delirium* in critically ill patients.

CONTENTS: Definition, incidence, mortality, risk factors, diagnosis, and treatment of *delirium* in the critically ill.

CONCLUSIONS: Delirium is defined as a disturbance of consciousness, attention, cognition and perception that occurs frequently in critically ill patients. It occurs in as many as 80% of mechanically ventilated ICU patients. Risk factors for *delirium* include acute systemic illnesses, older age, pre-existing cognitive impairment, sleep deprivation, and medications with anticholinergic activity. Although new assessment tools are available for rapidly and accurately measuring *delirium* in critically ill patients, healthcare professionals still do not regularly monitor for this condition. In recent years, the emphasis in the approach to *delirium* has shifted to systematic screening and prevention. Haloperidol remains the standard treatment for *delirium*, but there is some evidence for the efficacy of risperidone.

Key Words: critically ill patients, delirium, ICU

INTRODUÇÃO

O delirium é um distúrbio da consciência, atenção, cognição e percepção caracterizado por início agudo e flutuante da função cognitiva, de forma que a capacidade do paciente receber, processar, armazenar e recordar informações está marcadamente alterada¹. Ele ocorre em curto período (horas ou dias), é geralmente reversível e pode ser conseqüência direta de uma condição médica, síndrome de intoxicação ou abstinência, causada por uso de drogas mesmo em concentração terapêutica, exposição a toxinas ou a combinação destes fatores.

O delirium possui mais de 25 sinônimos, incluindo encefalopatias aguda e séptica, psicose tóxica, psicose

do CTI e estado agudo confusional, porém o termo *delirium* tem sido bastante usado em artigos científicos por ter sido desenvolvido e validado pela *Diagnostical* and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV)².

INCIDÊNCIA E MORBIMORTALIDADE

A prevalência de *delirium* em pacientes críticos varia entre os diversos estudos e pode acometer cerca de 80% dos pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, em uso de ventilação mecânica^{3,4}, porém, apenas 32% a 66% dos pacientes são corretamente diagnosticados e tratados⁵.

O delirium tem sido associado ao maior tempo de permanência do paciente no hospital e ao aumento da mortalidade⁴.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO

O delirium tem recebido pouca atenção dos profissionais que atuam em UTI, principalmente porque raramente é a razão primária de admissão de pacientes. É comumente considerado por parte dos profissionais de saúde como uma iatrogenia promovida por fármacos ou uma psicose do paciente crítico ("ICU psychosis"). Estudos prévios efetuados em pacientes fazendo uso de ventilação mecânica e idosos com insuficiência respiratória chamaram a atenção para a importância do seu reconhecimento e conseqüentemente um tratamento adequado ao paciente crítico⁶.

Dentre os médicos intensivistas que destacam o *deli-rium* como uma importante forma de disfunção orgânica, apenas 6,4% monitorizam esta condição, segundo estudo apresentado por Ely e col. em 2002 ⁵. Atualmente, ele é considerado um componente integral da monitorização do paciente, de acordo com o guia clínico prático de sedativos e analgesia da *Society of Critical Care Medicine* dos Estados Unidos.

FATORES DE RISCO E CAUSAS

O estudo de Dubois sobre fatores de risco para o desenvolvimento de *delirium* em pacientes críticos mostrou que hipertensão arterial, fumo, hiperbilirrubinemia, e o uso de morfina através de cateter peridural estão associados com o aparecimento de *delirium*. Sabe-se também que a redução prévia da cognição, doença crítica, administração de certos medicamentos e idade avançada também são fatores de risco^{6,7,8}. Os fármacos associados com delirium são principalmente aqueles com atividade anticolinérgica como antidepressivos tricíclicos e anti-histamínicos que fazem parte do grupo de medicamentos de alto risco9,10. Outro grupo de fármacos que inclui os benzodiazepínicos, inibidores dos receptores H2, digitálicos, furosemida, glicocorticóides, opióides e antiinflamatórios são menos frequentemente associados a reações de delirium e constituem um grupo de médio risco¹⁰. O aumento da meia-vida de muitos benzodiazepínicos em pacientes idosos aumenta o risco de acúmulo, o que poderia levar a um aumento da concentração sérica que alcançaria um nível onde o delirium é induzido. Todos os antiinflamatórios não-esteróides (AINES) foram relatados como indutores de delirium, especialmente a indometacina. O ácido acetil salicílico, em altas doses. também foi relatado como indutor de delirium¹⁰.

Fatores ambientais também podem desencadeá-lo, como estresse induzido pelo desconhecimento do ambiente, ruído de alarme, mudança constante dos profissionais que prestam assistência e cuidados ou procedimentos mal explicados ao pacientes.

FISIOPATOLOGIA

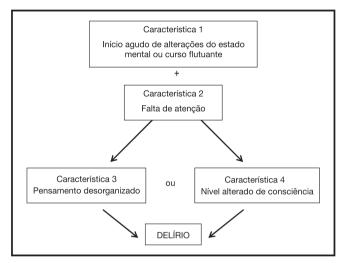
Os mecanismos fisiopatológicos exatos envolvidos no desenvolvimento e progressão do *delirium* ainda permanecem desconhecidos. Provavelmente, estes mecanismos estejam relacionados à alterações nas concentrações de neurotransmissores, que modulam o controle da função cognitiva, comportamento e humor.

Os neurotransmissores provavelmente associados aos sintomas característicos do *delirium* são a acetilcolina, serotonina, dopamina, noradrenalina e GABA¹¹.

Uma função colinérgica diminuída ou um excesso de liberação de dopamina estão associados ao aparecimento de *delirium*. Sabe-se que fármacos antipsicóticos antagonizam a dopamina e podem ser utilizados para combater o *delirium* enquanto fármacos com atividade anticolinérgica reduzem a ação da acetilcolina e podem produzir *delirium*. Golinger demonstrou que o plasma de pacientes internados que apresentaram *delirium* apresentava um aumento na atividade anticolinérgica sugerindo que substâncias anticolinérgicas endógenas possam ser produzidas durante a doença aguda⁹.

As hipóteses acerca da sua fisiopatologia são baseadas em pesquisas com animais. De acordo com a hipótese dos neurotransmissores, uma diminuição do metabolismo oxidativo no cérebro causa disfunção cerebral devido a anormalidades de vários sistemas de neurotransmissores, podem realçar os diferentes sintomas

e apresentações clínicas do *delirium*. Por outro lado, a hipótese antiinflamatória, discute que um aumento da secreção de citocinas em situações de estresse físico poderia estar relacionado à sua ocorrência. É sabido que as citocinas podem influenciar a atividade de vários sistemas de neurotransmissores e estes mecanismos podem interagir entre si^{12,13}.



Quadro 1 - Diagrama de Fluxo do Método CAM-ICU Para diagnóstico do *delirium* é preciso identificar a presença de alterações do estado mental, desatenção e pensamento desorganizado ou nível alterado da consciência. Retirado de Ely EW e col. 2001 7.

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico inclui: a) comprometimento do nível de consciência (da distraibilidade ao coma) e atenção (capacidade reduzida para direcionar, focar, manter e mudar o foco de atenção); b) comprometimento generalizado do funcionamento cognitivo (distúrbios da percepção, redução da capacidade de abstração e compreensão, dificuldade para aprender informações novas, desorientação no tempo); c) aumento ou redução da atividade psicomotora; d) comprometimento do ciclo sono-vigília; e e) transtornos emocionais (depressão, ansiedade, medo, irritabilidade, euforia, apatia, perplexidade). As manifestações clínicas têm início abrupto, apresentam flutuação em intensidade durante o dia e de um dia para outro e duração limitada (Quadro 1).

MÉTODOS PARA O DIAGNÓSTICO

Atualmente utiliza-se o método de Avaliação CAM-ICU (Confusion Assessment Method in a Intensive Care Unit) para diagnosticar o delirium em pacientes críticos (Quadro 1 e 2)⁶. Este método foi adaptado do método CAM, desenvolvido inicialmente para médicos não-psiquiatras com o objetivo de identificá-lo em pacientes capazes

Quadro 2 – Manual CAM-ICU para Diagnóstico do Delirium

CAM-ICU - Características e Descrições

Característica 1: Início agudo ou curso flutuante

A. Há evidência de uma alteração aguda no estado mental em relação ao estado basal?

B. Este comportamento (anormal) flutuou nas últimas 24 horas, isto é, teve tendência a ir e vir, ou aumentar ou diminuir na sua gravidade, tendo sido evidenciado por flutuações na escala de sedação (p. ex.: RASS), Glascow, ou avaliação de *delirium* prévio?

Característica 2: Falta de atenção

A. O paciente teve dificuldades em focar a atenção, tal como evidenciado por índices inferiores a 8, quer no componente visual quer no componente auditivo do Teste te Atenção (Attention Screening Examination - ASE)?

Característica 3: Pensamento desorganizado

Ausente Presente

Ausente Presente

Ausente Presente

Existem sinais de pensamento desorganizado ou incoerente tal como evidenciado por respostas incorretas a duas ou mais das 4 questões e/ou incapacidade de obedecer aos seguintes comandos:

Questões (alternar conjunto A e conjunto B)

Conjunto A

- 1. Uma pedra pode flutuar na água?
- 2. Existem peixes no mar?
- 3. Um quilo pesa mais do que dois quilos?
- 4. Pode-se usar um martelo para pesar uma agulha?

Conjunto B

- 1. Uma folha pode flutuar na água?
- 2. Existem elefantes no mar?
- 3. Dois quilos pesam mais do que um quilo ?
- 4. Pode usar-se um martelo para cortar madeira?

Característica 4. Nível de consciência alterado

Ausente Presente

O nível de consciência do paciente é outro qualquer que não o alerta*, tal como o vigil**, letárgico*** ou estuporoso****? (p. ex.: RASS diferente de "0" na altura da avaliação)

CAM-ICU Global (Características 1 e 2 e quer característica 3 ou 4)

m Não

^{*}Alerta: completamente ciente do ambiente, e inter-atua apropriadamente de forma espontânea.

^{**} Vigilante: hiper-alerta. ***Letárgico: sonolento mas facilmente despertável, não está ciente de alguns elementos do ambiente ou não interage de forma apropriada com o entrevistador; torna-se completamente ciente do ambiente e interage apropriadamente quando estimulado minimamente. ****Estuporoso: completamente alheado mesmo quando estimulado vigorosamente; só despertável com estímulos vigorosos e repetidos, e assim que o estímulo cessa, o indivíduo estuporoso volta para o estado anterior de não despertável. Retirado de Ely EW e col. 2001 ⁶.

Quadro 3 - Escala de Richmond de Agitação-Sedação (RASS).

| Pontos | Classificação | Descrição |
|--------|---------------------------|---|
| +4 | Agressivo | Violento; perigoso. |
| +3 | Muito agitado | Conduta agressiva; remoção de tubos ou cateteres. |
| +2 | Agitado | Movimentos sem coordenação freqüentes. |
| +1 | Inquieto | Ansioso, mas sem movimentos agressivos ou vigorosos. |
| 0 | Alerto, calmo | |
| -1 | Sonolento | Não se encontra totalmente alerta, mas tem o despertar sustentado ao som da voz (> 10 seg). |
| -2 | Sedação leve | Acorda rapidamente e faz contato visual com o som da voz (<10 seg). |
| -3 | Sedação moderada | Movimento ou abertura dos olhos ao som da voz (mas sem contato visual). |
| -4 | Sedação profunda | Não responde ao som da voz, mas movimenta ou abre os olhos com estimulação física. |
| -5 | Incapaz de ser despertado | Não responde ao som da voz ou ao estímulo físico. |

Procedimento da medida do RASS:

- 1. Observar o paciente
- · Paciente está alerta, inquieto ou agitado.(0 a +4)
- 2. Se não está alerta, dizer o nome do paciente e pedir para ele abrir os olhos e olhar para o profissional.
- · Paciente acordado com abertura de olhos sustentada e realizando contato visual. (-1)
- Paciente acordado realizando abertura de olhos e contato visual, porém breve. (-2)
- · Paciente é capaz de fazer algum tipo de movimento, porém sem contato visual. (-3)
- 3. Quando paciente não responde ao estimulo verbal realizar estímulos físicos.
- · Paciente realiza algum movimento ao estímulo físico. (-4)
- Paciente não responde a qualquer estímulo. (-5)

de se comunicar verbalmente. É interessante notar que Trzepac e col. mostraram que o *delirium* pode ser diagnosticado mesmo na presença de demência¹⁴. A utilização do método CAM-ICU exige apenas um rápido treinamento, já que o formulário para diagnóstico é de fácil aplicação. Esta nova ferramenta permitiu, portanto, uma rápida e acurada medida em pacientes críticos.

Para diagnóstico do *delirium*, é preciso associar a monitorização da sedação e do *delirium*, através do método de duas etapas para avaliação da consciência. O primeiro passo se refere à avaliação da sedação, que é quantificada pela escala de agitação e sedação de Richmond (*The Richmond Agitation and Sedation Scale* - RASS)¹⁵. Se o RASS (Quadro 3) for superior a - 4 (-3 até +4), deve-se então seguir para o segundo passo, que é a avaliação do *delirium*.

A abordagem em duas etapas do CAM-ICU é adequada para a maior parte dos pacientes que não consegue se comunicar com o avaliador. Os pacientes que não progridem para o passo número 2, como por exemplo, aqueles com nível de sedação RASS - 4 a - 5, não são testados com o restante da avaliação CAM-ICU. Por isso, para aqueles que atingem o passo 2 e apresentam abertura dos olhos apenas com estimulação verbal, a incapacidade para realizar ou completar os componentes do teste de atenção é atribuída à falta de atenção.

TRATAMENTO

O tratamento varia com a condição específica que o está causando e objetiva controlar ou reverter suas

manifestações. De maneira geral, o tratamento procura proteger o paciente de qualquer lesão¹⁶.

Condições que contribuam para a confusão mental devem ser tratadas. Dentre estas, destacam-se a insuficiência cardíaca, hipóxia, hipercapnia, alterações tireoidianas, anemia, desordens nutricionais, infecções, insuficiência renal, insuficiência hepática e condições psiquiátricas, como a depressão. A correção destas anormalidades geralmente melhora o funcionamento cerebral.

O tratamento do *delirium* pode incluir medidas como a flexibilização do horário de visitas para permitir maior interação com familiares e amigos, o uso de relógios e calendários no ambiente para permitir uma maior orientação de tempo, além de redução de ruídos e iluminação noturna com o objetivo de aumentar o conforto do paciente. É importante lembrar que a comunicação clara deve ser priorizada.

Fármacos podem ser necessários no controle de comportamentos agressivos ou agitados, que podem causar danos ao paciente e aos profissionais de saúde envolvidos.

Um estudo clínico realizado por Breibart e col., analisou aleatoriamente 31 pacientes portadores de AIDS em *delirium* a um tratamento com haloperidol, clorpromazina ou lorazepam¹⁷. O tratamento com haloperidol ou clorpromazina resultou em melhora significativa, enquanto que não se observou melhora no grupo tratado com lorazepam. O tratamento com haloperidol ou clorpromazina foi associado à baixa prevalência de efeitos adversos extrapiramidais. Todos os pacientes

que receberam lorazepam, entretanto, desenvolveram efeitos adversos incluindo sedação, desinibição, ataxia e aumento da confusão mental. Portanto, os sintomas do *delirium* em pacientes portadores de AIDS hospitalizados podem ser tratados efetivamente com poucos efeitos adversos através do uso de antipsicóticos.

O uso de antidepressivos no tratamento do *delirium* foi avaliado por Uchiama e col. A mianserina mostrou ser efetiva, especialmente no tratamento de distúrbios de comportamento e de sono, e foi quase que desprovida de efeitos adversos indesejáveis, incluindo efeitos extrapiramidais¹⁸.

Embora não exista uma droga oficialmente indicada para o tratamento do *delirium*, os mais experientes sugerem o uso de haloperidol, (por via oral ou venosa), como fármaco de escolha. A dose inicial sugerida é de 5 mg por via oral ou intravenosa em duas tomadas diárias. Outros antipsicóticos, como a risperidona na dose de 0,5 mg por via oral duas vezes ao dia também podem ser utilizados¹⁹.

RESULTADOS CLÍNICOS

Ely e col. fizeram um estudo envolvendo 275 pacientes em ventilação mecânica, admitidos entre fevereiro de 2000 e maio de 2001 ⁴. Estes pacientes foram avaliados durante 2158 dias em unidade de terapia intensiva e submetidos aos métodos de CAM-ICU para o diagnóstico de *delirium*. Através deste estudo, pôdese concluir que o *delirium* é um preditor independente de mortalidade, além de implicar em maior tempo de permanência hospitalar⁴. O seu desenvolvimento foi associado a aumento de três vezes do risco de morte, após controle de comorbidades preexistentes, a gravidade da doença e ao uso de medicações sedativas e analgésicas.

Alguns estudos clínicos aleatórios objetivaram prevenir os sintomas do *delirium*. Marcantonio e col.²⁰ investigaram se a consulta pré-operatória de pacientes, seguido de visitas geriátricas diárias de acordo com um protocolo estruturado, poderia prevenir o *delirium* em um grupo de 126 pacientes idosos após fratura do quadril. A consulta dos geriatras incluía recomendações como uma adequada oferta de oxigênio; balanço de fluídos e eletrólitos; tratamento da dor e eliminação de medicações desnecessárias. Neste trabalho, embora a intervenção não tenha diferido entre os grupos, aquele que foi entrevistado apresentou menor incidência de *delirium*. Apesar desta redução, o tempo de permanência hospitalar não diferiu significativamente entre os dois grupos.

Um estudo não aleatório realizado por Milisen e col.²¹, verificaram o efeito de um programa de intervenção interdisciplinar aplicado por enfermeiras na incidência e curso (gravidade e duração) do *delirium*, em pacientes idosos com fratura do quadril. A intervenção consistiu em um programa de educação da equipe de enfermagem, além do uso de recursos audiovisuais e especialistas em psicogeriatria. Embora não tenha ocorrido efeito significativo na incidência (23,3% no controle *versus* 20% no grupo entrevistado), a sua duração foi mais curta e com menor a gravidade no grupo entrevistado.

CONCLUSÃO

O delirium é uma condição clínica de alta prevalência em pacientes críticos, porém ainda pouco diagnosticada pelos intensivistas⁵. Suas causas são multifatoriais e sua prevenção é importante. O tratamento atual consiste no uso de drogas antipsicóticas⁶.

AGRADECIMENTOS:

Agradecimento especial a Dídia Fortes, estudante de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ e a Juliane Bacellar R. Rodriguez, Denise Santos Costa, Dra. Alessandra Alves, Dr. Luiz Antonio Martins, Dra. Patrícia D'Alessandro – Clínica São Vicente – Rio de Janeiro pelas sugestões e revisão do texto.

REFERÊNCIAS

- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA et al Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of *delirium*. Ann Intern Med. 1990:113:941-948.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994;123-133.
- Ely EW, Margolin R, Francis J et al Evaluation of delirium in critically ill
 patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Crit Care Med, 2001;29:1370-1379.
- Ely EW, Shintani A, Truman B et al Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. JAMA, 2004;291:1753-1762.
- Ely EW, Stephens RK, Jackson JC et al Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of *delirium* in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. Crit Care Med, 2004;32:106-112.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont L, et al. *Delirium* in a intensive care unit: a study of risk factors. Intensive Care Med, 2001;27:1297-1304.
- Ely EW, Inouye SK, Bernard GR et al Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). JAMA, 2001;286:2703-2710.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN A prospective study of delirium in hospitalized elderly. JAMA, 1990;263:1097-1101.
- 09. Golinger RC, Peet T, Tune LE Association of elevated plasma anti-

DELIRIUM EM PACIENTES CRÍTICOS

- cholinergic activity with *delirium* in surgical patient. Am J Psychiatry, 1987;144:1218-1220.
- Karlsson I Drugs that induce delirium. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999;10:412-415.
- Alagiakrishnan K, Wiens CA An approach to drug induced delirium in the elderly. Postgrad Med J, 2004;80:388-393.
- van der Mast RC Pathophysiology of delirium. J Geriatr Psychiatry Neurol, 1998;11:138-145.
- Trzepacz PT Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. Semin Clin Neuropsychiatry, 2000:5:132-148.
- Trzepacz PT, Mulsant BH, Amanda Dew M et al Is delirium different when it occurs in dementia? A study using the delirium rating scale. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1998;10:199-204.
- Ely EW, Truman B, Shintani A et al Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Seda-

- tion Scale (RASS). JAMA, 2003;289:2983-2991.
- Weber JB, Coverdale JH, Kunik ME Delirium: current trends in prevention and treatment. Intern Med J, 2004;34:115-121.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM et al A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry, 1996;153:231-237.
- Uchiyama M, Tanaka K, Isse K et al Efficacy of mianserin on symptoms of delirium in the aged: an open trial study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1996;20:651-656.
- 19. Inouye, SK. *Delirium* in older patients. N Engl Med, 2006;354:1157-1165
- Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ et al Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. J Am Geriatr Soc, 2001;49:516-522.
- Milisen K, Foreman MD, Abraham IL et al A nurse-led interdisciplinary intervention program for *delirium* in elderly hip-fracture patients. J Am Geriatr Soc, 2001;49:523-532.